

Alfred Kreuzberger und Uwe-Hartmut Tesch

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Deutschland

Eingegangen am 6. April 1977

Aus der Umsetzung des *O*-Methylisoharnstoff-sulfats (**1a**) bzw. des *S*-Methylisothioharnstoff-sulfats (**1b**) mit 3-Methyl-2,4-pentandion (**2a**) resultieren das 2-Methoxy- (**3a**) und das 2-Methylthio-4,5,6-trimethylpyrimidin (**3b**). Die aus den analogen Umsetzungen mit 3-Äthyl-2,4-pentandion (**2b**) erhältlichen 5-Äthylpyrimidine (**3c** und **3d**) tendieren in Kontakt mit der Luft unter Abspaltung der 5-Äthylgruppe zum Übergang in 4,6-Dimethyl-2-methoxypyrimidin (**4a**) und 4,6-Dimethyl-2-(methylthio)pyrimidin (**4b**).

J. Heterocyclic Chem., 14, 1197 (1977)

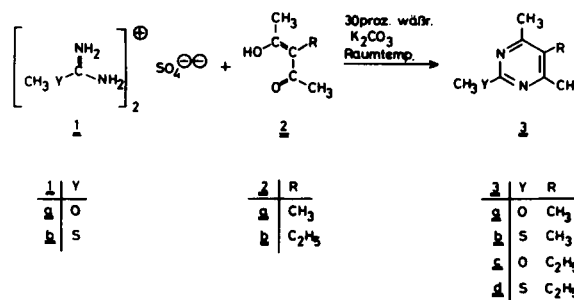
Das einer Reihe von tumorhemmenden Naturstoffen, wie Puromycin (2), Demecolcin (3), Podophyllotoxin- β -D-glucosid (4), Vincristin (5), Porfiromycin (6) und Daunomycin (7), gemeinsame Strukturcharakteristikum der Methoxygruppe ist in jüngster Zeit der Entwicklung potentiell cytostatischer Wirkstoffe zugrunde gelegt worden (8,9). In Fortführung dieser Untersuchungen ist nunmehr im Hinblick auf die cytostatische Wirksamkeit 5-substituierter Pyrimidinantimetabolite, wie 5-Fluororotsäure (10), 5-Jod-2'-desoxyuridin (11), 5-Trifluormethyluracil (12) und 1- β -D-Arabinofuranosyl-5-fluoruracil (13), die Einführung von Substituenten in 5-Stellung der erhaltenen Pyrimidin-derivate angestrebt worden.

Erste Realisierung dieser Konzeption wurde in der Umsetzung von *O*-Methylisoharnstoff-sulfat (**1a**) mit mittelständig substituierten β -Diketonen gesucht. Einsatz von 3-Methyl-2,4-pentandion (**2a**) führte so zu 2-Methoxy-4,5,6-trimethylpyrimidin (**3a**). Da in vorhergehenden Untersuchungen saure Reaktionsbedingungen zu einem Austausch der Methoxy- gegen die Hydroxygruppe (8) geführt hatten, wurde die Synthese von **3a** in dem auch bei der Darstellung der 2,2'-Hydrazopyrimidine (14) erfolgreich angewandten Reaktionsmilieu, nämlich Kondensation in 30 proz. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung bei Raumtemperatur, durchgeführt. Unter denselben Reaktionsbedingungen gelang auch die in Anlehnung an tumorhemmende, Schutzgruppen tragende Mercaptoverbindungen, wie Azathioprin (15) und 6-(2-Pyridylmethyl)thiopurin (16), durchgeführte Synthese des 2-Methylthio-4,5,6-trimethylpyrimidins (**3b**) aus *S*-Methylisothioharnstoff-sulfat (**1b**) und **2a**.

Es ist charakteristisch für die Verbindungen **3a** und **3b**, dass ihre NMR-Spektren jeweils nur drei Singulets, nämlich das Signal der Methoxygruppe (bei 3.95 ppm) bzw. der Methylthiogruppe (bei 2.55 ppm) und zwei Signale der drei Methylgruppen (4,6-Dimethyl bei 2.4 ppm, 5-Methyl bei 2.2 ppm), aufweisen.

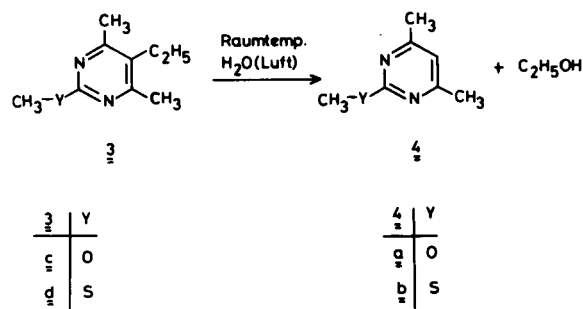
In dem Bestreben, Aufschluß über den Einfluß wachsender Raumerfüllung des mittelständigen Substituenten in **2** auf den Reaktionsverlauf und gegebenenfalls über Beziehungen zwischen solchen in 5-Stellung von **3** haftenden Substituenten und den Eigenschaften der betreffenden

Verbindungen zu erhalten, wurde als nächstes 3-Äthyl-2,4-pentandion (**2b**) in diese Untersuchungen einbezogen. Aus der Kondensation von **1a** mit **2b** ist das 5-Äthyl-4,6-dimethyl-2-methoxypyrimidin (**3c**), von **1b** mit **2b** das 5-Äthyl-4,6-dimethyl-2-(methylthio)pyrimidin (**3d**), hervorgegangen.



Obwohl bei den Umsetzungen mit **2b** dieselben Reaktionsbedingungen verwandt wurden wie bei den mit **2a** durchgeführten, blieben die Ausbeuten an **3c** und **3d** deutlich hinter denjenigen von **3a** und **3b** zurück. Sie konnten auch nicht durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 48 h erhöht werden. Ein wesentlicher Grund für die Ausbildung dieser relativ niedrigen Ausbeuten läßt sich in der Feststellung sehen, dass **3c** und **3d** etwas höhere Siedepunkte und eine etwas geringere Stabilität, verglichen mit **3a** und **3b**, aufweisen und infolgedessen bereits während der Destillation der Rohprodukte in grösserem Umfang einem Zersetzungs Vorgang unterliegen.

Auf eine gewisse Instabilität der 5-Äthylpyrimidine **3c** und **3d** weist die Beobachtung hin, dass die 5-Äthylgruppe innerhalb weniger Stunden abgespalten wird, sobald die frisch destillierte Substanz in Kontakt mit der Luft sich



selbst überlassen bleibt. Auf diese Weise geht **3c** in 4,6-Dimethyl-2-methoxypyrimidin (**4a**), **3d** in 4,6-Dimethyl-2-(methylthio)pyrimidin (**4b**), über.

Die Abspaltung der Äthylgruppe sei anhand eines NMR-Spektrums, das 12 h nach der Reindarstellung von **3d** aufgenommen wurde, verfolgt. Darin wird ein Signal bei 6.7 ppm erkennbar, das mit Deuteriumoxyd nicht austauschbar ist. Es handelt sich um das Signal des 5-H-Pyrimidinringprotons des durch Hydrolyse von **3d** entstandenen **4b**. Ausserdem erscheinen neben den Signalen der 5-Äthylgruppe von noch intaktem **3d** Signale in höherem Feld bei 2.1 ppm, die von der Methylengruppe des entstandenen Äthanols stammen. Die Signale der Methylgruppe des 5-Äthylsubstituenten in **3d** und die Signale der Methylprotonen des Äthanols überlagern sich dagegen; die entsprechenden Signale erscheinen leicht angespalten.

Eine gleiche Neigung zur Hydrolyse war bei **3a** und **3b** nicht beobachtbar, so dass sich postulieren lässt, die grössere Raumerfüllung der Äthylgruppe gegenüber der Methylgruppe in 5-Stellung des Pyrimidinringes verringere aus sterischen Gründen die Stabilität von **3c** und **3d**.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert; sie wurden in der Schmelzpunktsapparatur nach Linström bestimmt; die ¹H-NMR durch das Gerät Varian A-60 A und T 60, TMS als innerer Standard; die Massenspektren durch das Gerät Varian-CH 7; die IR-Spektren durch das Gerät Perkin-Elmer 237 und 421. Die Dünnschicht- oder Säulenchromatographie wurden an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt.

2-Methoxy-4,5,6-trimethylpyrimidin (**3a**).

O-Methylisoharnstoff-sulfat (12,3 g, 0.05 Mol) (**1a**) werden 12 h mit 30proz. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung und 11,4 g (0,1 Mol) 3-Methyl-2,4-pentandion (**2a**) bei Raumtemp. gerührt. Danach wird mit Diäthyläther extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt eine halb feste Masse zurück, die i. Vak. destilliert wird. Das Destillat erstarrt in der Vorlage zu farblosen nadelförmigen Kristallen, Ausb. 4,9 g (32%), Sdp._{0,05} 62°, Schmp. 38-40°; IR (Chloroform): 1455 (OCH₃), 1555 (Pyrimidinring), 2950, 2980 cm⁻¹ (CH₃); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 2,15 (s; CH₃), 2,4 (s; 2 CH₃), 3,95 (s; OCH₃); MS (35°): (m/e) = 152 (100% M⁺), 138 (12%), 122 (23%).

Anal. Ber. für C₈H₁₂N₂O (152,2): C, 63,13; H, 7,95; N, 18,41. Gef.: C, 63,29; H, 7,75; N, 18,22.

2-Methylthio-4,5,6-trimethylpyrimidin (**3b**).

Analog **3a** werden aus 13,9 g (0,05 Mol) S-Methylisothioharnstoff-sulfat (**1b**) und 11,4 g (0,1 Mol) **2a** in 12stdg. Reaktionszeit 6,7 g (39%) **3b** als farblose nadelförmige Kristalle erhalten; Sdp._{0,05} 74°, Schmp. 51-52°; IR (Chloroform): 1270 (SCH₃), 1535 (Pyrimidinring), 2920, 2965 cm⁻¹ (CH₃); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 2,15 (s; CH₃), 2,4 (s; 2 CH₃), 2,55 (s; SCH₃); MS (35°): (m/e) = 168 (100% M⁺), 153 (15%), 122 (28%).

Anal. Ber. für C₈H₁₂N₂S (168,3): C, 57,10; H, 7,19; N, 16,65. Gef.: C, 56,97; H, 7,01; N, 16,85.

5-Äthyl-4,6-dimethyl-2-methoxypyrimidin (**3c**).

Entsprechend **3a** werden aus 8,0 g (0,0325 Mol) **1a** und 8,3 g

(0,065 Mol) **2b** in 30proz. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung innerhalb 12stdg. Reaktionszeit 10,8 g (19%) **3c** als farblose Flüssigkeit erhalten; Sdp._{0,05} 74°, n_D²⁰ = 1,4810; IR (Chloroform): 1455 (OCH₃), 1530 (Pyrimidinring), 2925, 2960 cm⁻¹ (CH₃); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,0-1,25, 2,3-2,8 (m; C₂H₅), 2,4 (s; 2 CH₃), 3,95 (s; OCH₃); MS (35°): (m/e) = 166 (100% M⁺), 163 (18%), 151 (9,5%).

Anal. Ber. für C₉H₁₄N₂O (166,2): C, 65,03; H, 8,50; N, 16,85. Gef.: C, 64,83; H, 8,32; N, 16,84.

5-Äthyl-4,6-dimethyl-2-(methylthio)pyrimidin (**3d**).

Verbindung **1b** (8,5 g, 0,03 Mol) und 7,7 g (0,06 Mol) **2b** liefern unter den bei **3a** eingesetzten Reaktionsbedingungen innerhalb 12stdg. Reaktionszeit 1,8 g (16%) **3d** als hellgelbe Flüssigkeit Sdp._{0,05} 95°, n_D²⁰ = 1,5558; IR (Chloroform): 1260 (SCH₃), 1540, 1550 (Pyrimidinring), 2940, 2965 cm⁻¹ (CH₃); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 1,0-1,25, 2,3-2,8 (m; C₂H₅), 2,4 (s; 2 CH₃), 2,55 (s; SCH₃); MS (35°): (m/e) = 182 (100% M⁺), 177 (2%), 163 (26%).

Anal. Ber. für C₉H₁₄N₂S (182,2): C, 59,30; H, 7,74; N, 15,37. Gef.: C, 59,52; H, 7,56; N, 15,46.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

LITERATUR

- (1) VIII: A. Kreutzberger, *Arzneim.-Forsch.*, im Druck.
- (2) D. Nathans und A. Neidle, *Nature*, 197, 1076 (1963).
- (3) S. Moeschlin, H. L. Meyer und A. Lichtman, *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 83, 990 (1953).
- (4) M. G. Kelly und J. L. Hartwell, *J. Nat. Cancer Inst.*, 14, 967 (1954).
- (5) M. R. Karon, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 3, 333 (1962).
- (6) R. V. Loo, V. K. Vaitkevicius, M. L. Reed und C. B. Vaughn, *Cancer Chemother. Rep.*, 51, 496 (1967).
- (7) G. Harimann, H. Goller, K. Koschell, W. Kersten und H. Kersten, *Biochem. Z.*, 341, 126 (1964).
- (8) A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, *Chem. Ber.*, 109, 3255 (1976).
- (9) A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 310, 56 (1977).
- (10) C. Heidelberger, L. Griesbach, O. Cruz, R. J. Schnitzer und E. Grunberg, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97, 470 (1958).
- (11) W. H. Prusoff, *Biochem. Biophys. Acta*, 39, 327 (1960).
- (12) C. Heidelberger, H. Gottschling und G. D. Birnie, *Fed. Proc.*, 22, 532 (1963).
- (13) N. C. Yung, J. H. Burchenal, R. Fecher, R. Duschinsky und J. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4060 (1961).
- (14) A. Kreutzberger, *ibid.*, 81, 6017 (1959).
- (15) R. W. Rundles, J. Laszlo, T. Itoza, J. B. Hobson und F. E. Garrison, Jr., *Cancer Chemother. Rep.*, 14, 99 (1961).
- (16) L. R. Lewis, F. H. Schneider und R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, 26, 3837 (1961).

English Summary

The interaction of O-methylisourea sulfate (**1a**) or S-methylisothiourea sulfate (**1b**), respectively, with 3-methyl-2,4-pentanedione (**2a**) yields 2-methoxy- (**3a**) and 2-methylthio-4,5,6-trimethylpyrimidine (**3b**). The 5-ethylpyrimidines (**3c** and **3d**) obtained by the analogous reactions with 3-ethyl-2,4-pentanedione (**2b**), in contact with air exhibit a tendency to cleave off the 5-ethyl group and give 4,6-dimethyl-2-methoxypyrimidine (**4a**) and 4,6-dimethyl-2-(methylthio)pyrimidine (**4b**).