

Received: January 17, 1979

ANALGETIKA, IX [1]
PERFLUORALKYL-2-BENZYLTHIOPYRIMIDINE

ALFRED KREUTZBERGER ^{*}) und SWANHILD LEYKE-RÖHLING

**Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33 (Dahlem)**

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Umsetzung von Benzylisothioharnstoff mit den entsprechenden Fluoralkylgruppen tragenden β -Diketonen sind die folgenden Perfluoralkyl-2-benzylthiopyrimidine dargestellt worden: 2-Benzylthio-4,6-di-(trifluormethyl)pyrimidin, 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-isopropylpyrimidin, 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-tert.butylpyrimidin, 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-isobutylpyrimidin, 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-isopentylpyrimidin und 2-Benzylthio-4-heptafluorpropyl-6-tert.butylpyrimidin. Der Strukturtyp der Perfluor-2-benzylthiopyrimidine zeichnet sich besonders durch hypothermische, entzündungshemmende und akarizide Wirksamkeit aus.

SUMMARY

By reaction of benzylisothiourea with the particular β -diketones carrying fluoralkyl groupings the following perfluoroalkyl-2-benzylthiopyrimidines have been prepared:

^{*}) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Medizinischen Akademie Krakau/Polen, Juni 1978.

2-Benzylthio-4,6-di-(trifluoromethyl)pyrimidine, 2-benzylthio-4-trifluoromethyl-6-isopropylpyrimidine, 2-benzylthio-4-trifluoromethyl-6-tert.butylpyrimidine, 2-benzylthio-4-trifluoromethyl-6-isobutylpyrimidine, 2-benzylthio-4-trifluoromethyl-6-isopentylpyrimidine, and 2-benzylthio-4-heptafluoropropyl-6-tert.butylpyrimidine. The perfluoroalkyl-2-benzylthiopyrimidines exhibit particularly hypothermical, antiinflammatory, and acaricidal activity.

EINLEITUNG

In einer Reihe von analgetischen Wirkstoffen wird die Grundstruktur von stickstoffhaltigen Heterocyclen gebildet, wie in dem die Häufigkeit der Schmerzreaktion um 92% verringernden 4-Aminomethylen-3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolon [2] oder dem markante analgetische Effekte auslösenden 6-(2-Äthoxyäthoxy)-4-dimethylamino-2-phenyl-3-pyridazinon [3]. Darüberhinaus findet sich auffallende analgetische Wirksamkeit in Heterocyclen, die zusätzlich eine exocyclische Schwefelfunktion tragen, wie in 4-Methyl-3-methylthio-5-phenylpyrazol [4] und 6-Chlor-2-(methylamino)-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-(methylthio)pyrimidin [5]. Da in neuerer Zeit auch fluorhaltige Gruppen zum strukturellen Einbau in Analgetika herangezogen worden sind, wie in dem 2-[3-(Trifluormethylthio)anilino]benzoesäureäthylester [6], erschien im Rahmen unserer Untersuchungen über die Cyclisierung von Amidinstrukturen [7-9] die Entwicklung geeigneter Kombinationen der zitierten Partialstrukturen als ein anstrebenswertes Synthesziel.

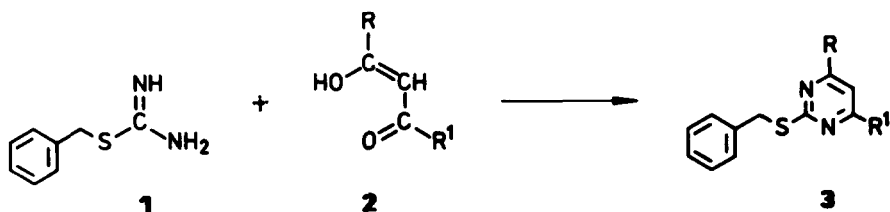
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Eine der möglichen Realisierungen hat diese Konzeption in der zu den Perfluoroalkyl-2-benzylthiopyrimidinen (3a-f) führenden Kondensation von Benzylisothioharnstoff (1) mit β -Diketonen (2a-f) gefunden. So gelang unter Verwendung eines Reaktionsgemisches aus 30proz. wäßr. Kaliumcarbonatlösung/Äthanol/Äther (5 : 4 : 5) die Synthese des 2-Benzylthio-4,6-di-(trifluormethyl)pyrimidins (3a).

Unerwarteterweise traten bei den Versuchen, länger- und verzweigt-kettige Substituenten in den Pyrimidinring einzuführen, nach der Aufarbeitung der Reaktionsgemische farblose Kristalle auf, die als Dibenzyldisulfid identifiziert werden konnten. Da es sich herausstellte, daß diese Verbindung von den Pyrimidinen schwer zu trennen war und trotz verschiedener Reinigungsverfahren weiterhin als Verunreinigung auftrat, wurden andere Verfahrensweisen zur Synthese der gesuchten Pyrimidine eingesetzt.

In Anlehnung an andere Kondensationsmethoden [10] gelang die Umsetzung zwischen 1 und den entsprechenden β -Diketonen unter Rühren und Erhitzen in einem Gemisch von Kaliumcarbonat/Dimethylformamid (7.5 g/50 ml) zu 2-Benzyl-4-trifluormethyl-6-isopropyl- (3b), 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-tert.butyl- (3c), 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-isobutyl- (3d), 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-isopentyl- (3e) und 2-Benzylthio-4-heptafluorpropyl-6-tert.butylpyrimidin (3f).

Durch die Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel konnten die Bildung des Dibenzyldisulfids aus 1 weitgehend zurückgedrängt und die Pyrimidine 3 durch Destillation i. Vak. isoliert werden.



2, 3	R	R ¹
a	CF ₃	CF ₃
b	CF ₃	CH(CH ₃) ₂
c	CF ₃	C(CH ₃) ₃
d	CF ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
e	CF ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
f	C ₃ F ₇	C(CH ₃) ₃

Stützung erfährt Strukturtyp 3 durch die spektroskopischen Daten. So finden sich in den IR-Spektren dieser Verbindungen charakteristische Banden zwischen 3090 und 3060 cm^{-1} , hervorgerufen von CH-Valenzschwingungen des Phenylringes; bei 2920 cm^{-1} absorbieren die asymmetrischen und bei 2850 cm^{-1} die symmetrischen CH-Valenzschwingungen der Methylengruppe des Substituenten in 2-Stellung am Pyrimidinring. C=C- und C=N-Valenzschwingungen des Heterocyclus und des Phenylringes treten in drei Banden zwischen 1600 und 1450 cm^{-1} auf. Im Bereich zwischen 1500 und 1300 cm^{-1} überlagern sich die CH-Deformationsschwingungen der Methylengruppe und Skelettschwingungen des Pyrimidinringes. Die CH-Deformationsschwingungen "out-of-plane" der Aromaten erscheinen zwischen 900 und 690 cm^{-1} . Die für fluorierte Verbindungen typischen intensiven Banden der CF-Valenzschwingungen treten in dem IR-Spektrum von 2-Benzylthio-4,6-di-(trifluormethyl)-pyrimidin (3a) bei 1280, 1240, 1165 und 1100 cm^{-1} auf.

In den Massenspektren von 3b-f tritt als erster Abbau-schritt die Eliminierung eines Methylradikals auf. Gleichzeitig ist allgemein für Strukturtyp 3 die Abspaltung eines Fluorradikals und eines Bruchstücks der Massenzahl 33, letzteres belegbar durch einen metastabilen Übergang [11], kennzeichnend. Dem Abbauschritt M-33 folgen die nebeneinander ablaufenden Eliminierungen der Trifluormethylgruppe und des Neutralteilchens Fluorwasserstoff.

Des weiteren werden in den Massenspektren die Peaks m/e 77, 78 und 91 beobachtet. Auf die Abspaltung des Benzylradikals (M-91) folgt die des Neutralteilchens Fluorwasserstoff. Auf dem Wege der Abspaltung von Benzthioaldehyd (M-122) und Wanderung eines Wasserstoffatoms an den Ring wird das in 2-Stellung unsubstituierte Pyrimidin gebildet. Im Gefolge dieses Schrittes findet die Eliminierung von Fluorwasserstoff statt. Weitere Fragmentierung des Bruchstückes M-122 ist auch durch Abspalten der Trifluormethylgruppe und von HCN unter Ringöffnung möglich.

Pharmakologisch stechen einige Vertreter des Struktur-typs 3 durch deutliche hypothermische Wirksamkeit hervor. So vermögen bei einer Dosis von 100 mg/kg die folgenden Substan-

zen an der Ratte Temperatursenkungen zu bewirken: 2-Benzylthio-4-methyl-6-trifluormethylpyrimidin [12] $1,5^{\circ}\text{C}$, 3f $0,4^{\circ}\text{C}$ und 3d $0,3^{\circ}\text{C}$; als Vergleich Ibuprofen $0,6^{\circ}\text{C}$. Im Brennstahltest zeichnet sich Strukturtyp 3 durch antinociceptive Wirksamkeit aus. In der Dosierung von 100 mg/kg wird durch 3d eine Zunahme der Reaktionszeit um 48%, durch 2-Benzylthio-4-methyl-6-trifluormethylpyrimidin [12] eine solche um 35%, verglichen mit dem entsprechenden Wert bei Aminophenazon von 60%, erreicht. Das Carrageeninödem der Ratte weist Verbindungstyp 3 ferner als entzündungshemmend aus. Applikation einer Dosis von 46 mg/kg führt zu folgenden Hemmwerten: 2-Benzylthio-4-methyl-6-trifluormethylpyrimidin [12] 45%, 3d 45% und 3f 26%; Vergleichswert Phenylbutazon 48%.

Auffallende herbizide Wirksamkeit vermögen 3d, 2-Benzylthio-4-methyl-6-trifluormethylpyrimidin [12] und 4-Äthyl-2-benzylthio-6-trifluormethylpyrimidin [12] zu entfalten; 3d weist überdies akarizide Wirksamkeit auf.

EXPERIMENTELLER TEIL

$^1\text{H-NMR}$: Varian A-60 A und T 60, δ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard. - Massenspektren: Varian-Massenspektrometer CH 7. - IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421. - Dünnschicht- oder Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck). - Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorrigiert.

2-Benzylthio-4,6-di-(trifluormethyl)pyrimidin (3a)

Eine aus 10.4 g (50 mmol) 1,1,1,5,5,5-Hexafluor-2,4-pentandion (2a), 10.1 g (50 mmol) Benzylisothioharnstoff (1) und dem Lösungsmittelgemisch 30proz. wäbr. K_2CO_3 -Lösung/Äthanol/Äther (50+40+50 ml) bestehende Suspension wird 96 h bei Raumtemp. gerührt. Nach wiederholtem Ausschütteln der organischen Phase mit Äther und Abdampfen des Extraktionsmittels wird durch mehrmalige Destillationen i. Vak. 3a als farblose Flüssigkeit gewonnen; $\text{Sdp.}_{0.05}$ 82°C ; n_{D}^{20} 1,5064; Ausb. 0,55 g (0,3 % d. Th.). IR (CHCl_3): 3090, 3000 (Aromat),

1565 cm^{-1} (C=C/C=N). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4.42 (s; 2 H, 2-S- CH_2 -Ph), 7.3 (m; 5 H, 2-S- CH_2 -Ph), 7.50 (s; 1 H, 5-H). - MS (70 eV/35 $^\circ\text{C}$): m/e = 338 (26 %; M^+), 319 (4 %; - F), 305 (26 %; - SH, m^* gef. 275.5, m^* ber. 275.2), 260 (1 %; - C_6H_6). - $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{S}$ (338.3) Ber. C 46.16 H 2.38 N 8.28; Gef. C 46.35 H 2.62 N 8.47.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-isopropylpyrimidin (3b)

In dem Gemisch 7.5 g K_2CO_3 /50 ml Dimethylformamid tritt innerhalb 1.5stdg. Erhitzens unter Rückfluß zwischen 10.1 g (50 mmol) 1 und 9.1 g (50 mmol) 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion (2b) Ringbildung ein. Nach Filtration wird das Lösungsmittel Dimethylformamid abdestilliert. Durch wiederholte Destillation i. Vak. wird 3b als gelbliche ölige Flüssigkeit gewonnen. Sdp._{0.15} 98.5 $^\circ\text{C}$; n_{D}^{20} 1.5422; Ausb. 6.3 g (40 % d. Th.). IR (CHCl_3): 3060 (Aromat), 2970, 2930, 2870 (CH_3 , CH_2 , CH), 1590, 1550 cm^{-1} (C=C/C=N). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.25 (d; 6 H, J = 7 Hz, 6- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.0 (m; 1 H, J = 7 Hz, 6- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.40 (s; 2 H, 2-S- CH_2 -Ph), 7.10 (s; 1 H, 5-H), 7.4 (m; 5 H, 2-S- CH_2 -Ph). - MS (70 eV/65 $^\circ\text{C}$): m/e = 312 (33 %; M^+), 297 (1 %; - CH_3), 293 (2 %; - F), 279 (24 %; - SH, m^* gef. 249.5, m^* ber. 249.49), 234 (4 %; - C_6H_6 , m^* gef. 175.5, m^* ber. 175.50). - $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ (312.4) Ber. C 43.64 H 3.91 N 8.97; Gef. C 43.36 H 3.96 N 8.72.

Perchlorat von 3b:

Zur Perchloratbildung wird das Öl (freies 3b) in Äther aufgenommen und mit 70proz. Perchlorsäure versetzt. Es bildet sich eine gelbbraune mikrokristalline Festsubstanz; Schmp. 163 $^\circ\text{C}$. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HClO}_4$ (412.8) Ber. C 43.64 H 3.91 N 6.78; Gef. C 43.36 H 3.96 N 6.78.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-tert.butylpyrimidin (3c)

Analog wird aus 10.1 g (50 mmol) 1 und 9.8 g (50 mmol) 1,1,1-Trifluor-5,5-dimethyl-2,4-hexandion (2c) eine gelbliche ölige Flüssigkeit erhalten. Sdp._{0.5} 138 $^\circ\text{C}$; n_{D}^{20} 1.5324;

Ausb. 8.7 g (53 % d. Th.). IR (CHCl_3): 3060 (Aromat), 2970, 2870 (CH_3 , CH_2), 1580, 1560, 1535 cm^{-1} (C-C/C-N). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.30 (s; 9 H, 6-C(CH_3) $_3$), 4.40 (s; 2 H, 2-S- CH_2 -Ph), 7.3 (m; 6 H, 5-H, 2-S- CH_2 -Ph). - MS (70 eV/40 $^\circ\text{C}$): m/e = 326 (100 %; M^+), 311 (4 %; - CH_3), 307 (3 %; - F), 293 (43 %; - SH, m* gef. 263.5, m* ber. 263.34), 248 (11 %; - C_6H_6 , m* gef. 189.0, m* ber. 188.66). - $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ (326.4) Ber. C 58.88 H 5.25 N 8.58; Gef. C 58.83 H 5.25 N 8.62.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-isobutylpyrimidin (3d)

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei 3b findet zwischen 10.1 g (50 mmol) 1 und 9.8 g (50 mmol) 1,1,1-Trifluor-6,6-dimethyl-2,4-hexandion (2d) die Bildung von 3d statt. Die Aufarbeitung wird wie bei 3b beschrieben durchgeführt. Gelbe Flüssigkeit; Sdp._{0.01} 100.5 $^\circ\text{C}$; n_{D}^{20} 1.5373; Ausb. 5.1 g (31 % d. Th.). $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ (326.4) Ber. C 58.88 H 5.25 N 8.58; Gef. C 59.26 H 5.12 N 8.40.

Perchlorat von 3d:

Entsprechend 3b werden bei der Perchloratbildung hellgelbe, glänzende Plättchen erhalten. Schmp. 121 $^\circ\text{C}$. IR (KBr): 3030 (Aromat), 2960, 2930, 2870 (CH_3 , CH_2 , CH), 1585, 1550 cm^{-1} (C-C/C-N). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 0.85 (d; 6 H, J = 6.5 Hz, 6- CH_2 -CH(CH_3) $_2$), 2.3 (m; 1 H, J = 6.5 Hz, 6- CH_2 -CH(CH_3) $_2$), 2.7 (d; 2 H, J = 7 Hz, 6- CH_2 -CH(CH_3) $_2$), 4.40 (s; 2 H, 2-S- CH_2 -Ph), 7.3 (m; 5 H, 2-S- CH_2 -Ph), 7.60 (s; 1 H, 5-H). - MS (70 eV/75 $^\circ\text{C}$): m/e = 326 (75 %; M^+), 311 (3 %; - CH_3), 307 (4 %; - F), 293 (44 %; - SH, m* gef. 263.0, m* ber. 263.34). - $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HClO}_4$ (426.9) Ber. C 45.02 H 4.25 N 6.56; Gef. C 45.27 H 4.24 N 6.52.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-isopentylpyrimidin (3e)

Aus 10.1 g (50 mmol) 1 und 10.5 g (50 mmol) 1,1,1-Trifluor-7,7-dimethyl-2,4-heptandion (2e) wird entsprechend 3b Verbindung 3e nach 1stdg. Reaktionszeit gewonnen. Gelbe Flüssigkeit.

sigkeit; Sdp._{0.2} 137 °C; n_D^{20} 1.5357; Ausb. 5.4 g (32 % d. Th.). IR (CHCl₃): 3060 (Aromat), 2960, 2930, 2870 (CH₃, CH₂, CH), 1585, 1545 cm⁻¹ (C=C/C=N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (d; 6 H, J = 5.5 Hz, 6-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 1.6 (m; 3 H, 6-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 2.80 (t; 2 H, J = 7.5 Hz, 6-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 4.40 (s; 2 H, 2-S-CH₂-Ph), 7.10 (s; 1 H, 5-H), 7.4 (m; 5 H, 2-S-CH₂-Ph). - MS (70 eV/75 °C): m/e = 340 (37 %; M⁺), 325 (1 %; - CH₃), 321 (3 %; - F), 307 (19 %; - SH, m* gef. 277.0, m* ber. 277.20). - C₁₇H₁₉F₃N₂S (340.4) Ber. C 59.98 H 5.63 N 8.23; Gef. C 60.24 H 5.86 N 8.51.

2-Benzylthio-4-heptafluorpropyl-6-tert.butylpyrimidin (3f)

Entsprechend der Darstellungsmethode von 3b kann nach Reaktion von 10.1 g (50 mmol) 1 mit 14.8 g (50 mmol) 1,1,1,2,2,3,3-Heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octandion (2f) 3f als orangegelbe Flüssigkeit isoliert werden. Sdp._{0.2} 122 °C; n_D^{20} 1.5020; Ausb. 6.8 g (32 % d. Th.). IR (CHCl₃): 3080 (Aromat), 2970, 2935 (CH₃, CH₂), 1575, 1535 cm⁻¹ (C=C/C=N). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (s; 9 H, 6-C(CH₃)₃), 4.40 (s; 2 H, 2-S-CH₂-Ph), 7.4 (m; 6 H, 5-H, 2-S-CH₂-Ph). - MS (70 eV/35 °C): m/e = 426 (100 %; M⁺), 411 (4 %; - CH₃), 407 (3 %; - F), 393 (35 %; - SH, m* gef. 363.0, m* ber. 362.56), 348 (9 %; - C₆H₆, m* gef. 284.0, m* ber. 284.28). - C₁₈H₁₇F₇N₂S (426.4) Ber. C 50.70 H 4.02 N 6.57; Gef. C 51.03 H 4.04 N 6.48.

DANK

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg Aktiengesellschaft, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

LITERATUR

- 1 VIII: A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, J. Heterocycl. Chem. 15, 1097 (1978).
- 2 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Tetrahedron 31, 93 (1975).
- 3 Daiichi Seiyaku Co., Ltd. (Erf. T. Takahashi, T. Maki und M. Takaya), Japan. Pat. 6821305 (31. Jan. 1966) [Chem. Abstr. 70, 68396j (1969)].
- 4 Sankyo Co., Ltd. (Erf. N. Yoshida, H. Miyazawa, K. Tanaka und Y. Iizuka), Japan. Pat. 75130760 (4. April 1974) [Chem. Abstr. 85, 46637w (1976)].
- 5 Uguine Kuhlmann (Erf. P. Obellianne, P. Carbonnel, R. Millischer und G. Loiseau), D. O. S. 2307536 (1. März 1972) [Chem. Abstr. 79, 137181k (1973)].
- 6 Synthelabo S.A. (Erf. Don P. R. L. Giudicelli und H. Najer), D. O. S. 2324799 (30. Mai 1972) [Chem. Abstr. 80, 70555k (1974)].
- 7 A. Kreutzberger, Fortschr. Arzneimittelforsch. 11, 356 (1968).
- 8 A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, Chem. Ber. 109, 3255 (1976).
- 9 A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 351 (1978).
- 10 Stauffer Chemical Co. (Erf. M. E. Brokke) US-Pat. 3250775 (13. März 1961) [Chem. Abstr. 65, 3888g (1966)].
- 11 E. Wyrzykiewicz und K. Golankiewicz, Roczn. Chem. 50, 377 (1976).
- 12 A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, (im Druck) (1979).