

УДК 547.551.525.211.11+547.853.3

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛСУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ  
 VII. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЯДА  
 СУЛЬФАМИДОПИРИМИДИНОВ

Л. А. ГРИГОРЯН, М. А. КАЛДРИКЯН, Н. О. СТЕПАНЯН,  
 Ж. М. БУНАТЯН и А. А. АРОЯН

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

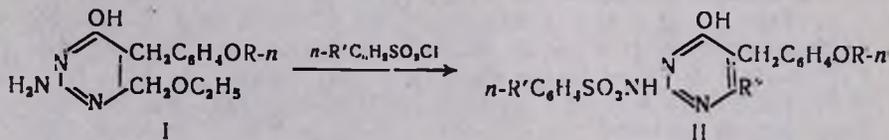
Поступило 3 XII 1974

Действием хлорокиси фосфора на 4-оксн-6-этоксиметилпиримидины получены соответствующие 4-хлорпроизводные. Нагреванием последних с натрийтолуолсульфамидом синтезированы 4-сульфамидопиримидины. Из 2-аминопиримидинов и бензосульфохлоридов получены соответствующие 2-сульфамидопроизводные. Исследованы гипогликемические свойства ряда сульфамидов.

Табл. 2, библи. ссылок 3.

Ранее описан синтез ряда производных арилсульфоновых кислот [1], содержащих кольцо пиримидина с различными заместителями. В продолжение этих исследований с целью выяснения зависимости гипогликемической активности от структуры нами предпринят синтез сульфамидопиримидинов II и IV.

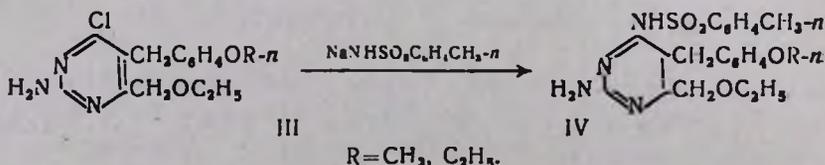
Синтез II осуществлен взаимодействием 2-аминопиримидинов I [2] с соответствующими бензосульфохлоридами [3] в пиридине.



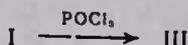
R = CH<sub>3</sub>, ... *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R' = CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>; R'' = OH, CH<sub>3</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Наличие SO<sub>2</sub> группы в II (R = CH<sub>3</sub>, *изо*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R' = OCH<sub>3</sub>, R'' = CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) показано присутствием в ИК спектре полос поглощения в областях 1180, 1350, 1190 и 1360 см<sup>-1</sup>, соответственно.

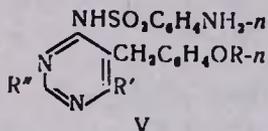
4-Сульфамидопиримидины (IV) получены взаимодействием 2-амино-4-хлор-5-(*n*-алкоксбензил)-6-этоксиметилпиримидинов III с натрийтолуолсульфамидом в ацетамиде.



Выяснилось, что для успешного протекания этой реакции в отличие от 4-сульфамидопиримидинов [1] требуются жесткие условия—3—4 час. нагревание при 140°. В ИК спектрах IV наблюдаются полосы поглощения при 1180 и 1380  $\text{см}^{-1}$ , характерные для  $\text{SO}_2$  группы. Исходные 4-хлорпиримидины III синтезированы кипячением 2-аминопиримидинов I с хлорокисью фосфора в течение 14—15 час.



В настоящей работе приводятся данные по изучению влияния 2- и 4-сульфамидосоединений II, V [1] на уровень сахара в крови.



$\text{R}=\text{CH}_3$ ... *изо*- $\text{C}_4\text{H}_9$ ;  $\text{R}'=\text{Cl}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}''=\text{H}$ ,  $\text{SCH}_3$ .

Действие соединений II и V на уровень сахара в крови у крыс определялось по методу Хагендорна-Йенсена. Препараты вводились внутривенно в дозах 50 и 70  $\text{мг/кг}$ . Изученные сульфамидопиримидины не обладают выраженной гипо- и гипергликемической активностью. Статистически достоверную гипогликемию вызывает 2-сульфамидо-4,6-диокси-5-(*n*-этоксibenзил)пиримидин и 2-метилтио-4-сульфаниламидо-5-(*n*-этоксibenзил)-6-этокспиримидин, понижающие содержание сахара в крови на 14,3 и 12,8%, соответственно.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-10 в суспензии в вазелиновом масле.

**2-Сульфамидопиримидины II ( $\text{R}''=\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ ).** Смесь 0,002 моля 2-аминопиримидина, 0,002 моля *n*-толуол- или *n*-анизолсульфохлорида, 2 *мл* сухого пиридина кипятят на водяной бане 35—40 мин., затем оставляют при комнатной температуре на 18—20 час. Удаляют пиридин под уменьшенным давлением, охлаждают и прибавляют 20 *мл* воды. Через 10—12 час. осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 80% спирта (табл. 1).

**2-Амино-4-хлор-5-(*n*-алкоксibenзил)-6-этоксиметилпиримидины (III).** Смесь 0,01 моля 2-амино-4-оксипиримидина I и 15,3 г (0,1 моля) хлорокиси фосфора кипятят в течение 12—14 час. Отгоняют избыток хлорокиси фосфора, остаток выливают в стакан со льдом и через 10 час. отфильтровывают кристаллы, которые затем 2—3 мин. нагревают с 10 *мл* 40% водного аммиака. По охлаждении фильтруют кристаллы, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта (табл. 2).

**2-Амино-4-толуолсульфамидо-5-(*n*-алкоксibenзил)-6-этоксиметилпиримидины (IV).** К 3 г (0,15 моля) ацетамида при 80° прибавляют смесь 0,005 моля 4-хлорпиримидина III и 1,9 г (0,01 моля) натрийтолуолсульфамида. Поднимают температуру до 140° и продолжают нагревание при энергичном перемешивании в течение 3—4 час. Приливают 20 *мл* воды

и образующиеся кристаллы фильтруют. Очистку проводят кипячением в безводном этаноле. Выход IV ( $R=CH_3$ ) 38,2%, т. пл. 212—214°. Найдено %: N 12,33; S 7,39;  $C_{22}H_{26}N_4SO_4$ . Вычислено %: N 12,67; S 7,24. Выход IV ( $R=C_2H_5$ ) 36,6%, т. пл. 230—232°. Найдено %: N 12,01; S 6,82;  $C_{23}H_{28}N_4SO_4$ . Вычислено %: N 12,27; S 7,02.

Таблица 1

## Сульфамидопиримидины II

R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, %			
				N		S	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	41,5	255—256	9,71	9,47	6,93	7,23
CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	43,1	253—254	8,86	9,14	6,81	6,97
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	40,2	264—266	9,47	9,18	6,72	7,00
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	38,1	245—247	8,58	8,87	6,48	6,77
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	42,4	249—251	9,14	8,91	7,07	6,79
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	OCH <sub>3</sub>	39,5	260—261	8,65	8,61	6,30	6,57

Таблица 2

2-Амино-4-хлор-5-(*п*-алкоксибензил)-6-этоксиметилпиримидины III

R	Выход, %	Т. пл., °C	Анализ, %			
			N		Cl	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH <sub>3</sub>	50,1	138—140	13,31	13,65	11,20	11,52
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	49,5	142—144	13,13	13,05	10,88	11,01
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	47,2	118—120	12,24	12,51	10,32	10,55
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	47,6	136—138	12,71	12,51	10,25	10,55
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	46,3	134—135	11,83	12,01	10,00	10,13
<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	51,1	125—127	11,79	12,01	10,11	10,13

## ԱՐԻԼՍՈՒՆԱՆԱԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

VII. ՄԻ ՀԱՐՔ ՍՈՒՆԱՄԻԳԱԳԻՐԻՄԻՒՆՆԵՐԻ ՍԻՔՆՁ ԵՎ ԿԵՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՌԵՍԻՄՆԱՄԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Լ. Ա. ԳՐԻԳՐՅԱՆ, Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ, Ն. Օ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ժ. Մ. ԲՈՒՆԱԹՅԱՆ  
և Հ. Ա. ՀԱՐՑՅԱՆ

Հիպոգլիկեմիկ հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով 2-ամինապիրիմիդինների և համապատասխան սուլֆաքլորիդի փոխազդմամբ ստաց-

ված են 2-սուլֆամիդապիրիմիդինների: 2-Ամինա-4-քլորապիրիմիդինների տաքացումը նասրիում սուլֆամիդի հետ ացետամիդի միջավայրում հանգեցնում է 4-սուլֆամիդապիրիմիդինների: Բերված են մի շարք սուլֆամիդների հիպոգլիկեմիկ հատկությունների ուսումնասիրության տվյալները:

## ARYLSULPHONIC ACID DERIVATIVES

### VII. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME SULPHAMIDOPYRIMIDINES

L. A. GRIGORIAN, M. H. KALDRIKIAN, N. O. STEPANIAN, Zh. M. BUNATIAN  
and H. A. HAROYAN

By the interaction of 2-amino-4-oxypyrimidines with sulphonyl chlorides, the corresponding 2-sulphamido-4-oxyderivatives have been synthesized. Heating of 4-chloro-5-ethoxymethylpyrimidines with sodium tolnenesulphonamide in acetamide at 140° led to 4-sulphamidopyrimidines. The starting compounds have been obtained by refluxing the corresponding 4-oxyderivatives with phosphorus oxychloride.

The hypoglycemic activities of 2- and 4-sulphamidopyrimidines have been studied and described.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Л. А. Григорян, М. А. Калдрикиян, Арм. хим. ж., 26, 1020 (1973).
2. Л. А. Григорян, М. А. Калдрикиян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 27, 969 (1974).
3. M. S. Morgan, L. H. Gretcher, J. Am. Chem. Soc., 70, 375 (1948).