

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 897-900 (1981)

Antivirale Wirkstoffe, 20. Mitt.<sup>1)</sup>

## 4,6-Dialkylierte 2-Benzylthiopyrimidine

Alfred Kreutzberger<sup>\*)\*\*</sup> und Swanhild Leyke-Röhling

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz  
und

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin

Eingegangen am 8. Dezember 1980.

Aus der Kondensation von Benzylisothioharnstoff (1) mit den  $\beta$ -Diketonen 2a-c gehen die 2-Benzylthiopyrimidine 3a-c hervor. Wird die Reaktion 1+2b jedoch in 30proz. wäbr. Kaliumcarbonat-Lösung/Ethanol/Ether durchgeführt, so tritt unter Ethanolyse Bildung von 2-Ethoxy-4,6-diethylpyrimidin (4) ein. 2-Benzylthio-4-ethyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin übt Hemmwirkung gegen Influenza A-Virus aus.

### Antiviral Agents, XX: 4,6-Dialkylated 2-Benzylthiopyrimidines

Condensations of benzylisothiourea (1) with the  $\beta$ -diketones 2a-c yield the 4,6-dialkylated 2-benzylthiopyrimidines 3a-c. However, in 30% aqueous potassium carbonate solution/ethanol/ether, the reaction 1+2b proceeds by ethanolsis to form 2-ethoxy-4,6-diethylpyrimidine (4). 2-Benzylthio-4-ethyl-6-(trifluoromethyl)pyrimidine exhibits inhibitory activity toward influenza A virus.

Eine Reihe von antiviralen Wirkstoffen enthält als markante Partialstruktur eine Alkylthiogruppe, wie das gegen Arboviren wirksame Ethionin<sup>2)</sup> oder das Herpes simplex-Virus hemmende 1-(4-Methylthiophenyl)guanidin<sup>3)</sup>. Unter Einbeziehung entsprechender Strukturelemente in unsere Untersuchungen über Pyrimidinsynthesen<sup>4,5)</sup> gelang durch Kondensation von Benzylisothioharnstoff mit Fluoralkylgruppen tragenden  $\beta$ -Diketonen die Darstellung der Perfluoralkyl-2-benzylthiopyrimidine<sup>6)</sup>. Aus dieser Strukturklasse sticht das 2-Benzylthio-4-ethyl-6-(trifluormethyl)pyrimidin<sup>7)</sup> durch seine antivirale Wirksamkeit hervor, indem es in der Dosierung 5 · 1,66 mg/20g Maus subkutan Hemmwirkung gegen Influenza A ausübt.

Die Präsenz fluorfreier alkylierter Heterocyclen in antiviralen Wirkstoffen, wie in dem gegen Pocken wirksamen Metisazon<sup>8,9)</sup> oder dem ebenfalls virustatisch wirksamen Nitractin<sup>10)</sup>, legte die Entwicklung entsprechend substituierter 2-Benzylthiopyrimidine (3)

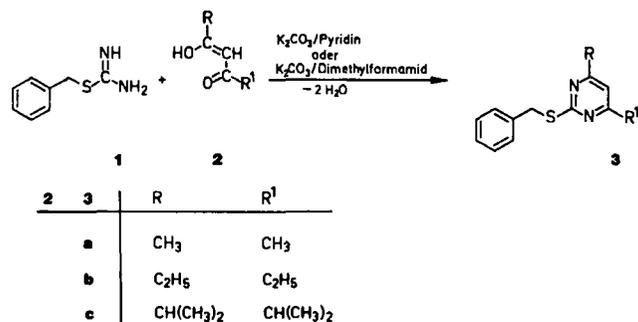
\*\* Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des College of Pharmacy, Northeastern University, Boston, Massachusetts/USA, Juli 1979.

nahe. Verwirklichung hat diese Konzeption in der Kondensation von Benzylisothioharnstoff (**1**) mit 2,4-Pentandion (**2a**), 3,5-Heptandion (**2b**) und 2,6-Dimethyl-3,5-heptandion (**2c**) gefunden. Die Tendenz der Reaktion zur Bildung von Dibenzyldisulfid als einem unerwünschten Nebenprodukt und der äußerst träge Verlauf der Reaktion mit den damit verbundenen geringen Ausbeuten unter Normalbedingungen konnten durch Variation der letzteren umgangen werden. So werden 2-Benzylthio-4,6-dimethyl- (**3a**) und 2-Benzylthio-4,6-diisopropylpyrimidin (**3c**) in dem Gemisch Kaliumcarbonat/Pyridin (15 g/50 ml) zugänglich. Andererseits gelingt der Ringschluß zu 2-Benzylthio-4,6-diethylpyrimidin (**3b**) in dem Gemisch Kaliumcarbonat/Dimethylformamid (7.5 g/50 ml).

Strukturtyp **3** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. In den IR-Spektren von **3** liegen charakteristische Banden zwischen  $3090$  und  $3060\text{ cm}^{-1}$ , hervorgerufen von CH-Valenzschwingungen des Phenylringes; bei  $2920\text{ cm}^{-1}$  absorbieren die asymmetrischen und bei  $2850\text{ cm}^{-1}$  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 Form von drei Banden zwischen  $1600$  und  $1450\text{ cm}^{-1}$  auf. Im Bereich zwischen  $1500$  und  $1300\text{ cm}^{-1}$  überlagern sich die CH-Deformationsschwingungen der Methylengruppe und Skelettschwingungen des Pyrimidinringes. Die CH-Deformationsschwingungen „out-of-plane“ der Aromaten erscheinen zwischen  $900$  und  $690\text{ cm}^{-1}$ .

Im IR-Spektrum von **3b** treten durch die Substituenten weitere Banden bei  $2970\text{ cm}^{-1}$ , hervorgerufen durch die asymmetrischen CH-Valenzschwingungen der Methylgruppen, ferner bei  $1380\text{ cm}^{-1}$ , verursacht durch die symmetrischen CH-Deformationsschwingungen, auf. Die Banden zwischen  $1320$  und  $1230\text{ cm}^{-1}$  können den aromatischen C-N-Valenzschwingungen zugeordnet werden.

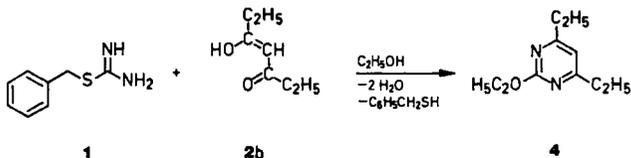
Der chemische Strukturbeweis für **3** liegt in der Identität einer in der vorstehend beschriebenen Weise erhaltenen Substanzprobe **3a** mit einer durch Gegensynthese<sup>11-13</sup> dargestellten.



Bei dem Versuch, 3,5-Heptandion (**2b**) mit **1** in dem Gemisch 30 proz. wäßr. Kaliumcarbonat-Lösung/Ethanol/Ether (5 : 4 : 5) zur Reaktion zu bringen, wurde 2-Ethoxy-4,6-diethylpyrimidin (**4**) isoliert. Die Bildung von **4** erklärt sich aus einer Ethanololyse als einer Konkurrenzreaktion an der Amidinpartialstruktur.

Struktur **4** ist durch spektroskopische Untersuchungen belegbar. Im IR-Spektrum kann das Fehlen des Phenylringes eindeutig nachgewiesen werden. Das Massenspektrum gibt mit  $M^+ 180$  den entsprechenden Mol.-Peak und die zu erwartenden Abbauschritte  $M-\text{CH}_3$ ,  $M-\text{C}_2\text{H}_5$  und  $M-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$  wieder. Im <sup>1</sup>H-Kernresonanz-Spektrum tritt anstelle des Multipletts des Phenylringes das Quartett

der Protonen der Methylengruppe in 2-Stellung auf, das gegenüber dem durch die Protonen der Methylengruppen in 4,6-Stellung hervorgerufenen Quartett wegen der Nachbarschaft zum Sauerstoff nach tieferem Feld verschoben ist.



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

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. <sup>1)</sup>.

### 2-Benzylthio-4,6-dimethylpyrimidin (3a)

10.1 g (50 mmol) **1** werden mit 10.0 g (100 mmol) 2,4-Pentandion (**2a**), 15 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 50 g Pyridin und 30 ml Ethanol versetzt und 128 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration werden die Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Ethanol erhitzt. Nach dem Erkalten fallen farblose, glänzende, rhombenförmige Kristalle aus. Schmp. 63°; Ausb. 0.3 g (3% d.Th.). Keine Depression des Misch-Schmp. mit einer nach anderem Verfahren<sup>11-13</sup> hergestellten Substanzprobe. – IR (CHCl<sub>3</sub>): 3065 (Aromat), 2995, 2925 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1570, 1525 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.40 (s; 6 H, 4,6-CH<sub>3</sub>), 4.40 (s; 2 H, 2-S-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.70 (s; 1 H, 5-H), 7.4 (m; 5 H, 2-S-CH<sub>2</sub>-Ph). – MS (70 eV/40°): m/e = 230 (92%; M.<sup>+</sup>), 215 (3%; -CH<sub>3</sub>), 197 (100%; -SH, m\* gef. 169.0, m\* ber. 168.73), 152 (20%; -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). – C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S (230.3) Ber. C 67.8 H 6.13 N 12.2 Gef. C 67.5 H 6.12 N 12.3.

### 2-Benzylthio-4,6-diethylpyrimidin (3b)

Aus 10.1 g (50 mmol) **1** und 6.4 g (50 mmol) 3,5-Heptandion (**2b**) kann nach 1.5stdg. Erhitzen unter Rückfluß in dem Gemisch 7.5 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/50 ml Dimethylformamid **3b** gewonnen werden. Orangegefärbte Flüssigkeit; Sdp.<sub>0.1</sub> 129°; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5847; Ausb. 3.8 g (29% d. Th.). – IR (CHCl<sub>3</sub>): 3060 (Aromat), 2970, 2935, 2880 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1580, 1530 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.27 (t; 6 H, J = 7 Hz, 4,6-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.69 (q; 4 H, J = 7 Hz, 4,6-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.43 (s; 2 H, 2-S-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.67 (s; 1 H, 5-H), 7.4 (m; 5 H, 2-S-CH<sub>2</sub>-Ph). – MS (70 eV/35°): m/e = 258 (69%; M.<sup>+</sup>), 243 (3%; -CH<sub>3</sub>), 225 (55%; -SH, m\* gef. 196.0, m\* ber. 196.22), 180 (54%, -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). – C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S (258.4) Ber. C 69.7 H 7.02 N 10.8 Gef. C 70.1 H 7.22 N 11.1.

**3b**-Perchlorat: Rotbraune Plättchen; Schmp. 78° (Zers.). – C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S·HClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (358.9) Ber. C 47.8 H 5.62 N 7.4 Gef. C 47.7 H 5.38 N 7.5

### 2-Benzylthio-4,6-diisopropylpyrimidin (3c)

Zwischen 10.1 g (50 mmol) **1** und 7.8 g (50 mmol) 2,6-Dimethyl-3,5-heptandion (**2c**) findet unter den gleichen Bedingungen wie bei **3a** Cyclisierung innerhalb 72stdg. Reaktionszeit statt. Nach Filtration und Abziehen der Lösungsmittel wird durch wiederholte Destillation i. Vak. eine gelbe ölige Flüssigkeit isoliert. Sdp.<sub>1</sub> 120°; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5673; Ausb. 1.4 g (10% d. Th.). – IR (CHCl<sub>3</sub>): 3060 (Aromat), 2965, 2925, 2870 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH), 1575, 1530 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

1.25 (d; 6H, J = 7 Hz, 4,6-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.9 (m; 2H, J = 7 Hz, 4,6-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.43 (s; 2 H, 2-S-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.66 (s; 1 H, 5-H), 7.4 (m; 5 H, 2-S-CH<sub>2</sub>-Ph). - MS (70 eV/35°): m/e = 286 (72 %; M<sup>+</sup>), 271 (4 %; -CH<sub>3</sub>), 253 (27 %; -SH, m\* gef. 224.0, m\* ber. 223.81), 208 (13 %; -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, m\* gef. 151.0, m\* ber. 151.27). - C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S (286.4) Ber. C 71.3 H 7.74 N 9.8 Gef. C 71.3 H 7.64 N 10.1

#### 2-Ethoxy-4,6-diethylpyrimidin (4)

Nach Reaktion von 10.1 g (50 mmol) **1** mit 6.4 g (50 mmol) 3,5-Heptandion (**2b**) in 30proz. wäbr. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung/Ethanol/Ether (50 + 40 + 50 ml) während 96stdg. Rührens bei Raumtemp., Ausschütteln der organischen Phase mit Ether, Abziehen des Extraktionsmittels und Destillation i. Vak. wird eine gelbe Flüssigkeit erhalten. Sdp.<sub>0.01</sub> 57.5°; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4960; Ausb. 0.7 g (8 % d. Th.). - IR (CHCl<sub>3</sub>): 2975, 2935, 2875 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1580, 1540 cm<sup>-1</sup> (C=C/C=N). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.25 (t; 6H, J = 7.5 Hz, 4,6-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.37 (t; 3H, 2-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.65 (q; 4H, J = 7.5 Hz, 4,6-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.42 (q; 2H, 2-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.63 (s; 1H, 5-H). - MS (70 eV/35°): m/e = 180 (64 %; M<sup>+</sup>), 165 (43 %; -CH<sub>3</sub>, m\* gef. 151.0, m\* ber. 151.25), 151 (100 %; -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, m\* gef. 127.0, m\* ber. 126.67), 136 (96 %; -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O). - C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (180.3) Ber. C 66.6 H 8.95 Gef. C 65.8 H 8.96.

#### Literatur

19. Mitt.: A. Kreutzberger und A. Tantawy, J. Fluorine Chem., im Druck.
- R. L. Thompson und A. R. Lavender, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 84, 483 (1953).
- A. Kreutzberger und A. Tantawy, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 426 (1979).
- A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc. 81, 6017 (1959).
- A. Kreutzberger und G. Riße, Chem.-Ztg. 103, 267 (1979).
- A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, J. Fluorine Chem. 13, 55 (1979).
- A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 486 (1979).
- D. J. Bauer und L. G. Goodwin, Br. Med. J. 1962 I, 716.
- D. J. Bauer, L. S. Vincent, C. H. Kempe und A. W. Downie, Lancet 1963 I, 494.
- E. W. Hurst und R. Hull, J. Med. Pharm. Chem. 3, 215 (1961).
- Boots Pure Drug Co. Ltd. (Erf. H. A. Stevenson, J. E. Cranham, W. A. W. Cummings und R. F. Brookes), Brit. Pat. 758658 (10. Okt. 1956); C. A. 51, 11394h (1957).
- Stauffer Chemical Co. (Erf. M. E. Brokke) US-Pat. 3250775 (13. März 1961); C. A. 65, 3888g (1966).
- Stauffer Chemical Co. (Erf. A. C. Thomson, C. L. Dewald, S. Y. C. Soong und M. E. Brokke), US-Pat. 3126271 (8. Jan. 1962); C. A. 61, 1192a (1964).

[Ph 348]