ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XXVIII, № 6, 1975

УДК 547.854.83

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛСУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ

VI. СИНТЕЗ 4-СУЛЬФАНИЛАМИДОПРОИЗВОДНЫХ 5-(3-КАРБЭТОКСИ-4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНОВ

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

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

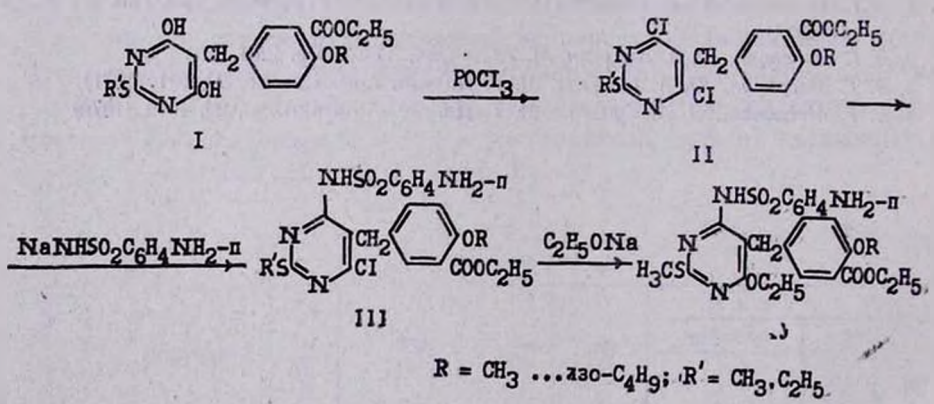
Поступило 3 XII 1974

Синтезированы 4-сульфаниламидо-6-этокси- и 4-этокси-6-хлорпроизводные пиримидина.

Табл. 2, библ. ссылок 6.

В предыдущем сообщении [1] нами описан синтез некоторых 4-сульфаниламидо-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов с целью изучения гипогликемической и антибактериальной активности. Для оценки зависимости биологических свойств от структуры было интересно ввести в бензольное кольцо карбэтоксильную группу.

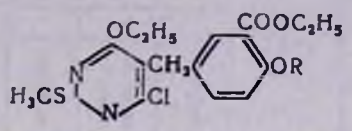
4-Сульфаниламидопиримидины III были получены нами из 4,6-диоксипиримидинов I [2] по схеме



Исследование условий реакции показало, что для синтеза III из II требуются 3-кратный избыток натрийсульфаниламида и нагревание при 120—130° в течение 2—3 час. Наличие SO_2 группы в соединениях III и IV показано поглощением при 1175—1185 и 1340—1350 *см*$^{-1}$ в ИК спектрах.

Сульфаниламидоалкоксипиримидины интересны тем, что могут обладать антибактериальными свойствами, многие из них ультрапролонгированного действия [3,4].

В продолжение исследований по замещению атомов хлора [5,6] в 4,6-дихлорпиримидинах II взаимодействием с эквимольным количеством этилата натрия получены этоксихлорпиримидины V:



V

R=CH_3, C_4H_9.

Синтезированные 4-сульфамидо-5-(3-карбэтокси-4-алкоксибензил)пиримидины in vitro обладают слабым антибактериальным действием в отношении золотистого стафилококка.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-10 в суспензии в вазелиновом масле. Хроматографирование проводилось на силуфоле в системе эфир—петролейный эфир (3:1). Обнаружение пятен проводилось ультрахемоскопом УИ-1.

2-Метилтио-4,6-диокси-5-(3-карбэтокси-4-алкоксибензил)пиримидины (I, R′=CH_3). А. Получены по ранее описанному способу [2]—алкилированием йодистым метилом в метаноле в присутствии едкого кали. Б. Смесь 0,02 моля 2-меркапто-4,6-диоксипиримидина, 25 *мл* 5% раствора КОН, 3,3 *мл* (0,025 моля) диметилсульфата оставляют при комнатной температуре на 18—20 час. Отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Температура плавления смеси с веществом, описанным в А, депрессии не дает.

2-Алкилтио-4,6-дихлор-5-(3-карбэтокси-4-алкоксибензил)пиримидины II. К 30,6 *мл* (0,2 моля) свежеперегнанной хлорокиси фосфора добавляют постепенно 3,16 *г* (0,04 моля) пиридина, затем при перемешивании и охлаждении 0,02 моля 4,6-диоксипиримидина I. Реакционную смесь нагревают при 90—100°. Избыток хлорокиси фосфора отгоняют, остаток выливают в стакан со льдом. Через 12—15 час. кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из безводного спирта (табл. 1).

2-Алкилтио-4-сульфаниламидо-6-хлор-5-(3-карбэтокси-4-алкоксибензил)пиримидины (III). К 0,7 *г* (0,01 моля) ацетамида, нагретого до 70°, при перемешивании прибавляют смесь 0,005 моля 4,6-дихлорпиримидина II и 2,9 *г* (0,015 моля) натрийсульфаниламида. Температуру реакционной смеси доводят до 120—130° и нагревание продолжают в течение 2—3 час. После охлаждения прибавляют 30 *мл* воды и прикапыванием 1 *н*

соляной кислоты доводят pH до 8. Отфильтровывают и вновь подкисляют фильтрат при 5° до pH 4. Перекристаллизацию проводят из 70% спирта (табл. 2).

Таблица 1

4,6-Дихлорпиримидины II

R	R′	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, % N найдено	N вычислено	H найдено	H вычислено	Cl найдено	Cl вычислено	R_f
CH_3	CH_3	65,2	96—97	7,26	7,23	8,04	8,28	18,66	18,32	0,60
C_2H_5	CH_3	60,3	81—82	7,21	6,97	8,13	7,98	17,97	17,68	0,75
C_3H_7	CH_3	67,7	79—80	7,04	6,74	8,05	7,71	17,36	17,09	0,83
C_4H_9	CH_3	61,1	90—91	6,64	6,52	7,19	7,46	16,87	16,53	0,79
изо-C_4H_9	CH_3	63,3	60—61	6,74	6,52	7,78	7,46	16,79	16,53	0,81
CH_3	C_2H_5	51,2	77—78	7,27	6,97	8,22	7,98	17,95	17,68	0,57
C_2H_5	C_2H_5	52,5	110—111	6,43	6,74	7,52	7,71	17,31	17,09	0,66

Таблица 2

4-Сульфаниламидопиримидины III

R	R′	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, % N найдено	N вычислено	S найдено	S вычислено	Cl найдено	Cl вычислено
CH_3	CH_3	35,5	176—177	10,58	10,71	11,98	12,26	7,09	6,77
C_2H_5	CH_3	28,1	192—193	10,14	10,43	12,23	11,94	6,42	6,60
C_3H_7	CH_3	34,7	194—196	10,34	10,16	11,92	11,63	6,70	6,43
C_4H_9	CH_3	30,5	188—189	9,71	9,91	11,07	11,34	6,53	6,27
изо-C_4H_9	CH_3	27,2	207—208	9,68	9,91	11,11	11,34	6,37	6,27
CH_3	C_2H_5	25,4	169—170	10,73	10,43	11,61	11,94	6,66	6,60
C_2H_5	C_2H_5	24,6	174—175	10,09	10,16	11,34	11,63	6,76	6,43

2-Метилтио-4-сульфаниламидо-6-этокси-5-(3-карбэтокси-4-алкоксибензил)пиримидины IV. Смесь этилата натрия, приготовленного из 0,092 *г* (0,004 *г-ат*) натрия и 20 *мл* безводного спирта, и 0,002 моля 4-сульфаниламидопиримидина III нагревают 80 час. Осадок отфильтровывают, отгоняют спирт и прибавляют 25 *мл* воды. Продукт осаждают прикапыванием 6 *н* соляной кислоты до pH 4 при 8—10°. Осадок перекристаллизовывают из 60% спирта. Выход IV ($R=CH_3$) 45,3%, т. пл. 167—168°. Найдено %: N 10,33; S 11,81. $C_{24}H_{28}N_4O_6S_2$. Вычислено %: N 10,52; S 12,04. Выход IV ($R=$*изо*-C_4H_9) 43,4%, т. пл. 181—183°. Найдено %: N 10,01; S 11,26. $C_{27}H_{34}N_4O_6S_2$. Вычислено %: N 9,74; S 11,15.

2-Метилтио-4-этокси-6-хлор-5-(3-карбэтокси-4-алкоксибензил)пиримидины V. К этилату натрия, приготовленному из 0,046 *г* (0,002 *г-ат*) натрия и 20 *мл* безводного спирта, прибавляют 0,002 моля соответствующего дихлорпиримидина II и смесь нагревают на водяной бане 1,5—2 часа. Отфильтровывают осадок, отгоняют спирт, прибавляют воду, экстрагируют эфиром и высушивают. После отгонки эфира вещество кристаллизуется. Очистку проводят перекристаллизацией из безводного спирта. Выход V ($R=CH_3$) 60,5%, т. пл. 105—106°. R_f 0,67. Найдено %: N 7,07; S 7,87; Cl 8,68. $C_{18}H_{21}N_2SO_4Cl$. Вычислено %: N 7,05; S 8,07; Cl 8,93. Выход V ($R=C_4H_9$) 61,2%, т. пл. 54—55°. R_f 0,70. Найдено %: N 6,05; S 7,02; Cl 8,26. $C_{21}H_{27}SO_4Cl$. Вычислено %: N 6,38; S 7,30; Cl 8,07.

ԱՐԻԼՍՈՒԼՖՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

VI. 5-(3-ԿԱՐԲԷԹՕՔՍԻ-4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ) ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ 4-ՍՈՒԼՖԱՆԻԼԱՄԻԴԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

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

4,6-Դիօքսիպիրիմիդինները տաքացնելով ֆոսֆորի օքսիքլորիդի հետ պիրիդինի միջավայրում փոխարկվել են 4,6-դիքլորածանցյալների։ Վերջիններից և նատրիումսուլֆանիլամիդից ստացվել են 4-սուլֆանիլամիդա-6-քլորպիրիմիդիններ, որոնց, ինչպես նաև 4,6-դիքլորպիրիմիդինների տաքացումը նատրիում եթիլատի հետ հանգեցնում է համապատասխան 4-էթօքսի-6-քլոր- և 4-սուլֆանիլամիդո-6-էթօքսիածանցյալների ստացմանը։

ARYLSULPHONIC ACID DERIVATIVES

VI. SYNTHESIS OF 4-SULPHANILAMIDO-DERIVATIVES OF 5-(3-CARBETHOXY-4-ALKOXYBENZYL)PYRIMIDINES

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

For the purposes of studing antibacterial and hypoglycemic activities, 2-alkylthio-4-sulphanilamido-6-chloro-5-(3-carbethoxy-4-alkoxybenzyl)pyrimidines were prepared from 4,6-dichloropyrimidines and were subsequently transformed into the corresponding 6-ethoxypyrimidines. 2-Methylthio-4-ethoxy-6-chloro-5-(3-carbetoxy-4-alkoxybenzyl)pyrimidines were obtained by the action of sodium ethoxide upon the 4,6-dichloro-derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. А. Ароян, Л. А. Григорян, М. А. Калдрикян*, Арм. хим. ж., 26, 1020 (1973).
2. *Л. А. Григорян, Р. Г. Мирзоян, М. А. Калдрикян, А. А. Ароян*, Арм. хим ж., 28, 155 (1975).
3. *В. А. Засосов, Т. Н. Никулина, Л. С. Блинова, В. С. Оноприенко, В. Н. Сычева, Т. Н. Соколова, К. С. Бородина, К. В. Денисова*, ХФЖ, 6, 29 (1972).
4. Сб. тр. ВНИХФИ под ред. *К. Ю. Новицкого*, М., 1971, стр. 129.
5. *А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян*, Арм. хим. ж., 22, 401 (1969).
6. *Л. А. Григорян, А. А. Ароян, М. А. Калдрикян*, Арм. хим. ж., 27, 148 (1974).