

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 429–432 (1978)

Alfred Kreuzberger*) und Uwe-Hartmut Tesch

Cyclisierungsversuche an Aminoiminomethansulfinsäure mit β -Diketonen

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 2. Juni 1977)

Aus der Umsetzung der Aminoiminomethansulfinsäure (1) mit 2,4-Pentandion (2a) geht das 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (7) hervor. Die Reaktion von 1 mit 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion (2b) führt zu 2-Amino-1,1,1-trifluor-5-methyl-2-hexen-4-on (9).

Cyclization of Aminoiminomethanesulfonic Acid with β -Diketones

2-Amino-4,6-dimethylpyrimidine (7) results from the interaction of aminoiminomethanesulfonic acid (1) with 2,4-pentanedione (2a). The reaction of 1 with 1,1,1-trifluoro-5-methyl-2,4-hexanedione (2b) leads to 2-amino-1,1,1-trifluoro-5-methyl-2-hexene-4-one (9).

Bisher durchgeführte Cyclisierungsreaktionen an Amidinstrukturen^{1–3)}, aus denen Verbindungen mit tumorhemmender Wirksamkeit hervorgegangen sind⁴⁾, legten im Hinblick auf das häufige Vorkommen von S-O-Teilstrukturen in Cytostatika, wie dem als Busulfan bekannten 1,4-Bis-(methansulfonyloxy)butan⁵⁾ und dem Piperazinderivat Piposulfan⁶⁾, entsprechende Kondensationsversuche mit Aminoiminomethansulfinsäure (1) nahe.

Da 1 sich bei Siedehitze in Wasser bereits zersetzt⁷⁾, andererseits in wäßrigen basischen Medien bei Raumtemperatur jedoch beständig ist, wurden die letztgenannten und zur Synthese spezieller Pyrimidinderivate^{1–3)} herangezogenen Reaktionsbedingungen auch für die geplante Kondensation von 1 mit β -Diketonen (2) eingesetzt. Erwartungsgemäß trat bei der Umsetzung von 1 mit 2,4-Pentandion (2a) auch Pyrimidinbildung ein, jedoch erwies sich das Endprodukt 7 als schwefel-frei. Das NMR-Spektrum in CDCl₃ zeigt ein Singulett bei 2.3, eine breite Bande

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Horst Böhme zum 70. Geburtstag gewidmet.

1 A. Kreuzberger und U.-H. Tesch, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 56 (1977).

2 A. Kreuzberger und U.-H. Tesch, Chem. Ber. 109, 3255 (1976).

3 A. Kreuzberger, J. Am. Chem. Soc. 81, 6017 (1959).

4 A. Kreuzberger, Chem. Ber. 99, 2237 (1966).

5 D. A. G. Galton, M. Till und E. Wiltshaw, Ann. N. Y. Acad. Sci. 68, 967 (1958).

6 J. J. van Dyk, G. Falkson und H. C. Falkson, Cancer Chemother. Rep. 52, 275 (1968).

7 E. de B. Barnett, J. Chem. Soc. 97, 63 (1910).

bei 5.4–5.9 und ein weiteres Singulett bei 6.35 ppm. Das Verhältnis der Integrale vom höheren zum tieferen Feld beträgt 6 : 2 : 1. Das Singulett bei 2.3 ppm kann sechs Protonen von zwei Methylgruppen gleicher chemischer Verschiebung (4,6-Dimethylpyrimidin), dasjenige bei 6.35 ppm dem H-5-Pyrimidinringproton zugeordnet werden. Auffallend ist die von einer Aminogruppe verursachte Bande bei 5.4–5.9 ppm. Eine diesem NMR-Signal entsprechende Aminbande findet sich im IR-Spektrum der Verbindung bei 3350–3450 cm^{-1} . Das MS-Spektrum zeigt den Molpeak des Pyrimidinderivates bei MZ 123 (100 % M^+). Die ermittelten spektroskopischen Daten und die chemischen Eigenschaften weisen das Endprodukt als 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (7) aus.

Die Bildung des Endprodukts 7 läßt sich im Primärschritt durch eine Addition von 1 an 2a erklären. Über das hierbei in Analogie zu anderen Pyrimidinringschlüssen^{1,2,8} als Intermediärprodukt auftretende Carbinolamin 3a entsteht die 4,6-Dimethylpyrimidin-2-sulfinsäure (4). In die aus der Abspaltung der Sulfinsäuregruppe hervorgegangene Carbeniumstruktur 5 kann nunmehr ein zweites Mol 1 nucleophil eingreifen und über 6 das 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (7) als Endprodukt bilden.

Die Gegenwart des Fluoratoms in verschiedenen Tumorchemmern, wie 5-Trifluormethyluracil⁹ und 5-Fluororotsäure¹⁰, legte die Einbeziehung entsprechender Partialstrukturen in die vorliegenden Untersuchungen nahe. Bei Verwendung von 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion (2b) trat rasche Umsetzung mit 1 ein.

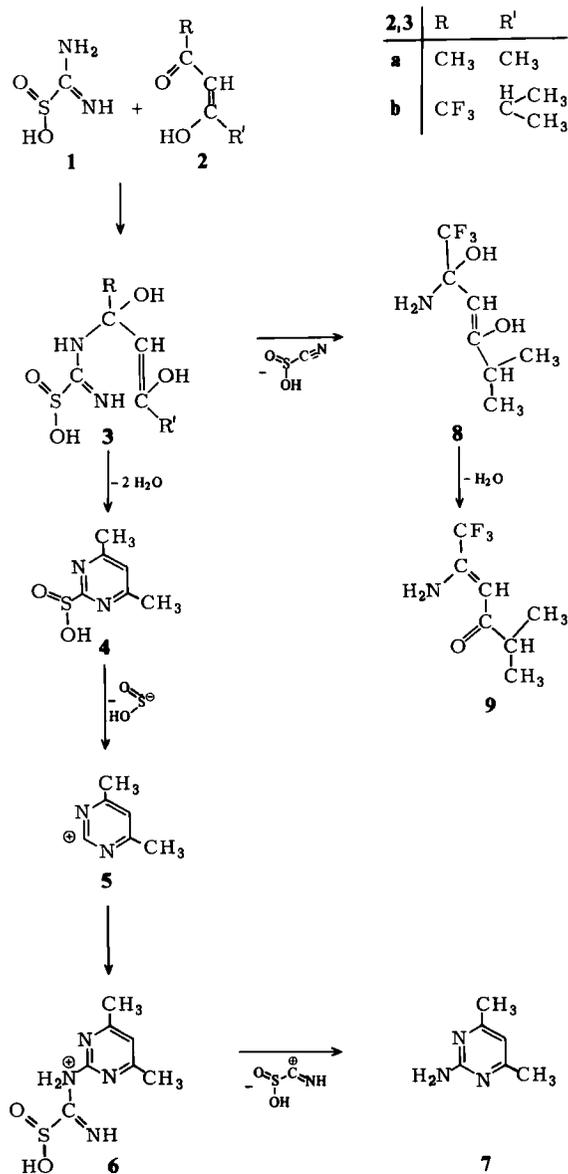
Obwohl 2b mit O-Methylisoharnstoff und S-Methylisothioharnstoff Pyrimidinbildung eingegangen war¹, wies eine nähere Untersuchung das bei der Umsetzung mit 1 entstandene Endprodukt 9 als schwefelfrei und offenkettig aus. So erscheinen im IR-Spektrum von 9 bei 1595 cm^{-1} die Carbonylbande eines α,β -ungesättigten Ketons, bei 2960 cm^{-1} eine C-H-Valenzbande und bei 3460 cm^{-1} eine Bande einer primären Aminogruppe. Das NMR-Spektrum zeigt Signale der Methylgruppen der Isopropylgruppe als Dublett bei 1.1 bis 1.35 und des Isopropylprotons als Multipllett bei 2.2 bis 2.8 ppm, während das Signal bei 5.4 ppm einem olefinischen Proton entspricht. Breite Signale saurer Protonen, mit D_2O austauschbar, erscheinen bei 6.3 ppm; sie sind den Protonen der Aminogruppe zuzuordnen. Zusammen mit den chemischen Eigenschaften weisen diese Daten das Endprodukt als 2-Amino-1,1,1-trifluor-5-methyl-2-hexen-4-on (9) aus.

Zur Erklärung der Entstehung von 9 läßt sich ebenfalls als Primärschritt die zum Carbinolamin 3b führende Addition von 2b an 1 heranziehen. In einem dem

8 A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, *Arzneim.-Forsch.* (im Druck).

9 C. Heidelberger, H. Gottschling und G. D. Birnie, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 22, 532 (1963).

10 C. Heidelberger, L. Griesbach, O. Cruz, R. J. Schnitzer und E. Grunberg, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 97, 470 (1958).



Übergang **6** \rightarrow **7** analogen Schritt **3** \rightarrow **8**, gefolgt von der Eliminierung eines Mols Wasser, bildet sich das Endprodukt **9**.

Die vom Carbinolamin **3** ausgehenden verschiedenartigen Reaktionswege lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß Pyrimidinringbildung eintritt, sofern die

an 3 haftenden Reste Elektronendonatoreigenschaften aufweisen, wie die Methylgruppe und damit einen Stabilisierungseffekt durch Erhöhung der Elektronendichte an der Thioharnstoffteilstruktur ausüben. Andererseits tritt Spaltung von 3 dann ein, wenn an 3 elektronenanziehende Reste, wie die Trifluormethylgruppe, haften, so daß von diesen ein destabilisierender Einfluß ausgeht. Als Folge davon tritt Spaltung von 3 und Bildung des α -ungesättigten β -Aminoketons 9 ein.

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

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, uncorr. – $^1\text{H-NMR}$: Varian A-60 A und T 60, TMS als inn. Stand. – *Massenspektren*: Varian-CH 7. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – *DC* oder *SC* an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (7)

10,8 g (0,1 Mol) Aminoiminomethansulfinsäure (1) werden mit 100 g 30proz. wäbr. K_2CO_3 -Lösung versetzt. Es entsteht eine gelbliche Flüssigkeit, die vollständig klar wird, wenn 10 g (0,1 Mol) 2,4-Pentandion (2a) tropfenweise zugegeben werden. Nach 5 h wird der Ansatz mit Chloroform extrahiert. Das durch Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene feste Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 6,0 g (48 %) 7 als kurze nadelförmige Kristalle. Schmp. 148–149°. Keine Depression des Misch-Schmp. mit authentischer Substanz¹¹⁾. IR (CHCl_3): 1575, 1590 (Pyrimidinring), 2965 (CH_3), 3350–3450 (NH_2) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): = 2,3 (s, 2 CH_3), 5,4–5,9 (s, breit, NH_2), 6,35 (s, 5-H). – MS (35°): m/e = 123 (100 % M^+), 108 (62), 107 (34). $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3$ (123,2) Ber.: C 58,50 H 7,36 N 34,11; Gef.: C 58,44 H 7,37 N 34,10.

2-Amino-1,1,1-trifluor-5-methyl-2-hexen-4-on (9)

13,0 g (0,0715 Mol) 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion (2b) werden tropfenweise zu einer Lösung von 7,7 g (0,0715 Mol) 1 in 80 g 30proz. wäbr. K_2CO_3 -Lösung gegeben. Zu der entstehenden milchigen Lösung werden 40 ml Chloroform hinzugefügt, wobei sich eine klare wäßrige und eine suspensionsartige gelbe Chloroformphase bilden. Nach 12 h wird der Ansatz im Wasserbad erwärmt und die klare gelbe Chloroformschicht abgetrennt und getrocknet. Nach dem Einengen des Chloroformextrakts wird eine Festsubstanz erhalten, die, aus Chloroform umkristallisiert, 4,6 g (36 %) 9 als weiße nadelförmige Kristalle vom Schmp. 110–112° ergibt. IR (CHCl_3): 1595 (CO), 2960 (CH-Valenz), 3460 (NH_2) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): = 1,1–1,35 (m, 2 CH_3), 2,2–2,8 (m, H-Isopropyl), 5,4 (s, H, olefinisch), 6,3 (s, breit, NH_2). $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ (181,2) Ber.: C 46,40 H 5,65 N 7,73; Gef.: C 46,41 H 5,65 N 7,74.

11 E. Benary, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 2601 (1930).

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreutzberger, Königin-Luise-Straße 2–4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)

[Ph 864]