

УДК 547.491.8.07 (0.88.8)

Академик В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян, А. П. Енгоян

**Реакция хлорида (2-метилмеркапто-6-метилпиримидинил-4)
триметиламмония с О-нуклеофилами**

(Представлено 15/XII 2004)

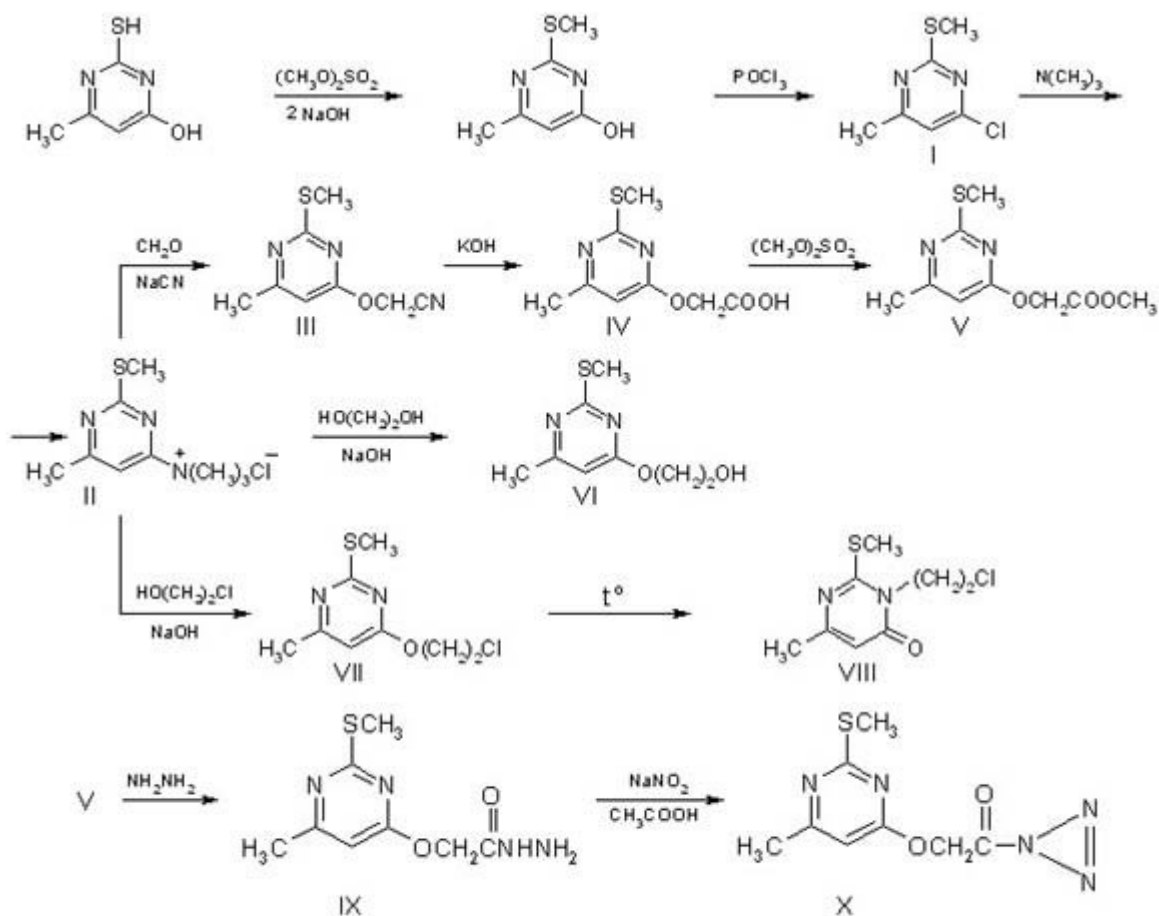
В последние годы 2-меркаптоурацил и его производные привлекли внимание исследователей в связи с их антитироидной активностью [1]. Меркаптопиримидины обладают более кислыми свойствами по сравнению с соответствующими оксисоединениями и при алкилировании первоначально получают алкилмеркаптопроизводные [2], однако не исключено также образование О- или N-алкильных соединений.

Нами установлено, что 2-метилмеркаптоурацил получается с хорошим выходом в воднощелочной среде при действии на меркаптоурацил диметилсульфатом с соотношением реагирующих веществ 2:1:1. Полученный 2-метилмеркаптопиримидин хлорирован оксихлоридом фосфора [3] и далее переведен в хлорид (2-метилмеркапто-6-метилпиримидинил-4) триметиламмония II [4].

В настоящей работе приводятся данные о широкой функционализации соли II.

Показано, что хлорид II в водной среде в присутствии щелочи при низкой температуре гладко взаимодействует с цианметилирующей смесью ($\text{CH}_2\text{O} + \text{NaCN}$), этиленгликолем и этиленхлоргидрином и образует, соответственно, 4-цианметилокси(III), 4- β -оксиэтилокси (VI) и 4- β -хлорэтилокси (VII) производные [5-7].

Соединение III под действием 10%-ной водной щелочи, аналогично ранее полученным нами цианметилоксипроизводным [5], переходит в кислоту IV, которая под действием диметилсульфата в диметилформамиде образует эфир V. Последний в избытке 63%-ного гидразингидрата при 20°C превращается в гидразид пиримидинил-4-оксиуксусной кислоты IX, а далее под действием HNO_2 - в азид X.



Было изучено поведение соединения VII в условиях реакции перегруппировки, имеющей место в хлорэтокси-симм-триазилах [8]. Установлено, что соединение VII при нагревании в кипящем бензоле подвергается перегруппировке с образованием N-β-хлорэтилпроизводного VIII.

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле, а спектры ЯМР ^1H - на спектрометре Mercury-300 в DMCO-d_6 . ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, в качестве элюента применялась система ацетон-гексан (2:1), проявление 2% AgNO_3 + 2% БФС + 4% лимонной кислоты.

2-Метилмеркаптоурацил. К раствору 1.4 г (0.01 моля) 2-меркаптоурацила, 0.8 г (0.02 моля) едкого натра в 15 мл воды при охлаждении ледяной водой и перемешивании порциями добавляют 1.0 мл (0.01 моля) диметилсульфата. Смесь оставляют на ночь, затем подкисляют 10%-ной HCl . Фильтруют, получают 1.3 г (83%) 2-метилмеркаптоурацила, Т.пл. 213-215°C. Найдено, %: N 17.81; S 20.40. M^+ 156. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 17.95; S 20.51.

2-Метилмеркапто-4-хлор-6-метилпиридин (I). Суспензию 5.5 г (0.035 моля) 2-метилмеркаптоурацила в 15 мл POCl_3 кипятят 2 ч. Отгоняют избыток POCl_3 , остаток переносят в стакан с колотым льдом, нейтрализуют 25%-ным NH_4OH и фильтруют. Получают 5.2 г (85%) соединения I, Т.пл. 47-48°C (гексан), R_f 0.43. Найдено, %: Cl 20.65; N 16.29.

$C_6H_7ClN_2S$. Вычислено, %: Cl 20.34; N 16.05.

Хлорид [2-метилмеркапто-6-метилпиримидинил-4] триметиламмония (II). Получают по ранее описанному способу [6]. Выход 86%, Т.пл. 136-137°C (разл). Найдено, %: Cl 15.61; N 18.24. $C_9H_{16}ClN_3S$. Вычислено, %: Cl 15.20; N 17.99.

2-Метилмеркапто-4-цианметилокси-6-метилпиримидин (III). Получают по описанию, приведенному в работе [5]. Выход 97%, Т.пл. 72-74°C (эфир). R_f 0.39. Найдено, %: N 21.27; S 16.69. $C_8H_9N_3OS$. Вычислено, %: N 21.54; S 16.41. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2260 ($C \equiv N$); 1585, 1560, 1505 ($C = N$, $C = C$); 1165-1120 ($C - O - C$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.40 (3H, с, CH_3); 2.56 (3H, с, SCH_3); 5.15 (2H, с, CH_2); 6.43 (1H, с, CH).

2-Метилмеркапто-6-метилпиримидинил-4-оксиуксусная кислота (IV). Суспензию 2.0 г (0.01 моля) соединения III в 5 мл 10%-ного едкого натра кипятят обратным холодильником 2-2.5 ч до прекращения выделения аммиака. Раствор нейтрализуют HCl до pH 6 и фильтруют. Получают 1.5 г (70%) кислоты IV. Т.пл. 170-172°C (50% C_2H_5OH). R_f 0.51. Найдено, %: N 13.27; S 14.61. $C_8H_{10}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 13.08; S 14.95. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 ($C = O$); 1570, 1600 ($C = N$, $C = C$); 1210, 1170 ($C - O - C$); 3300-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.38 (3H, с, CH_3); 2.47 (3H, с, SCH_3); 4.78 (2H, с, CH_2); 6.39 (1H, с, CH); 12.0 (1H, о.ш.с. ОН).

Метилловый эфир 2-метилмеркапто-6-метилпиримидинил-4-оксиуксусной кислоты (V). К суспензии 0.7 г (0.01 моля) 84% едкого кали (порошок) в 10 мл ДМФА добавляют 2.2 г (0.01 моля) кислоты IV и перемешивают 2 ч для образования соли. Приливают 1.0 мл (0.01 моля) диметилсульфата и реакционную смесь нагревают при 50-60°C 2 ч. Фильтруют KCH_3SO_4 , фильтрат упаривают и обрабатывают водой. Фильтруют и получают 1.7 г (74%) эфира V. Т.пл. 58-60°C (гептан). R_f 0.45. Найдено, %: N 12.47; S 14.49. $C_9H_{12}N_2O_3S$. Вычислено, %: N 12.28; S 14.04. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730 ($C = O$); 1560, 1530, 1500 ($C = N$, $C = C$); 1150 ($C - O - C$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.38 (3H, с, CH_3); 2.43 (3H, с, SCH_3); 3.73 (3H, с, OCH_3); 4.85 (2H, с, CH_2); 6.40 (1H, с, CH).

2-Метилмеркапто-6-метилпиримидинил-4-оксиэтанол (VI). Получают по описанию, приведенному в работе [7]. Выход 90%, Т.пл. 65-66°C (гексан). R_f 0.52. Найдено, %: N 14.37; S 16.43. $C_8H_{12}N_2O_2S$. Вычислено, %: N 14.00; S 16.00. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610, 1580 ($C = N$, $C = C$); 1180, 1080 ($C - O - C$); 3200-3500 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.33 (3H, с, CH_3); 2.50 (3H, с, SCH_3); 3.62 (2H, т, $J = 6.8$ Гц, OCH_2); 4.25 (2H, т, $J = 6.8$ Гц, $ArOCH_2$); 6.12 (1H, с, CH).

2-Метилмеркапто-4-β-хлорэтилокси-6-метилпиримидин (VII). Получают по описанию, приведенному в работе [6]. Выход 92%, Т.пл. 40-42°C (из C_6H_6). R_f 0.38. Найдено, %: Cl 16.03; N 13.17; S 15.00. $C_8H_{11}ClN_2OS$. Вычислено, %: Cl 16.25; N 12.81; S 14.62. Спектр ЯМР 1H , δ ,

м.д.: 2.20 (3H, с, CH₃); 2.60 (3H, с, SCH₃); 3.82 (2H, т, J = 6.6 Гц, CH₂Cl); 4.45 (2H, т, J = 6.6 Гц, OCH₂); 6.20 (1H, с, CH).

2-Метилмеркапто-N₍₃₎-β-хлорэтил-6-метилпиримидинон-4 (VIII). Раствор 2.2 г (0.01 моля) соединения VII в 10 мл абсолютного бензола кипятят обратным холодильником 4 ч. Бензол отгоняют, остаток обрабатывают петролейным эфиром и фильтруют. Получают 1.8 г (82%) соединения VIII. Т.пл. 80-82°C. R_f 0.34. Найдено, %: Cl 15.97; N 13.11; S 14.25. C₈H₁₁ClN₂OS. Вычислено, %: Cl 16.25; N 12.81; S 14.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C = O амид.); 1560, 1520, 1500 (C = N, C = C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.32 (3H, с, CH₃); 2.60 (3H, с, SCH₃); 3.75 (2H, т, J = 6.5 Гц, CH₂Cl); 4.25 (2H, т, J = 6.5 Гц, NCH₂); 5.96 (1H, с, CH).

Гидразид 2-метилмеркапто-6-метилпиримидинил-4-оксиуксусной кислоты (IX). Смесь 2.3 г (0.01 моля) соединения V и 9 мл 63%-ного гидразингидрата перемешивают при 20°C в течение суток. Фильтруют, фильтр промывают водой и получают 2.0 г (87%) соединения IX. Т.пл. 152-154°C (разл.) (эфиром). R_f 0.58. Найдено, %: N 25.00; S 14.36. C₈H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: N 24.56; S 14.04. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1680 (C = O); 1580, 1540 (C = N, C = C); 3350, 3320 (NHNH₂).

Азид 2-метилмеркапто-6-метилпиримидинил-4-оксиуксусной кислоты (X). К суспензии 2.3 г (0.01 моля) соединения IX в 30 мл воды прибавляют 1.8 г (0.025 моля) NaNO₂ и затем при 0°C медленно порциями добавляют 1.5 г (0.025 моля) CH₃COOH. Смесь перемешивают при 20-25°C 3 ч. Фильтруют, фильтр промывают водой и сушат на воздухе. Получают 2.2 г (90%) соединения X. Т.пл. 50-52°C (разл.). Найдено, %: N 30.35; S 13.81. C₈H₉N₅O₂S. Вычислено, %: N 29.29; S 13.39. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C = O); 2140 (N = N⁺ = N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.40 (3H, с, CH₃); 2.48 (3H, с, SCH₃); 4.95 (2H, с, OCH₂); 6.42 (1H, с, CH).

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (проект А-370).

Армянская сельскохозяйственная академия

Литература

1. *Salter* - Ann. Rev. Biochem. 1945. V. 14. P. 570.
2. *Lee J.* - J. Am. Chem. Soc. 1938. V. 60. P. 993.
3. *Henze H. R.* - J. Org. Chem. 1952. V. 17. P. 1320.
4. *Довлатян В. В., Элиазян К. А., Пивазян В. А.* - ХГС. 2001. №3, С. 349.
5. *Довлатян В. В., Элиазян К. А.* - Арм. хим. ж. 1971. Т. 24. № . С. 354.
6. *Довлатян В. В., Элиазян К. А., Пивазян В. А., Казарян Э. А.* - ХГС. 1996. №2. С. 237.
7. *Довлатян В. В., Агаджанян Л. Г., Элиазян К. А.* - Арм. хим. ж. 1974. Т. 27. № . С. 238.
8. *Довлатян В. В.* - ХГС. 1996. №4. С. 435-448.

Ակադեմիկոս Վ. Վ. Դովլատյան, Կ. Ա. Էլիազյան, Վ. Ա. Պիվազյան,
Ա. Փ. Ենգոյան

**(2-մեթիլմերկապտո-6-մեթիլպիրիմիդինիլ-4)տրիմեթիլամոնիումային քլորիդի
ռեակցիաները Օ-նուկլեոֆիլների հետ**

(2-մեթիլմերկապտո-6-մեթիլպիրիմիդինիլ-4) տրիմեթիլամոնիումային քլորիդի և Օ-նուկլեոֆիլների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են 4-ցիանոմեթիլօքսի (β -օքսիէթիլօքսի, β -քլորէթիլօքսի) պիրիմիդիններ և իրականացվել են նրանց որոշ փոխարկումները: Արդյունքում ստացվել է համապատասխան պիրիմիդինիլ-4-օքսիքացախաթթուն, նրա մեթիլային եթերը, հիդրազիդը և ազիդը: Ապացուցվել է, որ 4- β -քլորէթիլօքսի ածանցյալը եռացող բենզոլում վերախմբավորվում է մինչև $N_{(3)}$ - β -քլորէթիլ ածանցյալի:

Academician V. V. Dovlatyan, K. A. Eliazyan, V. A. Pivazyany, A. P. Engoyan

**The Reactions of Chloride (2-methylmercapto-6-methylpyrimidinyl-4)
trimethyl-ammonia with O-nucleophyles**

With the interaction of chloride (2-methylmercapto-6-methylpyrimidinyl-4) ammonia with O-nucleophyles it has been obtained the 4-cyanomethyloxy (β -oxyethyloxy, β -chloroethyloxy) pyrimidines and then their some transformations have been realized. In the result it has been obtained corresponding pyrimidinyl-4-oxyacetic acid, their methyl ester, hydrazide and azide. It is shown that 4- β -chloroethoxy derivative in boiling benzene is reargementing with the formation of $N_{(3)}$ - β -chloroethyl derivative.