

Bis-(4-methoxyphenyl)-2-arylthiopyrimidine

Walter Klose* und Katica Schwarz

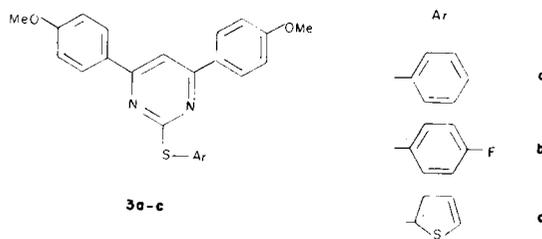
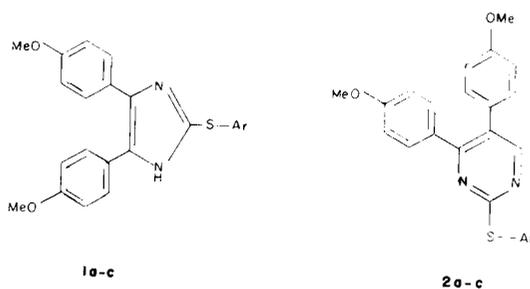
aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, Müllerstrasse 170-178,
D-1000 Berlin 65, West Germany
Eingegangen am 22 September 1981

The synthesis of 4,5-bis-(4-methoxyphenyl)-2-arylthio- and 4,6-bis-(4-methoxyphenyl)-2-arylthiopyrimidines are described. The phenylthio, 4-fluorophenylthio-, 2-thienylthio derivatives were prepared.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 1165 (1982).

Aus der Reihe der Imidazole ist bekannt (2), daß die 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-arylthioimidazol **1** gute entzündungshemmende Eigenschaften besitzen. Unser Ziel war es festzustellen, ob die diesen Imidazolen analogen Pyrimidinderivate vergleichbare pharmakologische Eigenschaften besitzen. Synthetisiert wurden daher 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)pyrimidine **2** und 4,6-Bis-(4-methoxyphenyl)pyrimidine **3** mit Phenylthio- (**a**), 4-Fluorphenylthio- (**b**) bzw. 2-Thienylthioest **c** in 2-Position.

Formelschema 1



Zentraler Baustein für die Synthese von **2a-c** war das bisher noch nicht beschriebene 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-mercaptopyrimidin **6**. Es wurde durch Überführung des Desoxyanisoin **4** mit Bis-dimethylamino-*t*-butoxymethan (Aminalester) (**3**) ins Ketoenamin **5** und anschließender Umsetzung von **5** mit Thioharnstoff erhalten. Die Darstellung der Pyrimidylarylthioether **2a-c** erfolgte durch Reaktion von **6** mit Diphenyljodoniumbromid (**4**), 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid (**5**) bzw. 2-Jodthiophen.

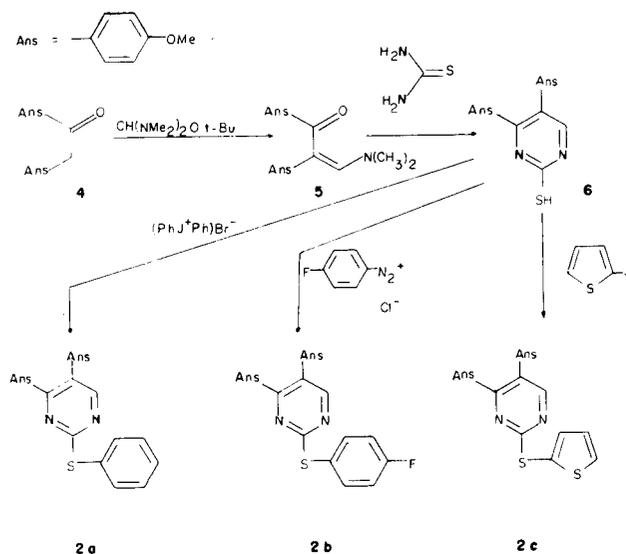
Die Synthese der 4,6-Isomeren **3a-c** sollte auf analoge Weise, ausgehend vom literaturbekannten 4,6-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-mercaptopyrimidin **11** (**6**), erfolgen. Das Dihydropyrimidinderivat **8** konnte auf dem beschriebenen

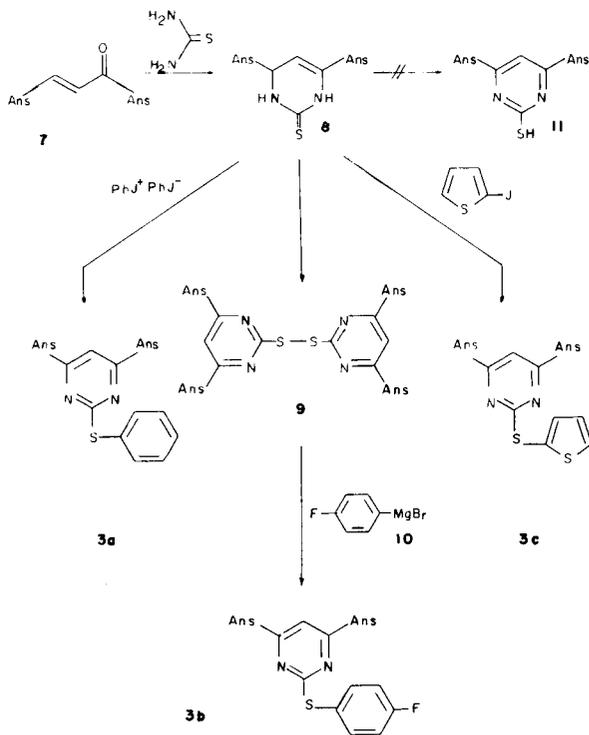
Weg (**6**) zwar erhalten werden, jedoch ließ sich die Dehydrierung zu **11** in unserem Laboratorium nicht nachvollziehen. Den Aufbau der Thioether versuchten wir daher ausgehend vom Dihydropyrimidin **8** und hofften, die Dehydrierung zum Aromaten anschließend erreichen zu können. Die Umsetzungen von **8** mit Diphenyljodoniumbromid und 2-Jodthiophen führten jedoch sofort zu den gewünschten Pyrimidinen **3a** und **3c**, ohne daß die Dihydropyrimidine isolierbar waren. Die Reaktion von **8** mit 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid scheiterte.

Verbindung **3b** wurde durch Überführung von **8** in das Disulfid **9** und anschließende Umsetzung von **9** mit 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (**7**) synthetisiert.

Die biologische Testung auf entzündungshemmende Eigenschaften ergab bei den Pyrimidinen **2a-c** und **3a-c** im Vergleich zu den Imidazolen **1a-c** deutlich schwächere Aktivitäten.

Formelschema 2





EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert worden; Apparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi). Die ¹H-NMR-Spektren sind Gerätemit Bruker WP 60 bzw. HX 90 (TMS als interner Standard) in unserem Dept. für Spektrometrie und Quantenchemie (Leitung: Dr. G.-A. Hoyer) aufgenommen worden. Die Elementaranalysen sind in unserer Fachgruppe für Elementaranalyse (Leitung: H. Steinitz) bestimmt worden. Die Biologische Prüfung ist für die Substanzen in unserem Dept. für Entzündungspharmakologie (Leitung: Frau Dr. I. Böttcher) untersucht worden.

(4-Methoxyphenyl)[1-(4-methoxyphenyl)-2-dimethylaminovinyl]keton (5).

Desoxy-4-anisoin **4** (38,4 g, 150 mmol) wurden bei 60° in 250 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösung mit 52,2 g (300 mmol) Bisdimethylamino-*t*-butoxymethan (**3**) versetzt und 2 Stunde bei 140° gerührt. Danach wurde in Eiswasser gegossen, mit Essigester extrahiert, eingengt und der Rückstand aus Hexan/Benzol (1:1) kristallisiert, Ausbeute, 45,3 g (97%), Schmp. 121°; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 2,71 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 6,80 (m, 6H, C₆H₄), 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄).

Anal. Ber. für C₁₉H₂₁NO₃ (311,3): C, 73,29; H, 6,79; N, 4,49. Gef.: C, 73,58; H, 6,79; N, 4,29.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-mercaptopyrimidin (6).

Zu einer Lösung von 4,83 g (210 mmol) Natrium in 500 ml Ethanol wurden 5,37 g (70 mmol) Thioharnstoff und 20 g (64 mmol) Enamin **5** gegeben. Die Mischung wurde 5 Stunde gekocht. Danach wurde abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, eingengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert, Ausbeute, 16,22 g (79%), Schmp. 192°; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3,78 (s, 6H, OCH₃), 6,90 (m, 6H, C₆H₄), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 7,90 (s, 1H, C₄HN₂).

Anal. Ber. für C₁₈H₁₆N₂O₂S (324,4): C, 66,64; H, 4,97; N, 8,64; S, 9,87. Gef.: C, 66,31; H, 5,10; N, 8,71; S, 9,50.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylthiopyrimidin (2a).

Eine Lösung von 8,0 g (24,7 mmol) **6** in 30 ml Dimethylformamid und 20 ml Ethanol wurde mit 1,84 g (40 mmol) Natriumhydrid (50%ig in Weißöl) versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur und Zugabe von 14,4 g (40 mmol) Diphenyljodoniumbromid (**4**) wurde 18 Stunde gekocht, danach in Eiswasser gegeben, mit Essigester extrahiert, getrocknet, eingengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 1:1) gereinigt, Ausbeute, 5,7 g (57%), Schmp. 106°; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3,75 (s, 3H, CH₃O), 3,80 (s, 3H, CH₃O), 6,80 (d, J = 8 Hz, C₆H₄), 6,90 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 7,49 (m, 5H, C₆H₅), 8,45 (s, 1H, C₄HN₂).

Anal. Ber. für C₂₄H₂₀N₂O₂S (400,5): C, 71,97; H, 5,03; N, 6,99; S, 8,00. Gef.: C, 71,60; H, 5,45; N, 7,10; S, 7,72.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorophenylthio)pyrimidin (2b).

Eine Lösung von 6,48 g (20 mmol) **6** in 50 ml Dimethylformamid wurde mit 10 ml 2*H* NaOH versetzt und das Gemisch auf 0° abgekühlt. Dazu wurde eine wäßrige Lösung von 4-Fluorophenyldiazoniumchlorid, bereitet aus 5,32 g (48 mmol) 4-Fluoranilin nach Standardbedingungen (**5**), getropft. Es wurde 1 Stunde bei 0° nachgerührt, der pH-Wert durch Natriumacetatzugabe auf pH 6 eingestellt und 30 min bei 100° gerührt. Danach wurde in Eiswasser gegossen, mit Essigester extrahiert, getrocknet, eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) chromatographiert, Ausbeute, 2,06 g (24%), Schmp. 106°; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3,78 (s, 3H, CH₃O), 3,80 (s, 3H, CH₃O), 6,80 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 7,14 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 7,70 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 7,78 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 8,45 (s, 1H, C₄HN₂).

Anal. Ber. für C₂₄H₁₉N₂FO₂S (418,5): C, 68,88; H, 4,57; N, 6,69; S, 7,66; F, 4,54. Gef.: C, 69,12; H, 4,54; N, 6,71; S, 7,81; F, 4,12.

4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-thienylthio)pyrimidin (2c).

Eine Lösung von 5,0 g (15,4 mmol) **6** in 50 ml Dimethylformamid gelöst wurde mit 0,96 g (16 mmol) Natriumhydrid (50%ig in Weißöl) versetzt und das Gemisch 30 minute gerührt. Danach wurde mit einer kleinen Menge Kupferpulver und 10,5 g (50 mmol) 2-Jodthiophen versetzt und 12 Stunde gekocht. Es wurde in Wasser gegeben, mit Essigester extrahiert und an Kieselgel mit Toluol/Ethanol (98:2) chromatographiert, Ausbeute, 1,4 g (24%), Schmp. 136°; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, CH₃O), 7,00 (m, 8H, C₆H₄), 7,38 (m, 2H, C₄H₂S), 7,85 (dd, J = 5 Hz + 1 Hz, 1H, C₄HS), 8,45 (s, 1H, C₄HN₂).

Anal. Ber. für C₂₂H₁₈N₂O₂S₂ (406,5): C, 64,84; H, 4,70; N, 6,87; S, 15,74. Gef.: C, 64,94; H, 4,73; N, 7,02; S, 15,69.

4,6-Bis(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thion (8).

Erhalten durch Umsetzung des Enketons **7** mit Thioharnstoff (**5**).

4,6-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylthiopyrimidin (3a).

Analog Darstellung **2a**.

Verbindung **2a** ist in 31% Ausbeute erhalten worden, Schmp. 142°; ¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 3,85 (s, 6H, CH₃O), 6,95 (d, J = 8 Hz, 4H, C₆H₄), 7,58 (m, 5H, C₆H₅), 8,00 (s, 1H, C₄HN₂), 8,12 (d, J = 8 Hz, 4H, C₆H₄).

Anal. Ber. für C₂₂H₂₀N₂O₂S (400,5): C, 71,97; H, 5,03; N, 6,99; S, 8,00. Gef.: C, 71,75; H, 5,35; N, 6,76; S, 8,03.

4,6-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-thienylthio)pyrimidin (3c).

Analog Darstellung **2c**.

Verbindung **3c** ist in 43% Ausbeute erhalten worden, Schmp. 127°; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 3,85 (s, 6H, CH₃O), 7,02 (d, J = 8 Hz, C₆H₄), 7,15 (dd, J = 5 Hz + 3 Hz, 1H, C₄HS), 7,45 (dd, J = 3 Hz + 1 Hz, 1H, C₄HS), 7,85 (dd, J = 5 Hz + 1 Hz, 1H, C₄HS), 8,18 (s, 1H, C₄HN₂), 8,20 (d, J = 8 Hz, C₆H₄).

Anal. Ber. für C₂₂H₁₈N₂O₂S₂ (406,5): C, 64,99; H, 4,46; N, 6,89; S, 15,77. Gef.: C, 65,13; H, 4,67; N, 6,64; S, 15,51.

Bis-[4,6-bis(4-methoxyphenyl)-2-pyrimidyl]disulfid (**9**).

Eine Lösung von 3,26 g (10 mmol) Dihydropyrimidin **8** in 500 ml einer Benzol/Dioxan-Mischung (3:1) wurde mit einer Lösung von 1,26 g (10 mmol) Jod in Ethanol versetzt und die Mischung 2 Tage gerührt. Überschüssiges Jod wurde mit Natriumthiosulfat reduziert, die organische Phase eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert, Ausbeute, 1,15 g (50%), Schmp. 240°; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3,78 (s, 6H, CH₃O), 7,00 (d, J = 8 Hz, 4H, C₆H₄), 8,15 (s, 1H, C₄HN₂), 8,20 (d, J = 8 Hz, 4H, C₆H₄).

Anal. Ber. für C₃₆H₃₀N₄O₄S₂ (646,7): C, 66,85; H, 4,67; N, 8,66; S, 9,91. Gef.: C, 66,88; H, 4,92; N, 8,52; S, 10,16.

4,6-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenylthio)pyrimidin (**3b**).

Zu einer Lösung von 20 mmol 4-Fluorphenylmagnesiumbromid **10** (7) wurde 0,65 g (1 mmol) Disulfid **9** zugegeben und die Mischung 1 Stunde gekocht. Es wurde mit Ammoniumchloridlösung zersetzt, mit Essigester extrahiert, eingeeengt und an Kieselgel mit Essigester/Hexan (1:1) chromatographiert, Ausbeute, 0,20 g (47%), Schmp. 136°; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3,87 (s, 6H, CH₃O), 6,97 (d, J = 8 Hz, 4H, C₆H₄), 7,75 (m, 4H, C₆H₄), 8,05 (s, 1H, C₄HN₂), 8,17 (d, J = 8 Hz, 4H, C₆H₄).

Anal. Ber. für C₂₄H₁₆FN₂O₂S (418,5): C, 68,88; H, 4,57; N, 6,69; S, 7,66; F, 4,54. Gef.: C, 69,00; H, 4,43; N, 6,77; S, 7,82; F, 4,39.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- (1) Nichtsteroidale Entzündungshemmer **12**: C. Rufer, E. Schillinger, I. Böttcher und W. Repenthin, *Biochem. Pharmacol.*, im Druck.
- (2) Walter Klose, Ulrich Niedballa, Katica Schwarz und Irmgard Böttcher, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck und dort verzeichnete Literatur.
- (3) H. Brederbeck, G. Simchen, S. Rebsdat, W. Kautlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann und P. Grieshaber, *Chem. Ber.*, **101**, 41 (1968).
- (4) Diphenyljodoniumbromid, Ventron GmbH, s.a. L. F. Fieser und M. Fieser in "Reagents for Organic Synthesis", Bd. 1, John Wiley and Sons, S. 340.
- (5) Hergestellt durch Diazotierung von 4-Fluoranilin mit Natriumnitrit in wäßriger Salzsäure bei 0°.
- (6) F. H. Al-Hajjar, Y. A. Al-Farkh und H. S. Hamond, *Can. J. Chem.*, **57**, 2734 (1979).
- (7) Dargestellt aus 4-Fluorphenylbromid mit Magnesium in Ether unter Standardbedingungen.