

Literatur

- 1 4. Mitt.: H.-H. Otto und H. Schmelz, *Monatsh. Chem.* i. Druck.
- 2 E.-H. Otto, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **307**, 444 (1974).
- 3 E. D. Bergman, D. Ginsberg und R. Pappo in *Organic Reactions*, R. Adams, Hrsg., Vol. 10, John Wiley, New York 1959.
- 4 H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 595f., W. A. Benjamin, Menlo Park 1972.
- 5 Dissertation H. Schmelz, Marburg 1978.
- 6 F. Feeney, G. A. Newman und P. J. S. Pauwels, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1842.
- 7 J. J. Bergman und B. M. Lynch, *J. Heterocycl. Chem.* **11**, 135 (1974).
- 8 H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 217, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 9 S. Patai und Z. Rappoport, *J. Chem. Soc.* **1962**, 377.
- 10 H.-H. Otto, *Monatsh. Chem.* **109**, 681 (1978).
- 11 H. G. O. Becker, U. Fratz, G. Klose und K. Heller, *J. Prakt. Chem. (2)* **301**, 142 (1965) vgl. auch H. G. O. Becker, *Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen*, S. 374, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974.
- 12 H.-H. Otto und H. Schmelz, in Vorbereitung.
- 13 B. Lachowicz, *Monatsh. Chem.* **17**, 357 (1896).
- 14 G. Westöö, *Acta Chem. Scand.* **11**, 1359 (1957).
- 15 A. Sammour, T. Zimaity und M. Elborai, *J. Prakt. Chem. (2)* **314**, 612 (1972).
- 16 W. Hänsel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1680.
- 17 A. Sammour, A. Raouf, M. Elkasaby und M. Hassan, *J. Prakt. Chem. (2)* **315**, 1175 (1973).
- 18 W. Nagai, Y. Hirata und T. Miwa, *J. Org. Chem.* **39**, 3735 (1974).

[Ph 19]

Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 486–491 (1979)

Antimykotische Wirkstoffe, 9. Mitt.¹⁾

Fluorierte 2-Benzylthiopyrimidine

Alfred Kreutzberger^{*)**)} und Swanhild Leyke-Röhling

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 7. Juli 1978

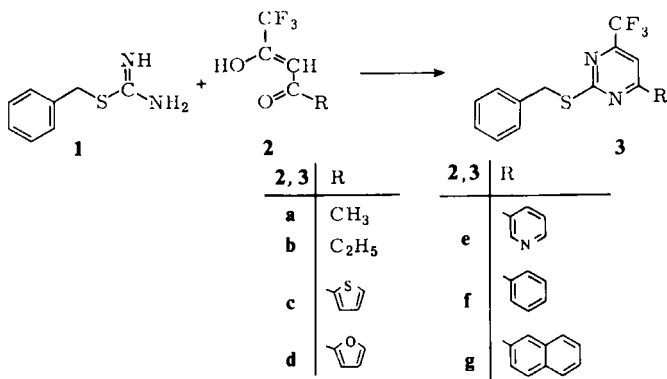
Aus der Kondensation von Benzylisothioharnstoff (1) mit den durch Fluor substituierten β -Diketonen 2a–g gehen die fluorierten 2-Benzylthiopyrimidine 3a–g hervor, unter denen sich Vertreter mit antimykotischer Wirksamkeit wie 3b finden.

Antimycotic Drugs, IX: Fluorinated 2-Benzylthiopyrimidines

By condensation of benzylisothiourea (1) with the fluorinated β -diketones 2a–g, the fluorinated 2-benzylthiopyrimidines 3a–g were obtained. Compound 3b exhibits antimycotic activity.

In einer Reihe von antimykotischen Wirkstoffen tritt ein sechsgliedriger Heterocyclus als charakteristische Partialstruktur auf, wie in dem gegen *Erysiphe graminis* wirksamen 2-Amino-4-(3-trifluormethylanilino)-s-triazin²⁾, dem gegen *Fusarium nivale*, *Pythium ultimum* und *Tilletia tritici* effektiven 4-Benzyl-1-cyanaminomethylenpiperidin¹⁾ und dem bei verschiedenen Dermatomykosen anwendbaren 5-Chlor-8-hydroxy-7-jodchinolin³⁾. Unter dem zusätzlichen Gesichtspunkt des Auftretens von Schwefelfunktionen in einer weiteren Serie von Antimykotika, wie dem beträchtliche Hemmwerte aufweisenden 5,5'-Dichlor-2,2'-dihydroxydiphenylsulfid⁴⁾ oder dem *Cladosporium fulvum* und *Fusicladium dendriticum* hemmenden⁵⁾ 2-Methylthio-4,6-bis(trifluormethyl)pyrimidin⁶⁾, erschien in Fortsetzung unserer Untersuchungen über Cyclisierungsreaktionen an Amidinstrukturen^{7,8)} die Entwicklung von 2-Benzylthiopyrimidinen (3) als ein anstrebenswertes Synthesziel.

Verwirklichung fand diese Konzeption in der zu 3a–g führenden Kondensation von Benzylisothioharnstoff (1) mit den entsprechend substituierten β -Diketonen 2a–g. Als optimales Kondensationsmedium erwies sich hierbei ein aus 30proz. wäßr. Kaliumcarbonat-Lösung/Ethanol/Ether (5 : 4 : 5) bestehendes Reaktionsgemisch.



Strukturtyp 3 läßt sich durch spektroskopische Daten stützen. Als Prototyp sei hier das 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-(3-pyridyl)pyrimidin (3e) angeführt, in dessen in deuteriertem Chloroform aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum die Signale der Protonen des 2-Benzyl-Substituenten als Singulett für die Methylengruppe bei 4.50 ppm und als Multiplett für den Phenylring bei 7.4 ppm erscheinen. Das Singulett bei 7.66 ppm ist dem Proton am Pyrimidinring in 5-Stellung zuzuordnen. Für den Substituenten in 6-Stellung, den Pyridinring, treten vier Signale auf: das Signal des Protons in 5'-Stellung am Pyridin wird vom Multiplett des Phenylringes bei 7.4 ppm überlagert. Das Proton in 4'-Stellung bildet bei 8.37 ppm ein Doppeltriplett durch Kopplung mit den übrigen Protonen, bei 8.79 ppm erscheint ein Doppeldublett für das Proton in 6'- und bei 9.28 ppm ein Dublett für das Proton in 2'-Stellung. Die Kopplungskonstante beträgt $J_{2',4'} = 2$ Hz (meta-Kopplung). Die meta-Kopplung mit dem dem Ringstickstoff benachbarten Proton in 6'-Stellung tritt infolge Abschirmung durch den Stickstoff nicht auf. Die weiteren Kopplungskonstanten betragen $J_{4',5'} =$

8.5 Hz für die ortho-Kopplung und $J_{4',6'} = 2$ Hz für die meta-Kopplung. Das Doppel-dublett des Protons in 6'-Stellung weist die Kopplungskonstante $J_{5',6'} = 4.5$ Hz für die ortho-Kopplung auf⁹⁾. Das Verhältnis der Integrale, von hohem nach tiefem Feld fortschreitend, beträgt für die entsprechenden Signale 2 : 6 : 1 : 1 : 1 : 1.

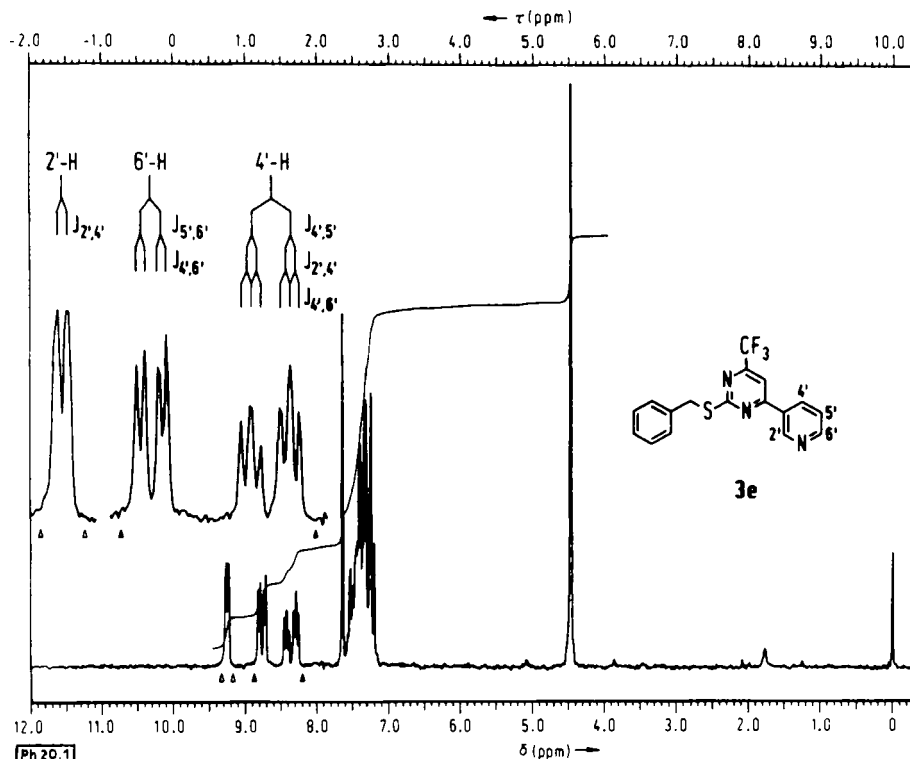


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-(3-pyridyl)pyrimidin (**3e**) in CDCl_3

In den Massenspektren des Strukturtyps der fluorierten 2-Benzylthiopyrimidine **3a–g** erweist sich als erster Abbauschritt die Eliminierung eines Methylradikals. Gleichzeitig erfolgt die Abspaltung eines Fluorradikals und eines Bruchstücks der Massenzahl 33, letzteres belegbar durch einen metastabilen Übergang¹⁰⁾. An den Abbauschritt M-33 schließen sich die nebeneinander ablaufenden Eliminierungen der Trifluormethylgruppe und des Neutralteilchens Fluorwasserstoff an. Als weitere Fragmentierungen werden die Peaks m/e 77, 78 und 91 in den Massenspektren beobachtet. An die Abspaltung des Benzylradikals (M-91) schließt sich die des Neutralteilchens Fluorwasserstoff an. Durch Abspaltung des Benzthioaldehyds (M-122) und Wanderung eines Wasserstoffatoms an den Ring wird das in 2-Stellung unsubstituierte Pyrimidin gebildet, worauf die Eliminierung von Fluorwasserstoff erfolgt. Vom Bruchstück M-122 kann auch weitere Fragmentierung durch Abspalten der Trifluormethylgruppe und von HCN unter Ringöffnung eintreten.

In den Abbauschemen von 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-(3-pyridyl)-(3e) und 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-methylpyrimidin (3a) tritt zusätzlich der Peak m/e 121 auf, der aus dem unsubstituierten Pyrimidin (M-122) nach Ringöffnung und Abspaltung von R-CN (R = Methyl oder 3-Pyridyl) gebildet wird¹¹⁾.

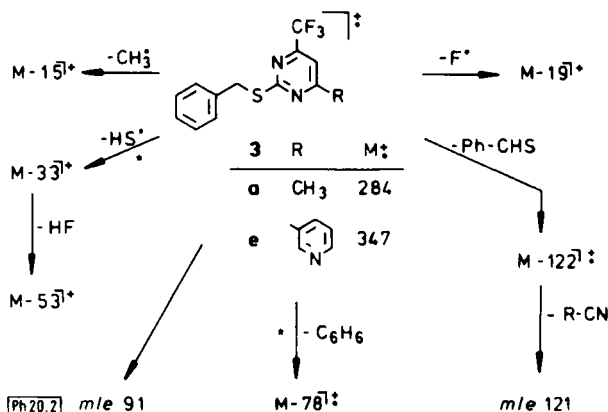


Abb. 2: Massenspektrometrischer Abbau von 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-(3-pyridyl)- (3e) und 2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-methylpyrimidin (3a)

Bei der Prüfung auf Arzneistoffwirkungen wurde besonders an 3b ein auffallender Hemmeffekt gegenüber *Septoria nodorum*, ferner akarizide Wirksamkeit, beobachtet.

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

¹H-NMR: Varian A 60 A, T 60 und Bruker WP-60, δ -Werte in ppm, TMS als inn. Stand. — Massenspektren: Varian MAT CH 7 und CH 7 A. — IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237, 297 und 421. — DC oder SC: an Kieselgel (Merck). — Schmp.: Schmelzpunktapparatur nach Linstrom, unkorrt.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-methylpyrimidin (3a)

10.1 g (50 mmol) Benzylisothioharnstoff-hydrochlorid (1) werden mit 7.7 g (50 mmol) 2a 96 h bei Raumtemp. in dem Lösungsmittelgemisch 30proz. wäßr. K₂CO₃-Lösung/Ethanol/Ether (50 + 40 + 50 ml) gerührt. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit Ether, Abziehen des Extraktionsmittels und mehrfacher Destillation i. Vak. wird 3a als hellgelbe Flüssigkeit gewonnen; Sdp._{0.2} 122°; n_D^{20} 1.5523; Ausb. 8.3 g (58 % d. Th.). IR (CHCl₃): 3000 (Aromat), 1580, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.53 (s; 3 H, 6-CH₃), 4.38 (s; 2 H, 2-S-CH₂-Ph), 7.07 (s; 1 H, 5-H), 7.3 (m; 5 H, 2-S-CH₂-Ph). — MS (70 eV/50°): m/e = 284 (68 %; M⁺), 269

(1 %; – CH₃), 265 (3 %; – F), 251 (59 %; – SH, m* gef. 222.0, m* ber. 221.83), 206 (7 %; – C₆H₆, m* gef. 149.5, m* ber. 149.42). C₁₃H₁₁F₃N₂S (284.3) Ber.: C 54.9 H 3.90 N 9.9; Gef.: C 55.1 H 4.07 N 9.7.

6-Ethyl-2-benzylthio-4-trifluormethylpyrimidin (3b)

Bei der Umsetzung von 10.1 g (50 mmol) **1** mit 8.4 g (50 mmol) **2b** findet innerhalb 96 h Cyclisierung statt. Synthese und Aufarbeitung werden wie bei **3a** durchgeführt. Gelbliche Flüssigkeit; Sdp._{0.2} 133°; n_D²⁰ 1.5472; Ausb. 8.6 g (58 % d. Th.). IR (CHCl₃): 3060 (Aromat), 2975, 2935 (CH₃, CH₂), 1575, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.29 (t; 3 H, J = 7 Hz, 6-CH₂-CH₃), 2.80 (q; 2 H, J = 7 Hz, 6-CH₂-CH₃), 4.40 (s; 2 H, 2-S-CH₂-Ph), 7.10 (s; 1 H, 5-H), 7.3 (m; 5 H, 2-S-CH₂-Ph). – MS (70 eV/50°): m/e = 298 (27 %; M⁺), 283 (1 %; – CH₃), 279 (4 %; – F), 265 (33 %; – SH, m* gef. 236.0, m* ber. 235.65). C₁₄H₁₃F₃N₂S (298.3) Ber.: C 56.4 H 4.39 N 9.4; Gef.: C 56.6 H 4.39 N 9.1.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-(2-thienyl)pyrimidin (3c)

Nach 96 h Rühren bei Raumtemp. in dem bei **3a** angegebenen Reaktionsgemisch, Ausschütteln mit Ether und Abziehen des Extraktionsmittels wird aus 10.1 g (50 mmol) **1** und 11.1 g (50 mmol) **2c** eine kristalline Substanz gewonnen, die aus Methanol umkristallisiert wird. Farblose Mikrokristalle; Schmp. 114.5°; Ausb. 1.3 g (7 % d. Th.). IR (KBr): 3090 (Aromat), 2980, 2920 (CH₂), 1575, 1530, 1520 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.48 (s; 2 H, 2-S-CH₂-Ph), 7.38 (m; 7 H, 5-H, 2-S-CH₂-Ph, 4'-H), 7.61 (dd; 1 H, 5'-H), 7.85 (dd; 1 H, 3'-H), J_{3'5'} = 1.5, J_{3'4'} = 4, J_{4'5'} = 5.3 Hz. – MS (70 eV/110°): m/e = 352 (77 %; M⁺), 337 (1 %; – CH₃), 333 (4 %; – F), 319 (59 %; – SH, m* gef. 289.0, m* ber. 289.09), 274 (8 %; – C₆H₆, m* gef. 213.0, m* ber. 213.28). C₁₆H₁₁F₃N₂S₂ (352.4) Ber.: C 54.3 H 3.15 N 8.0; Gef.: C 54.6 H 3.33 N 7.9.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-(2-furyl)pyrimidin (3d)

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei **3a** findet zwischen 10.1 g (50 mmol) **1** und 5.5 g (27 mmol) **2d** innerhalb 65 h Ringbildung zu **3d** statt. Nach Aufarbeiten entsprechend **3c** werden farblose, glänzende Nadeln erhalten; Schmp. 106° (Methanol); Ausb. 0.2 g (2 % d. Th.). IR (KBr): 3135, 3120, 3060 (Aromat), 2910, 2850 (CH₂), 1595, 1560, 1520 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.52 (s; 2 H, 2-S-CH₂-Ph), 6.83 (dd; 1 H, 4'-H), 7.4 (m; 5-H, 2-S-CH₂-Ph), 7.69 (dd; 1 H, 3'-H), 7.83 (s; 1 H, 5-H), 8.09 (dd; 1 H, 5'-H), J_{3'5'} = 1, J_{4'5'} = 2, J_{3'4'} = 4 Hz. – MS (70 eV/60°): m/e = 336 (98 %; M⁺), 321 (1 %; – CH₃), 317 (5 %; – F), 303 (68 %; – SH, m* gef. 273.0, m* ber. 273.20), 258 (12 %; – C₆H₆, m* gef. 198.0, m* ber. 198.11). C₁₆H₁₁F₃N₂OS (336.3) Ber.: C 57.1 H 3.30 N 8.3 S 9.5; Gef.: C 57.4 H 3.44 N 8.1 S 9.8.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-(3-pyridyl)pyrimidin (3e)

10.1 g (50 mmol) **1** und 4.8 g (20 mmol) **2e** kondensieren analog **3c** unter Eliminierung von 2 mol H₂O innerhalb 72 h. Farblose, glänzende Nadeln; Schmp. 108° (Methanol); Ausb. 0.8 g (12 % d. Th.). IR (KBr): 3060, 3030 (Aromat), 2920, 2820 (CH₂), 1590, 1570, 1530 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.50 (s; 2 H, 2-S-CH₂-Ph), 7.4 (m; 6 H, 2-S-CH₂-Ph, 5'-H), 7.66 (s; 1 H, 5-H), 8.37 (dt; 1 H, 4'-H), 8.79 (dd; 1 H, 6'-H), 9.28 (d; 1 H, 2'-H), J_{2'4'} = 2, J_{4'6'} = 2, J_{5'6'} = 4.5, J_{4'5'} = 8.5 Hz. – MS (70 eV/100°): m/e = 347 (48 %; M⁺), 328 (3 %; – CH₃), 314 (32 %; – SH, m* gef. 284.0, m* ber. 284.14), 269 (4 %; – C₆H₆, m* gef. 208.5, m* ber. 208.53). C₁₇H₁₂F₃N₃S (347.4) Ber.: C 58.8 H 3.48 N 12.1; Gef.: C 58.8 H 3.64 N 12.1.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-phenylpyrimidin (3f)

Aus 10.1 g (50 mmol) **1** und 10.8 g (50 mmol) **2f** werden nach 96 h Rühren bei Raumtemp. in dem bei **3a** angegebenen Gemisch und entsprechender Aufarbeitung farblose Mikrokristalle gewonnen; Schmp. 115° (Methanol); Ausb. 3.7 g (21 % d. Th.). IR (KBr): 3080 (Aromat), 2930 (CH₂), 1575, 1525 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.58 (s; 1 H, 2-S-CH₂-Ph), 7.5 (m; 8 H, 5-H, 2-S-CH₂-Ph, 6-(2',6')-H), 8.3 (m; 3 H, 6-(3',4',5')-H). – MS (70 eV/120°): m/e = 346 (56 %; M⁺), 331 (1 %; – CH₃), 327 (3 %; – F), 313 (47 %; – SH, m* gef. 283.0, m* ber. 283.15), 268 (11 %; – C₆H₆, m* gef. 207.5; m* ber. 207.58). C₁₈H₁₃F₃N₂S (346.4) Ber.: C 62.4 H 3.78 N 8.1 S 9.3; Gef.: C 62.7 H 3.96 N 8.1 S 9.1.

2-Benzylthio-4-trifluormethyl-6-(2-naphthyl)pyrimidin (3g)

Analog dem unter **3a** angegebenen Verfahren kann nach 144 h Reaktionszeit zwischen 10.1 g (50 mmol) **1** und 1.2 g (4.5 mmol) **2g** die Base **3g** in Form winziger farbloser Nadeln isoliert werden; Schmp. 99.5° (Methanol); Ausb. 0.15 g (8 % d. Th.). IR (KBr): 3060, 3025 (Aromat), 2920, 2850 (CH₂), 1575, 1520 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.55 (s; 2 H, 2-S-CH₂-Ph), 7.5 (m; 8 H, 2 H von 2-S-CH₂-Ph, 6-(2',3',4',6',7',8')-H), 8.0 (m; 5 H, 5-H, 3 H von 2-S-CH₂-Ph, 6-(5')-H). – MS (70 eV/110°): m/e = 396 (100 %; M⁺), 381 (1 %; – CH₃), 377 (3 %; – F), 363 (56 %; – SH, m* gef. 333.0, m* ber. 332.75), 318 (12 %; – C₆H₆, m* gef. 255.5, m* ber. 255.36). C₂₂H₁₅F₃N₂S (396.4) Ber.: C 66.7 H 3.81 N 7.1; Gef.: C 66.8 H 4.25 N 7.0.

Literatur

** Als Teil eines Referates vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Medizinischen Akademie Krakau/Polen, Juni 1978.

- 1 8. Mitt.: A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, J. Heterocycl. Chem., im Druck.
- 2 A. Kreutzberger und A. Tantawy, Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 1625.
- 3 A. P. R. James, Antibiot. Med. 5, 266 (1958).
- 4 R. Pfleger, E. Schraufstätter, F. Gehringer und J. Sciuk, Z. Naturforsch. 4b, 344 (1949).
- 5 A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, Arzneim.-Forsch. 28, 235 (1978).
- 6 A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 56 (1977).
- 7 A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 351 (1978).
- 8 A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 884 (1978).
- 9 W. Brügel, Z. Elektrochem. 66, 159 (1962).
- 10 E. Wyrzykiewicz und K. Golankiewicz, Roczn. Chem. 50, 377 (1976).
- 11 T. Nishiwaki, Tetrahedron 23, 1153 (1967).

[Ph 20]