

# Über 2,4,6-Pyrimidin-tris-(0,0-dialkyl-dithiophosphate)

Von L. ALMASI und L. PASKUCZ

Mit 8 Abbildungen

## Inhaltsübersicht

Eine neue Gruppe der Pyrimidin-phosphororganischen Verbindungen, die 2,4,6-Pyrimidin-tris-(0,0-dialkyl-dithiophosphate) wird beschrieben und ihre IR-Spektren angegeben.

Es wird festgestellt, daß die Reaktion zwischen 0,0-dialkyl-dithiophosphorsäuren und 2,4,6-Trichlorpyrimidin nicht selektiv verläuft.

Bei salzsaurer Alkoholyse der 2,4,6-Pyrimidin-tris-(0,0-dialkyl-dithiophosphate) spaltet sich die P-S-Bindung unter Bildung des 2,4,6-Trimercaptopyrimidins und entsprechender 0,0,0-trialkyl-thiophosphate.

Die Pyrimidinverbindungen, als biologisch aktive Stoffe, wurden vielfach untersucht und in den letzten Jahren vergrößerte sich noch das Interesse an dieser Verbindungsklasse, seit man die antitumorale Wirkung mancher Vertreter entdeckt hat<sup>1-4</sup>).

Die Reaktionsfähigkeit der sich im Pyrimidinring an verschiedenen Stellungen befindenden Atomen, ist meistens der zwei Azomethinbindungen zuzuschreiben, die eine Verminderung der Elektronendichte in den 2,4,6-Stellungen des Pyrimidinringes hervorrufen, und dadurch die nukleophile Substitution an diesen Stellen ermöglichen.

Der Angriff der nukleophylen Reagenten ist nur in manchen Fällen selektiv<sup>5</sup>: Ammoniak liefert mit 2,4-Dimercaptopyrimidin, 2-Mercapto-4-aminopyrimidin, mit 2,4-Dichlorpyrimidin oder 2,4-Diäthoxypyrimidin aber ein Gemisch der Isomere.

Da das Verhalten von sauren Alkylester der Dithiophosphorsäure gegenüber 2,4,6-Trichlorpyrimidin nicht untersucht wurde, beschreiben wir in der vorliegenden Arbeit die Reaktion zwischen den 0,0-Dialkyldithio-

<sup>1</sup>) R. DUSHINSKY, J. Am. Chem. Soc. **79**, 4559 (1957).

<sup>2</sup>) A. I. A. BERLIN u. M. N. WASILIEVA, J. Obscei Himii **28**, 1063 (1958).

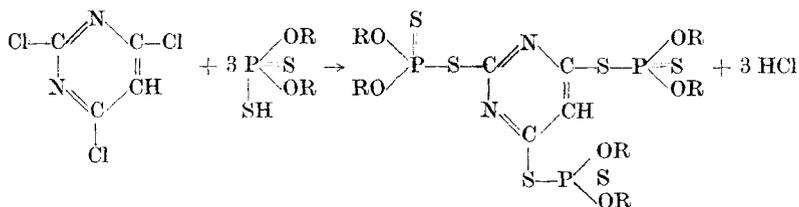
<sup>3</sup>) R. P. MARIELLA u. J. J. ZELKA, J. Org. Chem. **25**, 647 (1960).

<sup>4</sup>) H. C. KOPPEL u. R. H. SPRINGER, R. K. ROBINS, C. C. CHENG, J. Org. Chem. **26**, 792 (1961).

<sup>5</sup>) PETER B. RUSSEL, G. B. ELION, E. A. FALCO u. G. H. HITCHINGS, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2279 (1949).

phosphorsäuren und 2,4,6-Trichlorpyrimidin, um zu prüfen, ob die Substitution selektiv vorgeht, und um neue Verbindungen zu erhalten, die gemäß ihrer chemischen Struktur biologisch aktiv sein könnten.

Unabhängig davon, ob die stöchiometrischen Beziehungen zwischen den reagierenden Verbindungen 1:3; 1:2 sind, oder die Reaktion unterbrochen wird, um die eventuellen Zwischenprodukte nachzuweisen, verläuft dieselbe nach folgender Gleichung:



wobei R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (I), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (II), iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (III), C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (IV), iC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (V), C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (VI), iC<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (VII).

Wir konnten nur tri-substituierte Pyrimidynphosphorabkömmlinge erhalten, woraus folgt, daß die 0,0-dialkylester der Dithiophosphorsäure nicht selektiv die 2,4,6-Stellungen des Pyrimidinringes angreifen.

2,4,6-Pyrimidin-tris-(0,0-dialkyldithiophosphate) sind entweder weiße Kristalle (I, III), oder unter vermindertem Druck (0,1 mm) undestillierbare, schwer zu reinigende grünliche viskose Öle (II, IV, V, VI, VII).

Wegen der großen Viscosität der Substanz, haben wir die physikalischen Konstanten nicht bei 20° sondern bei 55° bestimmt.

Die berechneten Molekularrefraktionen wurden auf Grund der Additivität der von A. I. Vogel und Mitarbb.<sup>6)</sup> und R. SAYRE<sup>7)</sup> bestimmten Bindungsrefraktionen erhalten unter Benutzung der Mittelwerte der Bindungsrefraktionen für die D-Linie.

Tabelle 1  
Physikalische Konstanten von 2,4,6-Pyrimidin-tris-(0,0-dialkyl-dithiophosphate)

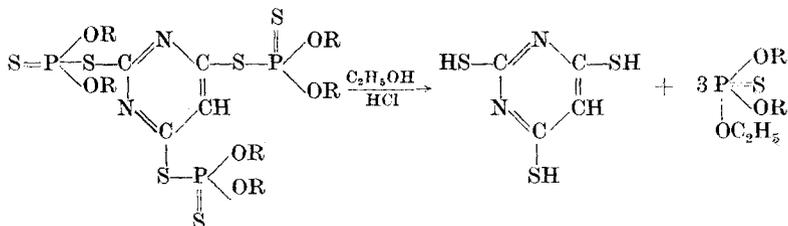
Verbindung	Schmp. °C	n <sub>D</sub> <sup>55</sup>	d <sub>4</sub> <sup>55</sup>	MR <sub>D</sub>	
				gef.	ber.
I	46–47	—	—	—	—
II	—	1,5565	1,2104	190,52	190,72
III	65,5	—	—	—	—
IV	—	1,5397	1,1503	218,40	218,61
V	—	1,5345	1,1416	218,30	218,61
VI	—	1,5310	1,1123	246,20	246,50
VII	—	1,5275	1,1060	246,26	246,50

<sup>6)</sup> A. I. VOGEL, W. T. CRESSWELL, G. JEFFERY u. J. LEICESTER, J. Chem. Soc. London, 1952, 514.

<sup>7)</sup> R. SAYRE, J. Am. Chem. Soc. **80**, 5438 (1958).

Wie aus der Tab. 1 hervorgeht, stimmen die berechneten mit den gefundenen Werten der Molekularrefraktionen befriedigend überein.

Bei der durch Salzsäure katalysierten Alkohololyse spalten sich 2,4,6-Pyrimidin-tris-(0,0-dialkyldithiophosphate) nach folgender Gleichung:



2,4,6-Trimercaptopyrimidin, ein gelber amorpher Stoff, wurde durch sein Schmp.  $> 350^\circ$ , Löslichkeit in Alkalien, Ausfällen beim Ansäuern<sup>8)</sup>, IR-Spektrum (Anwesenheit der SH-Gruppe Absorptionsbande im Bereich  $2400\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$ ) identifiziert.

Die Anwesenheit der Trialkylthiophosphate haben wir durch ihre physikalischen Konstanten und Molekularrefraktionen bewiesen.

IR-Spektren der Pyrimidinderivate, die als Substituenten phosphororganische Gruppen enthalten, sind unbekannt, deshalb haben wir die IR-Spektren unserer Verbindungen aufgenommen.

In allen Fällen finden wir ein starkes Absorptionsmaximum im Bereich  $645\text{--}665\text{ cm}^{-1}$  welches wir der Gruppe  $\text{P}=\text{S}$  zuschreiben, da es bekannt



ist<sup>9-11)</sup>, daß die Dithiophosphorsäure die 0,0-dialkyl-S-(aryl-dithiophosphate) und die 0,0-dialkyl-S-(arylmercapto)-dithiophosphate in diesem Bereich stark absorbieren.

Die Absorptionsvariation der  $\text{P}=\text{S}$  Gruppe ( $645\text{--}665\text{ cm}^{-1}$  Abb. 1-7)



ist der Verschiedenheit der an Sauerstoffatomen sitzenden Radikalen zuzuschreiben. Die Zunahme wie auch die Verzweigung der Kette (mit Ausnahme der Isopropyl-Gruppe) verschiebt die Absorption gegen den kurzwelligen Bereich.

Nach einigen Arbeiten<sup>12)13)</sup> entsprechen den  $\text{C}=\text{C}$  bzw. den  $\text{C}=\text{N}$

<sup>8)</sup> E. BUTTNER, Ber. **36**, 2234 (1903).

<sup>9)</sup> E. M. POPOV, T. A. MASTRIUKOVA, N. P. RODIONOVA u. M. I. KABATSCHNIK, J. Obscei Himii **29**, 1998 (1959).

<sup>10)</sup> E. M. POPOV, M. I. KABATSCHNIK u. L. S. MAIANZ, Uspehi himii, **XXX**, 846 (1961).

<sup>11)</sup> L. ALMASI, A. HANTZ u. L. PASKUCZ, Chem. Ber. **95**, 1582 (1962).

<sup>12)</sup> I. A. BROWNLIE, J. chem. Soc. London, **1950**, 3062.

<sup>13)</sup> E. R. BLOUT u. M. FIELDS, J. Am. r. chem. Soc. **72**, 479 (1950).

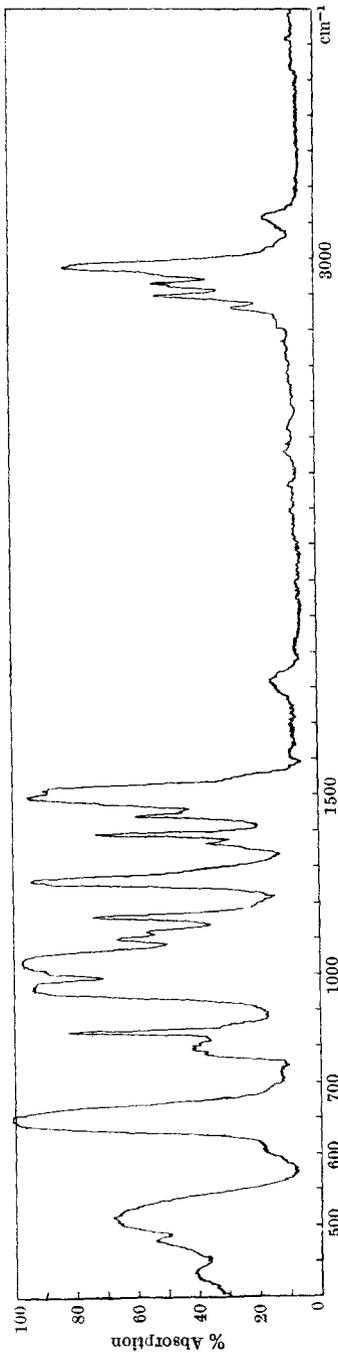
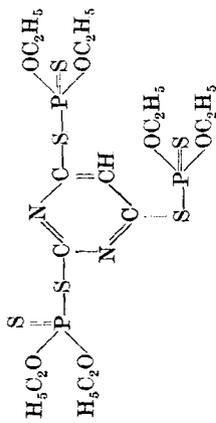


Abb. 1





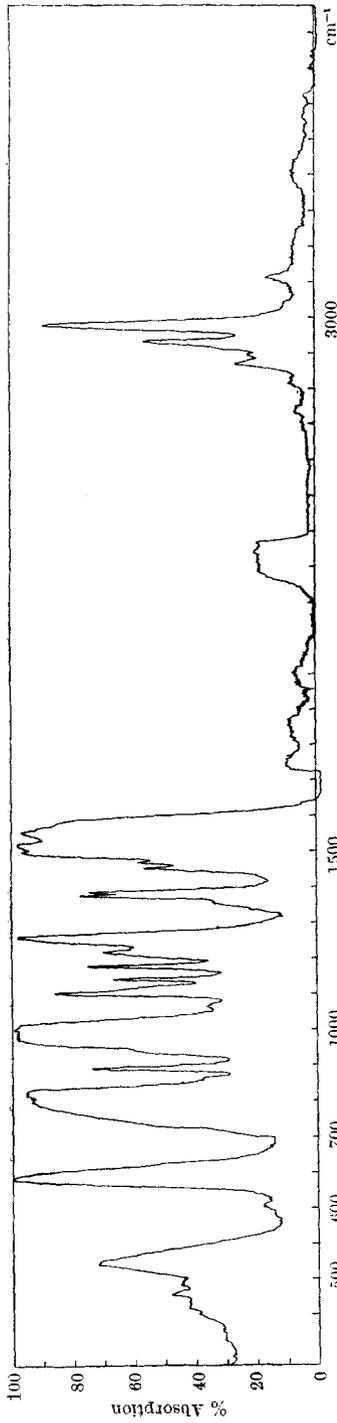
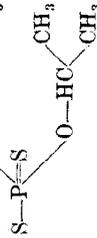
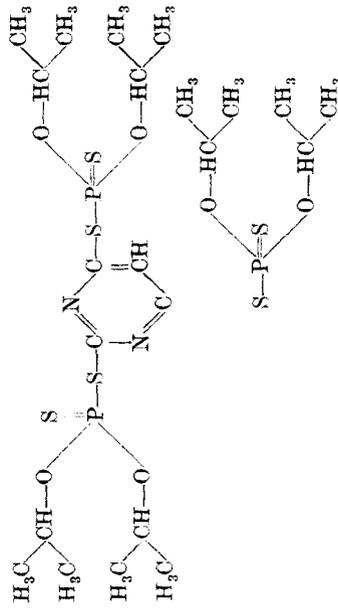


Abb. 3





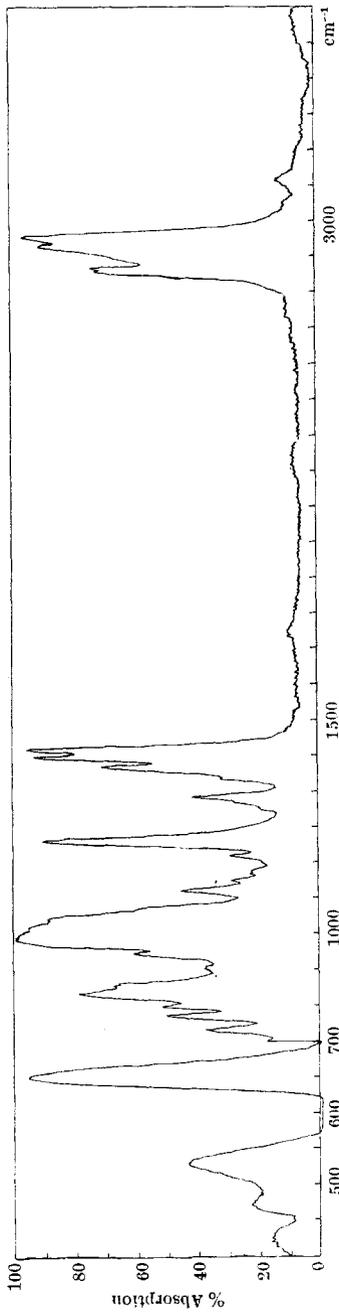
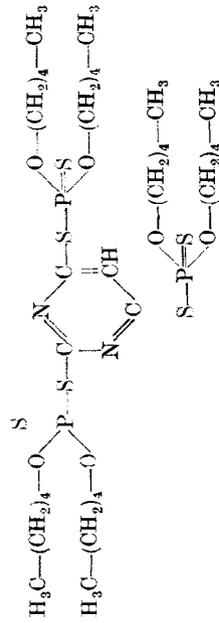


Abb. 6



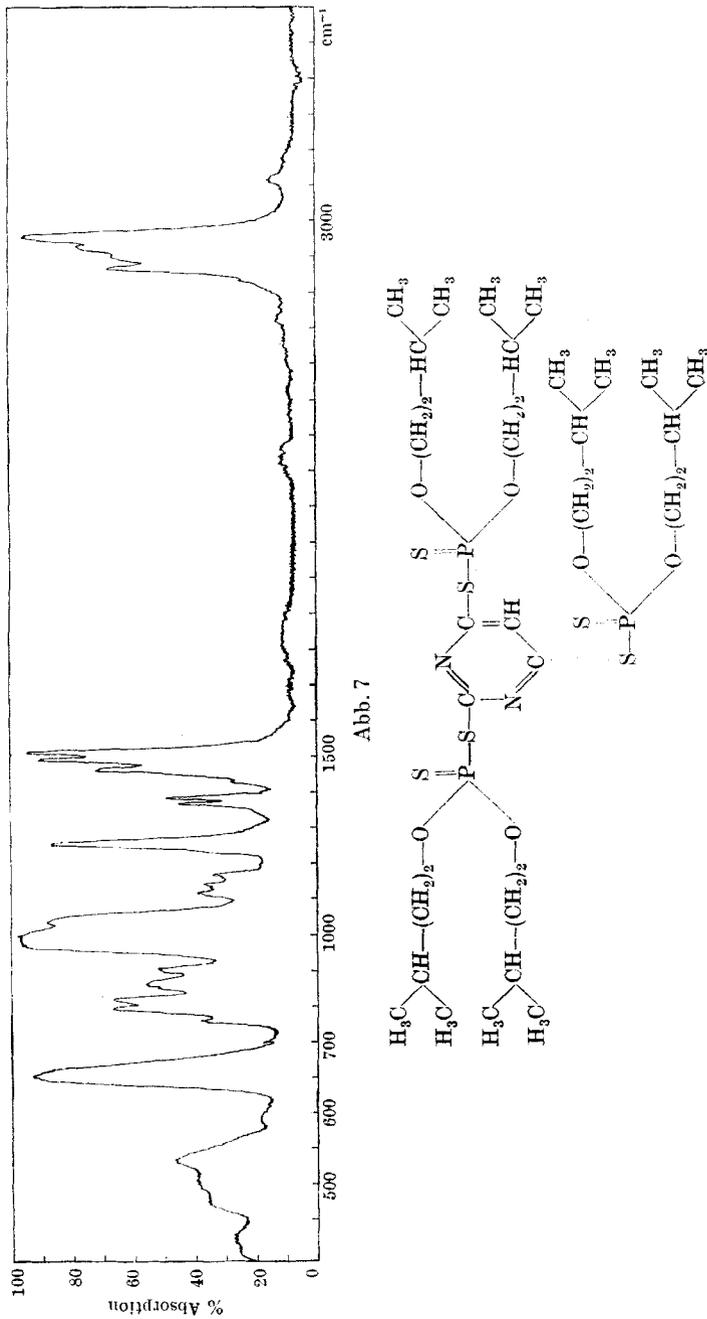


Abb. 7

und unter den neueren Pyrimidinderivaten, welche ein Phosphoryl oder Thiophosphorylsubstituent enthalten<sup>16-18)</sup> manche insektizid wirken.

In der Tab. 1, werden die physikalischen Konstanten und Molekularfraktionen angegeben.

Tabelle 2  
Analysen der 2,4,6-Pyrimidin-tris-(0,0-dialkyldithiophosphate)

Verbindung	Mol.-Gew.	C%		H%		P%	
		gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.
I	632,76	30,04	30,37	5,03	4,94	14,68	14,69
II	716,92	36,80	36,85	6,17	6,03	12,89	12,96
III	716,92	36,74	36,85	6,14	6,03	12,92	12,96
IV	801,07	41,77	41,98	6,87	6,92	11,55	11,60
V	801,07	41,84	41,98	6,96	6,92	11,55	11,60
VI	885,23	45,81	46,13	7,71	7,63	10,53	10,50
VII	885,23	45,75	46,13	7,64	7,63	10,62	10,50

In Tab. 2 werden die Angaben der Analysen angegeben.

In den Abbildungen (1-7) werden die IR-Spektren der I-VII, angegeben.

In der Abb. 8 das IR-Spektrum des 2,4,6-Trimercaptopyrimidins.

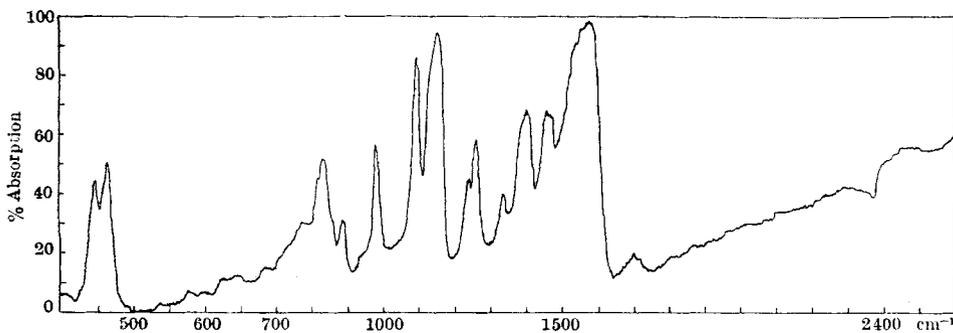
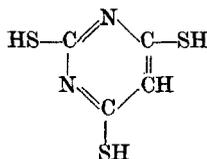


Abb. 8



<sup>16)</sup> K. D. SCHWEZOWA SCHILOWSKAJA, N. N. MELNIKOW u. A. F. GRAPOW, J. Obscei Himii **26**, 808 (1956).

<sup>17)</sup> B. A. ARBUSOW u. W. M. ZOROASTROWA, Izv. Akad. Nauk SSSR 1958, 1331.

<sup>18)</sup> W. T. PESCHIN, A. M. HALETSKI u. I. G. WITTENBERG, J. Obscei Himii **31**, 2522 (1961).

Die IR-Spektren wurden mit einem Zeiß-UR-Spektrophotometer, Modell 10, mit KBr-NaCl und LiF-Optik im Bereich  $400-3200\text{ cm}^{-1}$  aufgenommen. Die Verbindungen (II, IV, V, VI, VII) wurden in einer Flüssigkeitskuvette mit KBr-Fenster aufgenommen (Schichtdicke  $0,02\text{ mm}$ ). Die Verbindungen (I, III) wurden in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung aufgenommen (Schichtdicke  $0,6\text{ mm}$ , Konzentration der Lösung  $m/25$ ).

Trimercaptopyrimidin wurde in Nujol aufgenommen.<sup>19)</sup>

## Beschreibung der Versuche

### Darstellung der 2,4,6-Pyrimidin-tris-(0,0-dialkyldithiophosphate)

#### Allgemeine Methode

Ein Gemisch von  $0,022\text{ Mol}$  Trichlorpyrimidin und  $0,066\text{ Mol}$  0,0-dialkyldithiophosphorsäure in  $40\text{ ml}$  Benzol wurde in einen mit Rückflußkühler und Chlorcalciumrohr versehenen Kolben eingeführt.

Das Gemisch wird 24 Stunden erhitzt, wobei eine starke Salzsäureentwicklung besonders in den ersten Stunden stattfindet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels (Vakuum) wird der Rückstand in einem gut schließenden Gefäß 24–48 Stunden in einer Kältemischung ( $-5$  bis  $-7^\circ$ ) gehalten.

Der beinahe feste Rückstand wird abgesaugt, mit kaltem abs. Äthylalkohol gewaschen und in Gegenwart von Tierkohle aus abs. Äthylalkohol umkristallisiert. Ausbeute in reinem Zustande  $40-50\%$ .

Im Falle der Verbindungen II, IV, V, VI, VII erhält man viskose grünliche Öle, die auch unter vermindertem Druck ( $0,1\text{ mm}$ ) nicht destillierbar sind.

Die Reinigung wurde in folgender Weise ausgeführt: die Öle wurden in abs. Alkohol in Gegenwart von Tierkohle unter Rückflußkühlung erhitzt abfiltriert, das alkoholische Filtrat in einem gut schließenden Gefäß in Kältemischung ( $-80$  bis  $-90^\circ$ ) eingetragen. Nach einiger Zeit scheidet sich auf dem Boden, aus der alkoholischen Lösung eine feste Schicht ab.

Das Gefäß wird aus der Kältemischung herausgenommen, der Alkohol schnell abgegossen, die erstarrte Schicht, die bei der Zimmertemperatur gleich wieder ölig wird, mit Äthylalkohol aufgenommen und in Gegenwart von Tierkohle unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach der Abfiltrierung wird das Filtrat in einem geschlossenen Gefäß wieder in die Kältemischung eingeführt, und diese Operation 3–4mal wiederholt.

Um uns zu überzeugen, daß unter den Resten, die nach der Reinigung der Verbindungen I–VII zurückgeblieben sind, sich nicht disubstituierte oder monosubstituierte Phosphororganische Abkömmlinge des Pyrimidins befinden, haben wir sie einer salzsauren Alkoholyse unterworfen. Wir haben  $85-90\%$  Ausbeute an 2,4,6-Trimercaptopyrimidin erhalten, was uns beweist, daß sich nur trisubstituierte Verbindungen des Pyrimidines gebildet haben.

Bei der Darstellung der I im Falle der Unterbrechung der Reaktion nach zweistündigem Erhitzen spürte man noch deutlich den charakteristischen Geruch des Trichlorpyrimidins.

Nach der Entfernung des Lösungsmittels und der nicht reagierten Ausgangsprodukte (im Vakuum), wurde das Reinprodukt I mit  $24\%$  Ausbeute erhalten.

<sup>19)</sup> Wir danken der Kollegin ERIKA HAMBURG für die Aufnahme der IR-Spektren. An dieser Stelle sei auch dem Kollektiv für Mikroanalyse des Instituts für die Ausführung der Analysen gedankt.

Die Reste, die bei der Reinigung der I zurückgeblieben sind, wurden der salzsauren Alkohololyse unterworfen, wobei 85–90% Trimercaptopyrimidin erhalten wird.

Im Falle, wo die stöchiometrische Beziehung zwischen Trichlorpyrimidin und 0,0-diäthyl-dithiophosphat 1:2 ist, haben wir nach der Entfernung des Lösungsmittels und nicht reagierten Trichlorpyrimidins (im Vakuum), 30% I Reinprodukt erhalten.

Auch bei diesem Versuch haben wir die Reste saurer Alkohololyse unterworfen, wobei wir 2,4,6-Trimercaptopyrimidin in 80–85% Ausbeute in reinem Zustand erhalten haben.

#### Salzsaure Alkohololyse der Verbindungen I bzw. III

0,009 Mol I bzw. III wird in 40 ml 6 N salzsaure alkoholischer Lösung in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben eingetragen und eine Stunde lang erhitzt.

Während der Erhitzung scheidet sich eine gelbe Verbindung aus.

Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert, das gelbe amorphe Pulver nach Auskochen mit Alkohol (um die phosphororganischen Reste zu entfernen) in einer wässrigen alkalischen Lösung in Gegenwart von Tierkohle gekocht, filtriert und dann mit Salzsäure gefällt. Danach wieder filtriert mit Wasser und Alkohol nachgewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Schmp. > 350°. Ausbeute 90–95% der theoretischen. Mit den aus Trichlorpyrimidin und KSH erhaltenen 2,4,6-Trimercaptopyrimidin gibt die Mischung keine Schmelzpunktniedrigung.

Aus dem alkoholischen Filtrat wird der Alkohol im Vakuum entfernt und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Im Falle der I wird eine Flüssigkeit mit folgenden physikalischen Konstanten und Molekularrefraktion erhalten:

K <sub>p</sub> 78°/5 mm	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>3</sub> P=S MR <sub>D</sub> berechnet	49,58
n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4485	MR <sub>D</sub> gef.	49,61
d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0706		

In der Literatur<sup>20)</sup> für (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>3</sub> P=S:

n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4480
d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0756

Im Falle der Alkohololyse der III:

K <sub>p</sub> 62°/2 mm	(iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O) <sub>2</sub> P=S MR <sub>D</sub> ber.:	54,23
n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4470	MR <sub>D</sub> gef.:	54,14
d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0475	H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> O	

C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>SP P% ber.: 13,69; gef.: 13,77.

<sup>20)</sup> B. A. ARBUSOW u. W. S. WINOGRADOWA, Izv. Akad. Nauk SSSR, 1947, 459.

Cluj (Rumänien), Chemisches Institut der Akademie der Rumänischen Volksrepublik.

Bei der Redaktion eingegangen am 30. Juni 1962.