

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **63, №2, 2010** Химический журнал Армении

УДК 5547.514+547.854

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 2-МЕРКАПТО-4-ОКСИ-5,6-ЦИКЛОТРИМЕТИ-
ЛЕНПИРИМИДИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ
АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

А. А. АВЕТИСЯН, Л. А. ХАЧАТРЯН, Р. Ф. ПАПОЯН и А. В. МХИТАРЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: ruzanpapoyan@yahoo.com

Поступило 30 VI 2009

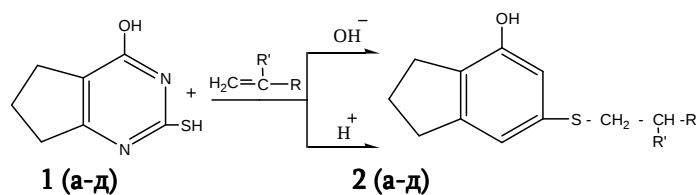
Исследовано алкилирование 2-меркапто-4-окси-5,6-циклотриметиленилпиримидина акрилонитрилом, этилакрилатом, метилакрилатом, метилметакрилатом, акриловой и хлоруксусной кислотами. Выявлено, что алкилирование исходного гетероцикла протекает исключительно по атому серы, а выходы целевых продуктов зависят от электроакцепторности групп, связанных с кратной связью реагента, и условий реакции (рН среды, температура, длительность).

Библ. ссылок 3.

В ряду пиримидинов особый интерес представляют их окси-, amino- и меркапто-2,4(6)-дизамещенные производные, большинство из которых наделено биологической активностью и используется при лечении многих заболеваний [1]. С другой стороны, легкость синтеза меркаптопиримидинов и достаточно высокая химическая активность позволяют использовать их для получения менее доступных производных пиримидина.

Исходя из сказанного нами получены продукты алкилирования – производные 2-меркапто-4-окси-5,6-циклотриметиленилпиримидина **1**, синтезированного по известной методике [2] конденсацией этоксикарбонилциклопентан-2-она с тиомочевинной. Реакции алкилирования **1** проведены акрилонитрилом, этил-, метил-, метилметакрилатами в условиях основного и кислотного катализа, а также акриловой и хлоруксусной кислотами без добавления катализатора.

Реакция соединения **1**, как и следовало ожидать, привела к исключительному образованию продуктов S-алкилирования **2**.



а) R=CN, R'=H; **б)** R=COOEt, R'=H; **в)** R=COOMe, R'=H;
г) R=COOMe, R'=CH₃; **д)** R=COOH, R'=H

Установлено, что с ростом электроакцепторности групп R реагентов взаимодействие с **1** в основной среде облегчается в ряду CN>COOH > COOMe>COOEt. Нами выявлено также, что в кислой среде эта закономерность нарушается, по всей вероятности, вследствие действия нескольких совокупных факторов (уменьшение степени диссоциации SH-связи при добавлении H⁺, увеличение возможности осмоления реагента и т.д.).

С наибольшими выходами целевые продукты реакции были получены и в кислой, и в основной средах при использовании многократного избытка алкилирующего агента. Выявлено, что повышение температуры способствует протеканию побочных реакций и приводит к уменьшению выхода целевых продуктов. Строение полученных продуктов установлено также встречным синтезом на примере соединения **2д**. При синтезе соединения **2б** в условиях основного катализа нагреванием реакционной среды до 60°C получен не целевой продукт, а продукт его гидролиза **2д**.

В литературе [3] описаны многочисленные примеры замены SH-группы на OH-нагреванием меркаптопиримидинов с водными растворами соляной, бромистоводородной или хлоруксусной кислот. Поэтому при проведении алкилирования исходного соединения **1** в кислой среде при умеренном нагревании (60°C) наряду с продуктом S-алкилирования мы ожидали получить также 2,4-диокси-5,6-триметиленипиримидин, синтезировать который непосредственной конденсацией этоксикарбонилциклопентанона-2 с мочевиной нам не удалось. Однако в проведенных исследованиях образования этого продукта не наблюдалось.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H получены при 30°C на спектрометре "Varian Mercury-300" ¹H 300 МГц в присутствии ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Индивидуальность и чистота полученных соединений установлены методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", проявление – парами йода.

2(β-R,Z-Этил)меркапто-4-окси-5,6-циклотриметиленпиримидины (За-г). К смеси 25 мл диоксана и 25 мл воды добавляют 1.7 г (0.01 моля) 2-меркапто-4-окси-5,6-триметиленпиримидина **1**, перемешивают 10 мин, затем добавляют 0.3 г (0.005 моля) гидроксида калия, перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин до полного растворения **1**. Далее по каплям прибавляют 0.05 моля алкилирующего агента – акрилонитрила (**а**), этилакрилата (**б**), метилакрилата (**в**) или метилметакрилата (**г**). Смесь перемешивают при комнатной температуре 6-8 ч, отгоняют 30 мл растворителя под водоструйным

насосом, нейтрализуют разбавленной (1:1) соляной кислотой и экстрагируют эфиром. При выпаривании растворителя из органического слоя оседают кристаллы, которые промывают этанолом и высушивают на воздухе.

3а: т.пл. 162°C; Rf 0.7 (элюент – уксусная кислота-этанол, 1:2); спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.00м. (2H,CH₂); 2.52т. (2H,CH₂); 3.15т.(2H,CH₂); 3.25т.(2H,CH₂); 4.40т. (2H,CH₂), 12.42с.(1H,ОН); выход 63%.

3б: т.пл. 145°C; Rf 0.76 (элюент – уксусная кислота-ацетон, 1:2); спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25т. (3H,CH₃); 2.00м. (2H,CH₂); 2.73м. (6H,CH₂); 3.32м. (2H,CH₂); 4.10т.(2H,CH₂), 12.32с. (1H,ОН); выход 53%.

3в: т.пл. 153°C; Rf 0.66 (элюент – уксусная кислота); спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 с.(3H,CH₃); 2.00м. (2H,CH₂); 2.73м. (6H,CH₂); 3.32т.(2H,CH₂); 12.26 уш.с.(1H, ОН); выход 57%.

3г: т.пл. 123°C; Rf 0.8 (элюент – уксусная кислота); спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25 м.(6H,CH₃); 2.00 м.(2H,CH₂); 2.24 м.(1H,CH); 2.40 т. (4H,CH₂); 3.52 д. (2H,CH₂); 12.33с.(1H,ОН); выход 12%.

Соединения **3а-г** были получены также в кислой среде.

К смеси 25 мл диоксана и 25 мл воды добавляют 1.7 г (0.01 моля) 2-меркапто-4-окси-5,6-циклотриметиленпиримидина **1**, перемешивают 10 мин, прибавляют 0.05 моля алкилирующего агента, затем добавляют 1-2 мл разбавленной (1:1) соляной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч, отгоняют 30 мл растворителя под водоструйным насосом, нейтрализуют раствором гидроксида калия и экстрагируют эфиром. При выпаривании растворителя из органического слоя оседают кристаллы, которые промывают этанолом и высушивают на воздухе. Физико-химические данные полученных соединений совпадают с константами выделенных из щелочной среды соответствующих соединений, однако выходы реакций различны. Выходы продуктов следующие: **3а** – 12%; **3б** – 15%; **3в** – 18%; **3г** – 46%.

2(β-Карбоксиэтил)-меркапто-4-окси-5,6-циклотриметиленпиримидин (3д). К смеси 25 мл диоксана и 25 мл воды добавляют 1.7 г (0.01 моля) 2-меркапто-4-окси-5,6-циклотриметиленпиримидина **1** и 0.07 г (0.01 моля) акриловой кислоты, перемешивают при 60°C в течение 6 ч, отгоняют 30 мл растворителя под водоструйным насосом и экстрагируют эфиром. При выпаривании растворителя из органического слоя оседают кристаллы, которые перекристаллизовывают из воды, высушивают на воздухе.

3д: т.пл. 170°C; Rf 0.72 (уксусная кислота); спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.00 м.(2H,CH₂); 2.73 м.(6H,CH₂); 3.33 м.(2H,CH₂); 11.81с.(1H,ОН); 12.22 уш.с. (1H, ОН); выход 54%.

2(β-Карбоксиметил)-меркапто-4-окси-5,6-циклотриметиленпиримидин (3е). К 25 мл воды добавляют 1.7 г (0,01 моля) 2-меркапто-4-окси-5,6-циклотриметиленпиримидина **1**, перемешивают 10 мин, затем добавляют 1.9 г (0.02 моля) хлоруксусной кислоты. Смесь кипятят 3 ч. При охлаждении раствора выпадают кристаллы, которые очищают перекристаллизацией из этанола. Получают 0.7 г (выход 32%) кристаллов с т.пл. 248°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.00 м.(2H,CH₂); 2.62 т.(2H,CH₂); 2.73 т.(2H,CH₂); 3.93с.(2H,CH₂); 12.00с.(1H,ОН); 12.62 уш.с.(1H, ОН).

**2-ՄԵՐԿԱՊՏՈՒ-4-ՕՔՍԻ-5,6-ՑԻԿԼՈՏՐԻՄԵԹԻԼԵՆՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԱԿՐԻԼԱԹԹՎԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՀԵՏ**

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Լ. Ա. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ռ. Ֆ. ՊԱՊՈՅԱՆ և Ա. Վ. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ

Հետազոտվել է 2-մերկապտո-4-օքսի-5,6-ցիկլոտրիմեթիլենպիրիմիդինի ալկիլումը ալկիլոնիտրիլով, էթիլակրիլատով, մեթիլակրիլատով, ալրիլաթթվով և քլորքացախաթթվով: Հայտնաբերվել է, որ ելային հետերոցիկլի ալկիլումը ընթանում է բացառապես ծծմբի ատոմի մոտ, իսկ նպատակային արգասիքների ելքը կախված է կրկնակի կապին միացած խմբի էլեկտրաակցեպտորությունից, ինչպես նաև ռեակցիայի պայմաններից (միջավայրի pH, ջերմաստիճան, տևողություն):

THE STUDY OF THE INTERACTION OF 2-MERCAPTO-4-HYDROXY-5,6-CYCLOTRIMETHYLEN-PYRIMIDINE WITH ACRYLIC ACID DERIVATIVES

A. A. AVETISSYAN, L. A. KHACHATRYAN, R. F. PAPOYAN and A. V. MCHITARYAN

Yerevan State University
1 A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: ruzanpapoyan@yahoo.com

The alkylation of 2-mercapto-4-hydroxy-5,6-cyclotrimethylenpyrimidine by acrylonitrine, ethyl acrylate, methyl acrylate, methyl methacrylate, acrylic and chloroacetic acid was researched. It is revealed that alkalytion of the initial heterocycle takes place exclusively on the sulfur atom, and yields of target products depend on electroacceptor groups associated with the multiple bond of the reagent and the reaction conditions(pH,temperature,duration).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Кеннер Г., Тодд А.* Гетероциклические соединения / под ред. Эльдерфильда. М., ИЛ, 1960, т. 6, с. 231.
- [2] *Хачатрян Л.А., Папоян Р.Ф., Саакян Л.А., Аветисян А.А.* // Ученые записки ЕГУ, 2002, т. 1(197), с. 67.
- [3] *Вейганд-Хильгетаг.* Методы эксперимента в органической химии. М., Химия, 1968, с. 328.