

A STUDY OF INFLUENCE OF Al_2O_3 AND RF_2 ON PROPERTIES AND STRUCTURE OF CALCIUM-BORATE GLASSES

K. K. GALOYAN and N. B. KNYAZIAN

The glassformation and variations of crystallization ability, as well as refracting properties of $CaB_2O_4-Al_2O_3-RF_2$ ($R-Mg, Ca, Ba$) glasses have been investigated. The modes of n_D , d , R , V as functions of glass contents indicate that the atoms of aluminium and magnesium in the structure of glasses are present in the forms of AlO_4 and MgF_4 tetrahedrons.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мазурин О. В., Стрельцина М. В., Швайко-Швайковская Т. П. — Свойства стекол и стеклообразующих расплавов. Л., Наука, 1979, ч. 2, с. 486.
2. Levin E. M., Robbins C. R., Menurdie U. E. — Phase Diagrams for Ceramists, Am Cer. Society, Columbus, 1964, p. 543.
3. Нираи-Сабо И. — Неорганическая кристаллохимия. Будапешт, 1969, с. 504.
4. Кумкумаджян Е. В., Князян Н. Б. — Арм. хим. ж., 1987, т. 40, № 6, с. 356.
5. Hernandez J. M., Oteo-Mazo A. — Boletine Soc. Esp. Ceram., 1971, vol. 10, № 1, с. 37.
6. Аппен А. А. — Химия стекла. Л., 1974, с. 352.
7. Галоян К. К., Князян Н. Б., Костаян К. А. — Тез. доклада на Всесоюзном сессии «Строение, свойства и применение фосфатных, фторидных и халькогенидных стекол», Рига, 1985, с. 112.
8. Иоффе Б. В. — Рефрактометрические методы химии. Л., 1974, с. 400.
9. Князян Н. Б., Халилев В. Д. — Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 2, с. 122.
10. Манукян Г. Г., Ласков Г. Г., Халилев В. Д. — Физика и химия стекла, 1985, II, № 2, с. 256.

Армянский химический журнал, т. 40, № 7, стр. 443—447 (1987 г.)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.853.3+547.854.83

ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛСУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ

XV. СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНО-, 4-СУЛЬФОНАМИДОПИРИМИДИНОВ

Л. А. ГРИГОРЯН, М. А. КАЛДРИКЯН,
Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН и Р. В. ПАРОНИКЯН

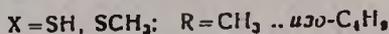
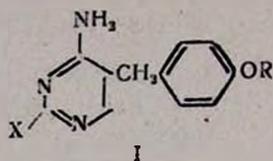
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 24 VI 1985

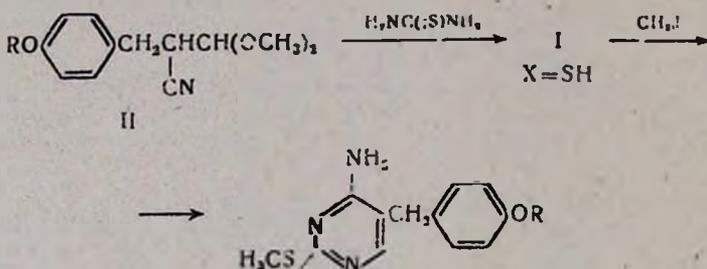
Осуществлен синтез 2-меркапто-4-аминопиримидинов, которые действием йодистого меггила превращены в 2-метилтиопроизводные. Получен ряд 2-меркапто-, 2-амино-4-сульфонамидопиримидинов. Испытано антибактериальное действие вышеуказанных соединений.

Табл. 2, библиограф. ссылок 6.

Ранее нами были получены некоторые аналоги 2,4-диаминопиримидинов I ($X = \text{NH}_2$) [1], обладающие ценными фармакологическими свойствами [2—5]. В продолжение этих исследований с целью изучения связи структуры с биологической активностью в настоящей работе описан синтез 2-меркапто-, 2-метилтиопиримидинов I.



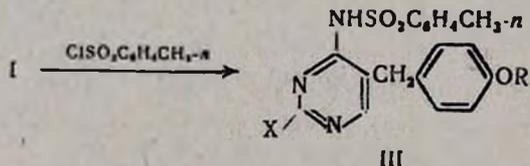
Соединения I ($X = \text{SH}$) получены конденсацией диметилацеталей соответствующих α -циандигидрокоричных альдегидов II [1] с 5 эквивалентами тиомочевины.



Строение соединений I ($X = \text{SH}$) доказано данными масс-спектров. Характерным для I ($X = \text{SH}, R = \text{CH}_3$) является распад пиримидинового ядра, протекающий через элиминирование как NCSH (188(10)), так и NCS (189(19)). I ($X = \text{SH}$) переведен в 2-метилтиопроизводное I ($X = \text{SCH}_3$) с помощью йодистого метила. Выходы при этом невысокие (36—50%). Применение более сильного алкилирующего агента— диметилсульфата не повысило выхода. Так же оказалась неудачной попытка синтезировать соединение I ($X = \text{SCH}_3$) циклизацией II с сульфатом S-метилизотиомочевины в присутствии метилата натрия.

Представлялось интересным сочетание двух групп, пиримидиновой и сульфамидной, обладающих в отдельности антибактериальной активностью.

Исходя из этого был осуществлен синтез соединений III.



Сульфонамиды III в масс-спектре не дают молекулярных пиков, однако обнаружены пики ионов $(\text{M} - \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_2)^+$, $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$

и ряд характерных фрагментов, позволяющие идентифицировать соединения данного ряда.

Испытано антибактериальное действие соединений I ($X=NH_2$, SH, SCH_3), III методом серийных разведений в отношении золотистого стафилококка и дизентерийной палочки. Соединения I ($X=H$, CH_3), III не проявили активности—минимальная, задерживающая рост культуры концентрация (МЗК) их равна 1,2 мг/мл и выше, МЗК I ($X=NH_2$) меньше. Для соединений I ($X=NH_2$, $R=CH_3$, *изо*- C_3H_7 , C_4H_9 , *изо*- C_4H_9) она равна 0,62—0,15 мг/мл, а соединения I ($X=NH_2$, $R=C_2H_5$, C_3H_7) проявляют антибактериальное действие. МЗК их равна 0,07—0,035 мг/мл. Таким образом, 2-аминопроизводные I ($X=NH_2$) проявляют *in vitro* большую активность по сравнению с меркапто- и метилтиопроизводными I ($X=SH$, SCH_3). Соединения I ($X=NH_2$) и III ($R=C_2H_5$, C_3H_7) испытаны *in vivo* при экспериментальной стафилококковой инфекции белых мышей (вызванной штаммом 4—0 и Smith) в дозах 1000—1500 мг/кг при введении внутрь. Соединения III, содержащие сульфонамидную группу, проявили некоторую активность, они продлевали жизнь зараженных животных по сравнению с контрольными (нелечеными), остальные лишены активности.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-10, масс-спектры—на приборе MX-1303. Ионизирующее напряжение 30 эВ, температура нагревания на 30—40° ниже температур плавления. ПМР спектры сняты на приборе «Вариан Т-60» с рабочей частотой 60 МГц в растворе диметилсульфоксида- D_6 , с внутренним стандартом ТМС.

2-Меркапто-4-амино-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины I ($X=SH$). Смесь метилата натрия, приготовленного из 1,38 г (0,06 г-ат) натрия и 100 мл безводного метанола 0,01 моля II и 3,8 г (0,05 моля) тиомочевны при перемешивании кипятят 12—13 ч. Метанол отгоняют и доводят температуру в колбе до 160—170°. Прибавляют 130 мл воды, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 70% спирта (табл. 1). ИК спектр I ($R=$ *изо*- C_3H_7 , $X=SH$), ν , cm^{-1} : 1600, 1620 (аром. кольцо), 2150 (SH), 2830—3350 (NH_2).

Масс-спектр I ($X=SH$, $R=CH_3$), m/z : 247 (100) (M^+), 246 (25) ($M-1$) [6], 216 (20) ($M-1-OCH_3$), 121 (79) ($CH_3OC_6H_4CH_2$), 188 (10) ($M-NCSH$), 161 (15) ($M-NCSH-HCN$), 81 (39) ($M-NCSH-HCN-C_6H_4OCH_3$), 75 (50) ($M-NCSH-HCN-C_6H_4OCH_3-OCH_3-H$), 189 (19) ($M-NCS$).

2-Метилтио-4-амино-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины I ($X=SCH_3$). К 0,56 г (0,01 моля) едкого кали, растворенного в 50 мл безводного метанола, прибавляют 0,01 моля I ($X=SH$), нагревают на водяной бане 5—10 мин. После охлаждения прибавляют 2 г (0,014 моля) йодистого метила и продолжают нагревание 1 ч. Затем отгоняют спирт, прибавляют 100 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 70% спирта (табл. 1).

В масс-спектрах I ($X=SCH_3$), кроме молекулярных пиков, обнаружены пики ионов ($M-CH_2S$)⁺, (Δ -олефин)⁺, (M -олефин-HCN),

$(M-C_6H_4OR-HCN)^+$, $(M-C_6H_4OR-SCH_3)^+$, $(M-C_6H_4OR-CH_2SCN)^+$,
 $(M-CH_2C_6H_4OR)^+$ и другие.

Таблица 1

2-Меркапто-, 2-метилтио-4-амино-5-(*п*-алкоксибензил)пиримидин I

R	X	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %	
				N	S	N	S
CH ₃	SH	70	265—267	16,69	13,20	16,69	12,96
C ₂ H ₅	SH	75	258—259	16,32	12,30	16,08	12,27
C ₃ H ₇	SH	74	264—266	14,96	11,34	15,26	11,64
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	SH	77	251—253	15,07	11,63	15,26	11,64
C ₄ H ₉	SH	73	261—263	14,30	11,15	14,52	11,08
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	SH	70	268—270	14,66	11,38	14,52	11,08
CH ₃	SCH ₃	40	192—194	15,90	12,00	16,08	12,27
C ₂ H ₅	SCH ₃	45	175—177	14,90	11,50	15,26	11,64
C ₃ H ₇	SCH ₃	49	183—185	14,42	11,83	14,52	11,08
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	SCH ₃	36	94—96	14,36	10,83	14,52	11,08
C ₄ H ₉	SCH ₃	43	221—223	14,10	10,21	13,85	10,56
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	SCH ₃	50	108—110	13,73	10,32	13,85	10,56

4-Сульфонамидопиримидины III. К 0,005 моля I (X=NH₂, SH, SCH₃) в 5 мл сухого пиридина, предварительно охлажденного до 5°, постепенно прибавляют 0,95 г (0,005 моля) *п*-толуолсульфохлорида и смесь оставляют при комнатной температуре 12—15 ч. Прибавляют 50 мл воды, кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 70% спирта (табл. 2).

Таблица 2

4-Сульфонамидопиримидины III

R	X	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %	
				N	S	N	S
CH ₃	SH	62	182—184	10,75	16,35	10,47	15,97
C ₂ H ₅	SH	60	81—83	10,45	15,09	10,11	15,43
C ₃ H ₇	SH	59	118—119	10,08	15,21	9,78	14,92
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	SH	57	96—97	9,94	15,20	9,78	14,92
C ₄ H ₉	SH	52	105—107	9,33	14,75	9,47	14,45
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	SH	51	84—85	9,77	14,09	9,47	14,45
C ₄ H ₉	SCH ₃	50	163—164	9,48	13,70	9,18	14,01
CH ₃	NH ₂	52	145—146	14,75	8,50	14,57	8,34
C ₂ H ₅	NH ₂	50	156—158	14,40	8,33	14,06	8,04
C ₃ H ₇	NH ₂	51	175—177	13,37	7,59	13,58	7,77
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	NH ₂	55	195—197	13,26	7,73	13,58	7,77
C ₄ H ₉	NH ₂	53	191—193	13,40	7,82	13,13	7,52
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	NH ₂	57	210—211	12,87	7,70	13,13	7,52

ИК спектр III ($X=SH$, $R=$ *изо*- C_3H_7), ν , cm^{-1} : 1160 и 1320 (SO_2), 1600, 1610 (аром. кольцо), 2150 (SH), 2850—3300 (NH).

Масс-спектр III ($X=SH$, $R=CH_3$), m/z : 246 (14) ($M-SO_2C_6H_4CH_3$)⁺ - 155 (24) ($SO_2C_6H_4CH_3$)⁺, 91 (100) ($SO_2C_6H_4CH_3-SO_2$)⁺, 278 (60) (M), SO_2-HSCN), 171 (10) ($M-SO_2-HSCN-C_6H_4OCH_3$), 279 (22) ($M-SO_2-SCN$), 139 (26) ($M-SO_2C_6H_4CH_3-C_6H_4OCH_3$), 125 (20) ($M-SO_2C_6H_4CH_3-CH_2C_6H_4OCH_3$), 215 (28) ($M-SO_2C_6H_4CH_3-OCH_3$), 81 (10) ($M-SO_2C_6H_4CH_3-C_6H_4OCH_3-NCS$).

Масс-спектр III ($X=NH_2$, $R=CH_3$), m/z : 229 (24) ($M-SO_2C_6H_4CH_3$)⁺, 155 (56) ($SO_2C_6H_4CH_3$)⁺, 289 (10) ($M-SO_2-OCH_3$), 278 (10) ($M-SO_2-NH_2CN$), 246 (55) ($M-SO_2-OCH_3-NHCN$), 121 (36) ($CH_2C_6H_4OCH_3$), 187 (14) ($M-SO_2C_6H_4CH_3-NH_2CN$). Кроме ряда общих направлений распада III ($X=SH$) и III ($X=NH_2$), существуют различия: 230 (100) ($M-SO_2C_6H_4-CH_3 + H$)⁺, 199 (42) ($(M-SO_2C_6H_4CH_3 + H)-OCH_3$)⁺, 215 (48) ($(M-SO_2C_6H_4CH_3 + H)-CH_3$)⁺, 188 (16) ($(M-SO_2C_6H_4CH_3 + H)-NH_2CN$).

ПМР спектр III ($X=NH_2$, $R=$ *изо*- C_3H_7), δ , $\mu. \delta.$: 1,2 д (6H, $CH(CH_2)_2$), 2,22 с (3H, CH_3 -тозил), 4,42 м (1H, $CH(CH_2)_2$), 3,5 с (2H, CH_2), 7,8 с (1H, пиримидин. кольцо), 7,12 м (NH , фенил, NH , NH_2).

ԱՐԻՍՈՒԼՅՈՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱՇԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

XV. 4-ԱՄԻՆՈ-, 4-ՍՈՒԼՖՈՆԱՄԻՆՈԳԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԻ ՇԱՐՔ ԱՇԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶԸ ԵՎ ՉԱԿԱՐԱԿՏԵՐԻԱԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Մ. Չ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ, ՅՈՒ. Չ. ՏԵՐ-ՉԱԿԱՐՅԱՆ Լ Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Սինթեզված են 2-մերկապտո-, 2-մեթիլթիո-4-ամինո-5-պ-ալկոբուրեն-դիլպիրիմիդիններ, որոնց փոխազդամբ 4-մեթիլբենզոլսուլֆոբորորիդի հետ ստացված են համապատասխան 4-սուլֆոնամիդոպիրիմիդիններ: Ուսումնասիրված է նրանց հակաբակտերիալ հատկությունները:

ARYLSULPHONIC ACID'S DERIVATIVES

XV. SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SOME 4-AMINO-, 4-SULPHONOAMIDOPYRIMIDINES

L. A. GRIGORIAN, M. H. KALDRIKIAN, Yu. Z. TER-ZAKARIAN
and R. V. PARONIKIAN

2-Mercapto-4-aminopyrimidines have been prepared by the condensation of the corresponding acetals with thiourea and converted to methylthiopyrimidines by the action of methyl iodide. The scope of 2-mercapto-2-amino-4-sulphonoamidopyrimidines has been obtained. Antibacterial activity of the latter has been studied.

Լ Ի Տ Ե Ր Ա Տ Ր Ա

1. Григорян Л. А., Аколян М. Е., Калдрикян М. А. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 11, с. 722.
2. Gurd F. H. S., Rose F. L. — J. Chem. Soc., 1946, 343; Russel P. B., Hitchings R. H. — J. Am. Chem. Soc., 1951, vol 73, p. 376.
3. Singh T., Stein R. G., Biel J. H. — J. Med. Chem., 1970, vol. 13, p. 326.
4. Хромош-Борисов Н. В., Туходеева И. И. — Хим.-фарм. ж., 1970, т. 4, № 6, с. 16.
5. Hitchings G. H., Falco E. A., Vanderwer P. — J. Biol. Chem., 1952, vol. 199, p. 43.
6. Nichtwaki T. — Tetrah., 1966, vol. 22, p. 3117.