

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XXX. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ НЕКОТОРЫХ МОНО- И ДИХЛОР- -5-(*n*-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)ПИРИМИДИНОВ С ТИОМОЧЕВИНОЙ

А. А. АРОЯН и М. С. КРАМЕР

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

Поступило 19 VII 1972

Исследована реакция 2-амино-, 2-метил-4-хлор- и 2,4-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)-пиримидинов с тиомочевинной в присутствии следов конц. HCl. Полученные изотиурониевые соли действием щелочи переведены в меркаптопроизводные.

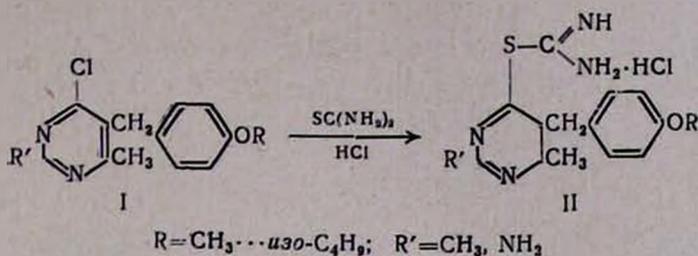
Табл. 2, библиограф. ссылок 5.

Настоящая работа посвящена исследованию реакции некоторых моно- и дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов с тиомочевинной для дальнейшего получения 4-меркаптопроизводных. В предыдущих сообщениях описан синтез 2-меркапто-5- и 6-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов [1]. Представлялось интересным провести сравнение биологических свойств последних с их 4-меркаптоаналогами.

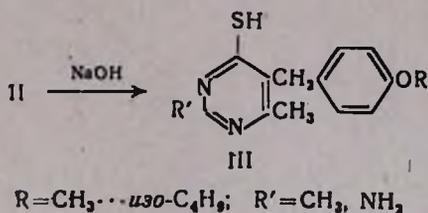
Известно два метода получения 4-меркаптопиримидинов, из которых метод взаимодействия хлоропроизводных с гидросульфидом натрия или калия протекает в жестких условиях и с низкими выходами [2]. Другой метод, заключающийся в расщеплении изотиурониевых солей, полученных реакцией хлоридов с тиомочевинной, впервые успешно применен к пиримидинам Полоновским и Шмидтом [3]. Позднее удалось получить 4-меркаптопиримидины непосредственным кипячением хлорпиримидинов с тиомочевинной в этаноле без выделения промежуточных солей изотиурония [4].

Для синтеза 4-меркапто-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидинов был выбран второй способ, тем более, что нас интересовало также получение соответствующих изотиурониевых солей, представляющих самостоятельный интерес для испытания их гипотензивных и гипертензивных свойств. Однако при исследовании взаимодействия 2-амино- и 2-метил-4-хлорпиримидинов с тиомочевинной выяснилось, что проведение реакции в этиловом спирте при комнатной температуре или при нагревании не приводит к ожидаемым продуктам.

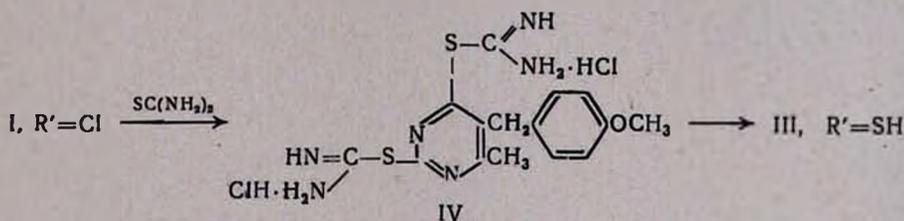
Применяя условия, описанные Довлятном и сотр. [5], для получения изотиурониевых солей триазина, а именно, нагревание исходных компонентов в ацетоне в присутствии каталитических количеств конц. HCl, нам удалось синтезировать гидрохлориды 2-амино- и 2-метил-4-изотиуроний-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов (II).



Кипячение последних в водно-спиртовом растворе едкого натра приводит к образованию 2-замещенных 4-меркаптопиримидинов (III) с 60—70% -ными выходами.



Аналогичным образом синтезирован 2,4-димеркапто-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпиридин (III, R' = SH).



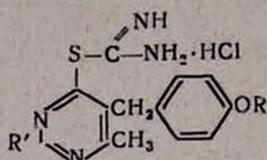
Экспериментальная часть

Гидрохлориды 2-метил- и 2-амино-4-изотиуроний-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидинов (II). К 4,1 г (0,055 моля) тиомочевины, растворенной в 50 мл ацетона, прибавляют 0,03 мл конц. HCl и через несколько минут добавляют 0,05 моля 4-хлорпиридина. Смесь нагревают на водяной бане и перемешивают 2—3 часа. Осадок фильтруют, тщательно промывают ацетоном и высушивают (табл. 1).

2-Метил- и 2-амино-4-меркапто-5-(*n*-алкоксибензил)-6-метилпиримидины (III). 0,001 моля II растворяют в 10 мл 50% -ного этанольного раствора 0,4 г (0,01 моля) едкого натра и нагревают 3—4 часа на водяной бане с обратным холодильником. После охлаждения реакционную смесь осторожно подкисляют уксусной кислотой до pH 5—6. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодной водой и перекристаллизовывают из этилового спирта (табл. 2).

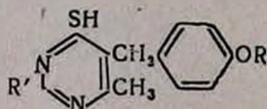
Дигидрохлорид 2,4-диизотиуроний-5-(*n*-метоксибензил)-6-метилпиридина (IV). Смесь 1,5 г (0,005 моля) 2,4-дихлор-5-(*n*-мет-

Таблица 1



R	R'	Выход, %	Т. пл., °C (с раз- лож.)	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					N		S		Cl	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	CH ₃	57,6	198—199	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ SOCl	16,23	16,53	9,22	9,46	10,42	10,46
C ₂ H ₅	.	60,4	202—203	C ₁₆ H ₂₁ N ₄ SOCl	15,98	15,87	8,50	9,08	10,06	10,04
C ₃ H ₇	.	65,3	215—216	C ₁₇ H ₂₃ N ₄ SOCl	15,57	15,27	9,04	8,74	10,00	9,66
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	58,9	150—151	C ₁₇ H ₂₃ N ₄ SOCl	15,23	15,27	8,96	8,74	9,35	9,66
C ₄ H ₉	.	67,2	146—147	C ₁₈ H ₂₅ N ₄ SOCl	14,92	14,70	8,56	8,41	9,42	9,30
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	56,5	141—142	C ₁₈ H ₂₅ N ₄ SOCl	14,60	14,70	8,09	8,41	9,67	9,30
CH ₃	NH ₂	63,5	111—112	C ₁₄ H ₁₈ N ₅ SOCl	21,47	20,80	9,57	9,43	10,51	10,46
C ₂ H ₅	.	59,6	160—161	C ₁₅ H ₂₀ N ₅ SOCl	19,74	19,79	9,26	9,06	9,92	10,02
C ₃ H ₇	.	62,7	157—158	C ₁₆ H ₂₂ N ₅ SOCl	19,30	19,68	9,27	9,01	9,68	9,96
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	53,8	159—160	C ₁₆ H ₂₂ N ₅ SOCl	20,05	19,68	9,25	9,01	9,64	9,96
C ₄ H ₉	.	50,0	150—151	C ₁₇ H ₂₄ N ₅ SOCl	18,09	18,33	8,60	8,39	9,02	9,28
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	52,4	155—157	C ₁₇ H ₂₄ N ₅ SOCl	18,50	18,33	8,13	8,39	9,54	9,28

Таблица 2



R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
					N		S	
					найде- но	вычис- лено	найде- но	вычис- лено
CH ₃	CH ₃	68,5	197—198	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ OS	10,41	10,76	13,00	12,31
C ₂ H ₅	.	74,6	201—202	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ OS	10,56	10,21	11,78	11,68
C ₃ H ₇	.	65,7	165—166	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ OS	9,30	9,71	10,98	11,12
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	60,4	167—168	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ OS	9,84	9,71	11,10	11,12
C ₄ H ₉	.	62,3	182—183	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ OS	9,14	9,26	10,65	10,60
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	60,0	188—189	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ US	9,50	9,26	10,90	10,60
CH ₃	NH ₂	75,4	198—199	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS	16,10	16,07	12,49	12,27
C ₂ H ₅	.	78,5	226—227	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ OS	15,13	15,26	11,78	11,64
C ₃ H ₇	.	72,4	225—226	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ OS	14,22	14,52	11,58	11,08
<i>изо</i> -C ₃ H ₇	.	59,6	224—225	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ OS	15,04	14,52	11,02	11,08
C ₄ H ₉	.	67,5	230—231	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ OS	14,27	13,85	10,43	10,56
<i>изо</i> -C ₄ H ₉	.	64,3	234—235	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ OS	13,54	13,85	10,62	10,56

оксибензил)-6-метилпиримидина, 0,76 г (0,01 моля) тиомочевины в 10 мл ацетона с добавлением 0,03 мл конц. HCl нагревают при перемешивании в течение 4—5 час. Кристаллы отсасывают, промывают ацетоном. Выход 1,6 г (69,5%); т. пл. (с разлож.) 194—195°. Найдено %: N 19,50; S 14,93; Cl 16,20. $C_{15}H_{20}N_2S_2Cl_2O$. Вычислено %: N 19,30; S 14,70; Cl 16,28.

2,4-Димеркапто-5-(*p*-метоксибензил)-6-метилпиримидин (III, R' = SH). 0,25 г (0,00067 моля) IV растворяют в 10 мл 50%-ного этанольного раствора 0,44 г (0,011 моля) едкого натра и опыт проводят аналогично получению III. Выход 0,13 г (81,2%); т. пл., 269—270°. Найдено %: N 10,14; S 22,34. $C_{13}H_{14}N_2OS_2$. Вычислено %: N 10,06; S 22,99.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXX. ՔԻՄՍԻՋԱՆՑՈՒՔԻ շԵՏ ՄԻ ՔԱՆԻ ՄՈՆՈ- ԵՎ ԴԻՔԼՈՐ-5-(պ-ԱԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-
ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԵՆԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՌԻՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՅՑՈՒՄ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ Լ Մ. Ս. ԿՐԱՄԵՐ

2-Ամինա-, 2-մեթիլ-4-քլոր- և 2,4-դիքլոր-5-(պ-ալկօքսիբենզիլ)պիրիմիդինների և թիոմիզանյութի փոխազդմամբ խիտ ազաթթվի ներկայությամբ սինթեզված են համապատասխան իզոթիոուրոնիումական աղեր: Վերջիններս հիմքի ազդմամբ փոխարկված են մերկապտոածանցյալներ:

THE INVESTIGATION OF THE REACTION OF SOME MONO- AND DICHLORO-5-(*p*-ALKOXYBENZYL)PYRIMIDINES WITH THE THIOUREA

H. A. HAROYAN and M. S. KRAMER

Isothiouronium salts (I) are obtained in acetone by the action of thiourea on 2-amino-, 2-methyl-4-chloro- and 2,4-dichloro-5-(*p*-alkoxybenzyl)-6-methyl pyrimidines in the presence of traces of hydrochloric acid. Treatment of I by bases leads to the corresponding mercaptoderivatives.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. С. Крамер, Арм. хим. ж., 20, 218 (1967); 24, 161 (1971).
2. S. Gabriel, J. Colman, Chem. Ber., 32, 2921 (1899).
3. M. M. Polonovski, H. Schmidt, Bull. Soc. Chim. France, 1950, 616.
4. M. P. Boarland, J. F. McOmie, J. Chem. Soc., 1951, 1218.
5. В. В. Довлатян, Т. О. Чакрян, Дж. А. Мецбурян, Арм. хим. ж., 24, 264 (1971).