

5-Ethylthiomethyl- und 5-Ethylsulfonylmethylpyrimidine

Günter Eichberger, Walter Hayden, Wolfgang Schwarz
und Herfried Griengl*

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz, A-8010 Graz,
Österreich

(Eingegangen 16. April 1985. Angenommen 29. April 1985)

5-Ethylthiomethyl- und 5-Ethylsulfonylmethylpyrimidines

In 2,4-dichloro-5-ethylthiomethylpyrimidines **3 a, b** and in (2,4-dichloro-5-pyrimidinylmethyl)ethyl sulfones **5 a, b**, resp., by reaction with ammonia, diethylamine, isopropylamine, sodium methanolate and sodium ethylthiolate, resp., the halogen atoms have been substituted by amino, methoxy or ethylthio groups, resp., and thus the compounds **4 a-4 r** and **5 c-5 f** have been obtained.

(*Keywords: Halogen exchange, in pyrimidines; Pyrimidines, 5-ethylsulfonylmethyl-; Pyrimidines, 5-ethylthiomethyl-*)

Einleitung

5-Alkylthiopyrimidine und Alkyl-5-pyrimidinylsulfone haben neuerdings Bedeutung infolge ihrer biologischen Wirkung erlangt¹⁻³. Diese ist in starkem Maß von Art und Anordnung der anderen Substituenten an C-2, C-4 und C-6 des Pyrimidinrings abhängig^{2,3}. Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Reaktivität von C-5 in Pyrimidinen⁴ stellten wir eine Reihe von 5-ethylthiomethyl- und 5-ethylsulfonylmethylsubstituierten Pyrimidinen dar, um zu überprüfen, inwieweit eine direkte Verknüpfung des Schwefelatoms mit dem Ring für die Wirkung wesentlich ist.

Ergebnisse und Diskussion

Synthesen

Aus den 5-Hydroxymethyluracilen **1 a** und **1 b**^{5,6} werden mit konz. Salzsäure die 5-Chlormethylderivate **1 c** und **1 d** erhalten^{5,7} und mit Natriumethylthiolat zu den 5-Ethylthiomethyluracilen **2** umgesetzt. Reaktion mit Phosphoroxychlorid/Diethylanilin gibt daraus in guter Aus-

beute die 2,4-Dichlor-5-ethylthiomethylpyrimidine **3a** und **3b**, die als Ausgangsmaterial für weitere Umsetzungen dienen.

Direkte Reaktion von **1a** und **1b** mit Phosphoroxchlorid/Diethylanilin zu den 2,4-Dichlor-5-chlormethylpyrimidinen **3c** und **3d** mit nachfolgender Umsetzung mit Natriumethylthiolat zu **3a** bzw. **3b** lieferte weniger gute Ergebnisse, da stets zu einem geringen Prozentsatz die Kernsubstitutionsprodukte **4a** bzw. **4d** entstanden, die auch chromatographisch schwer abzutrennen sind (vgl.⁸).

Überraschenderweise geht bei Einsatz des 5-Brommethylderivats **3e**⁹ diese Selektivität verloren, und es werden das Kernsubstitutionsprodukt **3f** und die 5-Ethylthiomethylverbindung **3g** in annähernd gleicher Menge sowie etwas Disubstitutionsprodukt **3h** erhalten. Die 2,4-Dichlor-5-ethylthiomethylpyrimidine **3a** und **3b** wurden anschließend mit Ammoniak, Diethylamin und Isopropylamin sowie Natriummethanolat umgesetzt. Sofern C-6 unsubstituiert ist (**3a**), findet erwartungsgemäß⁸ der nucleophile Austausch bevorzugt an C-4 statt. Im Fall der 6-Methylverbindung **3b** ist die Selektivität geringer. Der Austausch beider Ring-Chloratome wird bei äquimolarem Einsatz der Reaktionspartner in jedem Fall nur in untergeordnetem Ausmaß beobachtet. Oxidation der 2,4-Dichlor-5-ethylthiomethylpyrimidine **3a** und **3b** mit Wasserstoffperoxid gibt die Sulfone **5a** bzw. **5b**, die in analoger Reaktion zu den Aminoderivaten **5c**—**5f** führen.

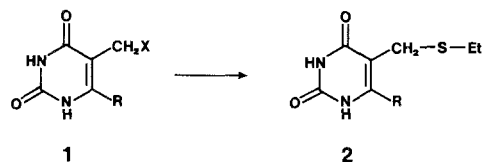
Strukturzuordnung der Stellengsisomeren

Bei den aus den Dichlorverbindungen **3a** und **3b** bzw. **5a** und **5b** durch Austausch eines Chloratoms gebildeten Produkten besteht die Möglichkeit zum Auftreten von zwei Stereoisomeren. Für die Strukturzuordnung wurden die ¹H-NMR-Spektren herangezogen. Die NH- und N—CH-Signale der Isopropylaminogruppe an C-2 des Pyrimidinrings liegen generell bei höherem Feld als bei Substitution an C-4, was bei ähnlichen Substraten bereits eingehend untersucht wurde¹⁰.

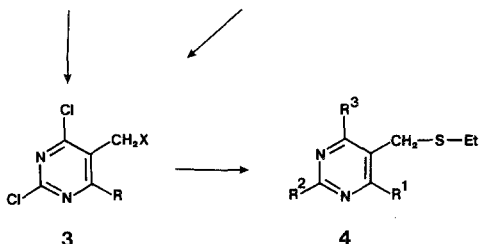
Noch charakteristischer sind die Shiftunterschiede der Singulets der Pyrimidin—CH₂—S-Gruppe und des Protons an C-6. Diese Signale liegen jedoch bei den 4-substituierten Derivaten bei höherem Feld als bei den 2-Isomeren.

Biologische Wirkung

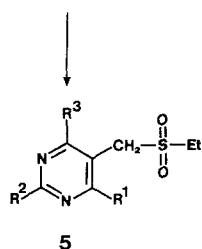
Die beschriebenen Verbindungen wurden auf ihre akarizide, fungizide, insektizide und herbizide Wirkung geprüft. Die stärkste herbizide Wirkung war bei Vorliegen einer Diethylaminogruppe an C-2 (**4i** und **4p**) zu beobachten. Akarizide Aktivität zeigten **2b** und **3d**, wobei die Wirkung von **3b** auf einer hydrolytischen Umwandlung in **2b** beruhen könnte. In jedem Fall war jedoch die biologische Wirkung der untersuchten Verbindungen



1	a	b	c	d
R	H	Me	H	Me
X	OH	OH	Cl	Cl



2	a	b
R	H	Me



3	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	Me	H	Me	Cl	SEt	Cl	SEt
X	SEt	SEt	Cl	Cl	Br	Br	SEt	SEt

4	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	Me	H	SEt	Me	H	H	H	Me	Me
R ²	Cl	Cl	SEt	SEt	Cl	Cl	NEt ₂	Cl	NHiPr
R ³	SEt	SEt	SEt	SEt	NHiPr	NEt ₂	Cl	NHiPr	Cl

4	k	l	m	n	o	p	q	r
R ¹	Me	Me	H	H	Me	Me	Me	Me
R ²	Cl	NEt ₂	Cl	Cl	OCH ₃	NEt ₂	NHiPr	NEt ₂
R ³	NEt ₂	Cl	NH ₂	OCH ₃	NEt ₂	OCH ₃	SEt	SEt

5	a	b	c	d	e	f
R ¹	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
R ²	Cl	Cl	Cl	NHiPr	Cl	NEt ₂
R ³	Cl	Cl	NHiPr	Cl	NEt ₂	Cl

dungen geringer als die von Vergleichssubstanzen: für den Akarizidtest 2,2,2-Trichlor-1,1-bis-(4-chlorphenyl)ethanol (Dicofol), für den Herbizidtest 4-Amino-6-chlor-2-diethylamino-5-thiomethylpyrimidin. Eine direkte Verknüpfung der Alkylthiogruppe mit dem Pyrimidinring scheint

Tabelle 1. *Physicalische Daten (Py = Pyrimidin); die C₁H₃N-Analysen stimmen auf ± 0.3% mit den berechneten Werten überein*

Nr.	% Ausb.	Sdp. (Druck) Schmp.	SC	Summenformel (Molmasse)	¹ H-NMR-Daten; CDCl ₃ , TMS, δ, ppm		
					Py-CH ₂ -S	CH ₃ bzw. H (C-6)	Sonstige Protonen
2a	95	244—246 °C (aus Wasser)	—	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (186.2)	3.75	7.40	10.90 (s, breit) NH 11.25 (s, breit) NH
2b	72	215—216 °C (aus Wasser)	—	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (200.3)	3.45	2.15	10.80 (s, breit) NH 11.00 (s, breit) NH
3a	95	114—118 °C (0.25 mbar)	—	C ₇ H ₈ Cl ₂ N ₂ S (223.1)	3.75	8.55	—
3b	94	41—42 °C (aus Ethanol)	—	C ₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S (237.1)	3.85	2.65	—
3f	29	Öl	B	C ₇ H ₇ BrCl ₂ N ₂ S (302.0)	4.50	—	3.30 (q) Py-S-CH ₂
3g	24	61.5—62.0 °C (aus Ethanol)	B	C ₇ H ₇ Cl ₃ N ₂ S (257.6)	3.95	—	—
3h	64	Öl	B	C ₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ S ₂ (283.2)	3.80	—	3.30 (q) Py-S-CH ₂
4a	63	112—114 °C (0.005 mbar)	A	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₂ S ₂ (259.8)	3.70	2.50	3.20 (q) Py-S-CH ₂
4b	62	Öl	E	C ₉ H ₁₃ ClN ₂ S ₂ (248.8)	3.70	8.25	3.3 (q) Py-S-CH ₂
4c	69	42—43 °C (aus Ethanol)	—	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ S ₄ (334.6)	3.75	—	3.00—3.30 (m) Py-S-CH ₂
4d	68	131—134 °C (0.005 mbar)	—	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ S ₃ (288.5)	3.70	2.40	2.90—3.40 (m) Py-S-CH ₂
4e	73	111 °C (aus Toluol)	E	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₃ S (245.8)	3.60	7.85	3.9—4.4 (m) N-CH 5.25 (s, breit) NH
4f	69	Öl	E	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₃ S (259.8)	3.60	7.85	3.7 (q) N-CH ₂

4g	9	Öl	<i>E</i>	$C_{11}H_{18}ClN_3S$ (259,8)	3.60	8.20	3.60 (q) N—CH ₂
4h	28	90—91 °C (aus Toluol)	<i>E</i>	$C_{11}H_{18}ClN_3S$ (259,8)	3.70	2.50	4.2—4.7 (m) N—CH 5.6 (s, breit) NH
4i	23	Öl	<i>E</i>	$C_{11}H_{18}ClN_3S$ (259,8)	3.80	2.50	4.0—4.5 (m) N—CH 5.10 (s, breit)
4k	41	Öl	<i>C</i>	$C_{12}H_{20}ClN_3S$ (273,8)	3.50	2.50	3.55 (q) N—CH ₂
4l	38	Öl	<i>C</i>	$C_{12}H_{20}ClN_3S$ (273,8)	3.75	2.50	3.60 (q) N—CH ₂
4m	50	116 °C (aus Cyclohexan)	—	$C_7H_{10}ClN_3S$ (203,7)	3.70	8.00	6.00 (s, breit) NH ₂
4n	12	Öl	<i>E</i>	$C_8H_{11}ClN_2OS$ (218,7)	3.60	8.20	4.10 (s) OCH ₃
4o	74	209—211 °C (aus Aceton)	—	$C_{13}H_{23}N_3OS$ (269,4)	3.55	2.80	3.80 (q) N—CH ₂ 4.00 (s) OCH ₃
4p	39	Öl	<i>D</i>	$C_{13}H_{23}N_3OS$ (269,4)	3.55	2.35	3.55 (q) N—CH ₂ 3.80 (s) OCH ₃
4q	54	Öl	<i>D</i>	$C_{13}H_{23}N_3S_2$ (285,5)	3.70	2.35	3.90—4.40 (m) N—CH 4.80 (s, breit) NH
4r	70	Öl	<i>C</i>	$C_{14}H_{25}N_3S_2$ (299,5)	3.70	2.35	3.60 (q) N—CH ₂
5a	65	130 °C (aus Toluol)	—	$C_7H_8Cl_2N_2O_2S$ (255,1)	4.40	8.75	—
5b	51	160 °C (aus Toluol)	—	$C_8H_{10}Cl_2N_2O_2S$ (269,2)	4.50	2.75	—
5c	66	187 °C (aus Toluol)	<i>E</i>	$C_{10}H_{16}ClN_3O_2S$ (277,8)	4.10	7.85	4.1—4.6 (m) N—CH 6.3 (s, breit) NH
5d	31	135 °C (aus Cyclohexan)	<i>E</i>	$C_{10}H_{16}ClN_3O_2S$ (277,8)	4.20	8.30	3.8—4.4 (m) N—CH 5.6 (s, breit) NH
5e	42	132—133 °C (aus Toluol)	<i>E</i>	$C_{12}H_{20}ClN_3O_2S$ (305,8)	4.40	2.50	3.65 (q) N—CH ₂
5f	26	100 °C (aus Cyclohexan)	<i>E</i>	$C_{12}H_{20}ClN_3O_2S$ (305,8)	4.35	2.55	3.45 (q) N—CH ₂

daher vor allem für die herbizide Wirkung wesentlich zu sein. Fungizide und insektizide Aktivität konnte bei keiner der Verbindungen festgestellt werden.

Dank

Die vorliegende Arbeit wurde vom Jubiläumsfonds der Oesterr. Nationalbank gefördert (Proj.-Nr. 2250). Der Chemie Linz AG danken wir für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: *Totoli*-Apparat (Büchi), nicht korrigiert. Säulenchromatographie (SC): Kieselgel (Merck), Korngröße 0.063—0.2 mm, Fließmittel: *A*: CCl_4 , *B*: $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3 = 5:1$, *C*: $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4 = 3:1$, *D*: CHCl_3 , *E*: Toluol/Essigsäureethylester = 9:1, *F*: $\text{CHCl}_3/\text{Aceton} = 9:1$; Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigplatten (Merck), Kieselgel 60 F_{254} , Laufmittel: *G*: Benzol/Cyclohexan = 1:1, *H*: $\text{CHCl}_3/\text{Diethylether} = 9:1$; $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Hitachi Perkin-Elmer R-24 B und Bruker WH 90; Elementaranalysen: C,H,N-Automat Carlo Erba 1106.

5-Chlormethyl-6-methyluracil (**1d**)

6.2 g (40 mmol) 5-Hydroxymethyl-6-methyluracil (**1b**)⁶ werden bei Raumtemperatur in 50 ml HCl (konz.) gelöst, der entstandene Niederschlag wird nach 30 min abgesaugt, mit wenig HCl (konz.) gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Ausb.: 90%, Schmp.: 300 °C.

5-Ethylthiomethylpyrimidine **2**

5.6 g Natriumhydrid (50%ig in Öl, 116 mmol) werden mit Cyclohexan vom Öl befreit und in 100 ml *DMF* suspendiert. Dazu werden 17 ml (230 mmol) Ethylmerkaptan unter Kühlung zugetropft. Diese Mischung wird langsam zu 114.5 mmol 5-Chlormethyluracil **1c**^{7,8} bzw. 5-Chlormethyl-6-methyluracil **1d**, suspendiert in 50 ml *DMF*, zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Der nach Ansäuern mit verd. HCl auf *pH* 6 erhaltene Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

2,4-Dichlorpyrimidine **3a** und **3b**

200 mmol **2a** bzw. **2b** werden mit 200 ml Phosphoroxychlorid und 200 ml Diethylanilin bis zur Beendigung der Reaktion (2—4 h) unter kräftigem Rückfluß erhitzt. Überschüssiges POCl_3 wird anschließend im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 100 ml CCl_4 überschießt und mit 150 g Eis kräftig geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird destilliert.

Umsetzung der 2,4-Dichlorpyrimidine **3c**, **3d** und von 5-Brommethyl-2,4,6-trichlorpyrimidin (**3e**) mit Natriumethylthiolat

Zu einer Lösung von 0.1 mol **3c**, **3d** bzw. **3e** in 200 ml wasserfreiem Ethanol wird bei 0 °C unter Rühren die äquivalente Menge Natriumethylthiolat (5%ig in wasserfreiem Ethanol) zugegeben. Nach beendeter Zugabe rührt man 1 h bei

Raumtemp. (24 h bei der Herstellung von **4c**), entfernt anschließend alles Flüchtige im Vak. am Rotavapor, behandelt den Rückstand mit CCl_4 und Wasser, trocknet die org. Phase über Na_2SO_4 und reinigt destillativ (**3a**, **3b**) oder chromatographisch im Fließmittel *B* (**3f**, **3g**, **3h**, **4a–4d**).

Oxidation von 3a und 3b zu den Sulfonen 5a und 5b

40 mmol **3a** bzw. **3b** werden in 40 ml Eisessig gelöst und unter Eiskühlung mit 35 ml 30%igem H_2O_2 versetzt. Die Lösung wird nach langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur 24 h gerührt. **5b** fällt aus der Reaktionslösung aus und wird nach Filtrieren und Trocknen über KOH aus Toluol umkristallisiert. Die klare Reaktionslösung von **5a** wird mit Braunstein bis zur vollständigen Zerstörung des überschüssigen H_2O_2 versetzt, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert.

Aminopyrimidine 4e–4m und 5c–5f

Zu einer Lösung von 0.1 mol des entsprechenden Chlorpyrimidins in 300 ml CHCl_3 wird langsam eine Lösung von 0.4 mol Diethylamin bzw. Isopropylamin in 50 ml CHCl_3 zuge tropft. Anschließend wird bis zur Beendigung der Reaktion (DC in *H*) bei Raumtemperatur gerührt (12–24 h). Nach Einengen im Vak. am Rotavapor zu einem hellgelben Sirup wird in 100 ml CHCl_3 aufgenommen, mit 100 ml 1 N NaOH gewaschen und eingeengt. Die Isomeren werden anschließend säulenchromatographisch getrennt.

Zur Darstellung von **4m** werden 160 mmol **3a** in 150 ml mit NH_3 gesättigtem Methanol bei Raumtemperatur gerührt, bis dünn schichtchromatographisch (Laufmittel: *H*) kein Ausgangsprodukt mehr feststellbar ist (einige Stunden). Nach Entfernen des Methanols im Vakuum wird der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen, mit 1 N NaOH gewaschen und zum Sirup eingeengt. Dieser Sirup wird mehrmals mit je 100 ml siedendem Cyclohexan extrahiert und die vereinigten Extrakte auf 100 ml eingeengt, wobei **4m** auskristallisiert. Nach Einengen der Mutterlauge und anschließender säulenchromatographischer Trennung wird **4n** erhalten.

Darstellung der Methoxyderivate 4n und 4o

4.0 g (14.6 mmol) **4f** bzw. **4g** werden in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst und 25 ml 1 N Natriummethanolatlösung zugesetzt. Nach 48 h Erhitzen unter Rückfluß wird mit 50 ml CHCl_3 verdünnt und mit etherischer HCl neutralisiert. Nach Filtrieren und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Umsetzung von 4a mit Diethyl- und Isopropylamin zu 4g und 4r

5.0 g (19 mmol) **4a** werden in 50 ml CHCl_3 gelöst und mit 15 ml Isopropylamin **4h** (bzw. mit 15 ml Diethylamin **2h**) unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen und Einengen zum Sirup wird in 100 ml CHCl_3 aufgenommen und mit 1 N NaOH gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und chromatographisch gereinigt.

Literatur

- ¹ Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (*Wegler R.*, Hrsg.), Bd. 8, S. 406. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1982.
- ² Produits Chimiques Uguine Kuhlmann (Erf. *Balde D. H.*, *Boutemy G. E. M.*), Eur. Pat. Appl. 21 939 (10. 6. 1980) [Chem. Abstr. **95**, 7391 f (1981)].
- ³ Ciba-Geigy A.-G. (Erf. *Hoegerle K.*, *Tobler H.*), Eur. Pat. Appl. 24 260 (11. 8. 1980) [Chem. Abstr. **95**, 97836 z (1985)].
- ⁴ *Eichberger G.*, *Hayden W.*, *Schwarz W.*, *Griengl H.*, Chemietage der GöCh, Linz, 25.—27. September 1985.
- ⁵ *Cline R. E.*, *Fink R. M.*, *Fink K.*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2581 (1959).
- ⁶ *Kircher W.*, Liebigs Ann. Chem. **385**, 293 (1911).
- ⁷ *Giner-Sorolla A.*, *Medrek L.*, J. Med. Chem. **9**, 27 (1966).
- ⁸ *Brossmer G.*, *Röhm E.*, Liebigs Ann. Chem. **692**, 119 (1966).
- ⁹ *Hasegawa M.*, Pharm. Bull. (Japan) **1**, 387 (1953).
- ¹⁰ *Mattioda G.*, *Obellianne P.*, *Gauthier H.*, *Loiseau G.*, *Millischer R.*, *Donadieu A.*, *Mestre M.*, J. Med. Chem. **18**, 553 (1975).