

5-Methylthio-, 5-Methylsulfinyl- und 5-Methylsulfonyluracil

Von

H. Bretschneider und H. Egg*

(Eingegangen am 2. Juni 1967)

5-Methylthiouracil wird auf verschiedenen Wegen durch Ringschlußreaktionen von Formylmethylthioessigester bzw. Derivaten mit S-Methylisothioharnstoff oder Thioharnstoff und Hydrolyse des primär gebildeten 2,5-Di-(methylthio)-4-oxypyrimidins bzw. 5-Methylthio-thiouracils dargestellt.

Oxydation mit Peressigsäure führt zu 5-Methylsulfinyl- und 5-Methylsulfonyluracil. 5-Methylsulfonyluracil kann auch durch Oxydation von 2,5-Di-(methylthio)-4-oxypyrimidin und 5-Methylthio-thiouracil gewonnen werden.

Die Klasse der 5-Alkylthiouracile und der davon abgeleiteten Sulfoxide und Sulfone hat erst während der letzten Jahre durch *Carpenter* und *Shaw*¹ eine eingehende Bearbeitung erfahren. Durch partielle S-Alkylierung von 5-Thiouracil wurde eine Reihe von 5-Alkylthiouracilen zugänglich gemacht, die mittels rauchender Salpetersäure oder Wasserstoffperoxid in Eisessig zu den Sulfoxiden und mit Kaliumpermanganat in wäßriger Essigsäure zu den Sulfonen oxydiert wurden. Das als Ausgangsmaterial dienende 5-Thiouracil kann nach *Bardos*, *Herr* und *Enkoji* entweder aus 5-Aminouracil über das Diazoniumsalz² oder aus Uracil über das Chlorsulfonylderivat und dessen Reduktion³ hergestellt werden, wobei die Ausbeuten in beiden Fällen 30% d. Th. nicht überschreiten.

Das Verfahren von *Carpenter* und *Shaw* bietet wohl den Vorteil, daß verschiedene 5-Alkylthiouracile von einem Ausgangsmaterial, dem

* Herrn Prof. Dr. F. Wessely in freundschaftlicher Verehrung zu seinem 70. Geburtstag gewidmet.

¹ J. M. Carpenter und G. Shaw, J. Chem. Soc. **1965**, 3987.

² T. J. Bardos, R. R. Herr und T. Enkoji, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 960 (1955).

³ R. R. Herr, T. Enkoji und T. J. Bardos, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 401 (1956).

5-Thiouracil, in einstufiger Reaktion zugänglich sind, doch scheint es auf Grund der schlechten Zugänglichkeit desselben nicht geeignet, größere Mengen einzelner Verbindungen in rationeller Weise zu synthetisieren. Mittels der vorliegenden Studie an den S-methylsubstituierten Vertretern dieser Verbindungsklasse konnte gezeigt werden, daß der Alternativweg — Ringschlußreaktionen von Formylmethylthioessigester mit Thioharnstoff bzw. Derivaten gefolgt von geeigneten Hydrolyse- und Oxydationsreaktionen — der von *Carpenter* und *Shaw* gewählten Reaktionsfolge Uracil $\rightarrow$ 5-Thiouracil $\rightarrow$ Alkylierung und Oxydation — ausbeutemäßig überlegen ist.

Die Kondensation des (Na)-Formylmethylthioessigsäuremethylesters **1** mit S-Methylisothiuroniumchlorid, analog der von *Johnson* und *Guest*⁴ bei der Synthese von 5-Benzylthiouracil angewandten Methode, lieferte in mäßiger Ausbeute das 2,5-Di-(methylthio)-4-oxypyrimidin (**2**, Vers. 1), das beim mehrstündigen Kochen mit conc. Salzsäure in das 5-Methylthiouracil **3** überging (Vers. 2).

Ringschlußversuche von **1** mit Thioharnstoff zum 5-Methylthiouracil **4** unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen mit oder ohne Alkalikatalyse verliefen entweder erfolglos oder erbrachten nur geringe Mengen des gewünschten Produktes. Die mangelnde Kondensationsbereitschaft mancher β -Carbonylderivate wurde bereits mehrfach festgestellt^{5, 6, 7} und auf den hohen Enolisationsgrad bzw. Acidität, die eine salzartige Bindung des zweiten, basischen Kondensationspartners bewirkt, zurückgeführt. Durch Einsatz nicht mehr saurer Enolderivate an Stelle der freien Formylverbindungen konnten die Ausbeuten verbessert werden⁵⁻⁸, ein Umweg, der sich auch hier bewährte.

So wurde **1** mit p-Toluolsulfonsäuremethylester zum (nicht rein dargestellten) Methoxymethylen-methylthioessigester umgesetzt, der, mit Thioharnstoff zur Reaktion gebracht, **4** in etwa 30% Ausbeute lieferte (Vers. 3).

Eine weitere Verbesserung ermöglichte die Anwendung des von *Logemann* et al.⁹ beschriebenen Verfahrens, bei dem ein Anilinoderivat der Formylverbindung zum Ringschluß eingesetzt wird.

Durch mehrstündiges Erhitzen mit der äquimolaren Menge Anilinhydrochlorid konnte **1** fast quantitativ in sein Anilinoderivat übergeführt werden, das sich mit Thioharnstoff unter Alkalikatalyse in 50—55% Ausbeute zum gewünschten Pyrimidin **4** cyclisieren ließ (Vers. 4).

⁴ T. B. Johnson und H. H. Guest, Amer. Chem. J. **42**, 271 (1909).

⁵ H. Rupe und A. Huber, Helv. Chim. Acta **10**, 846 (1927).

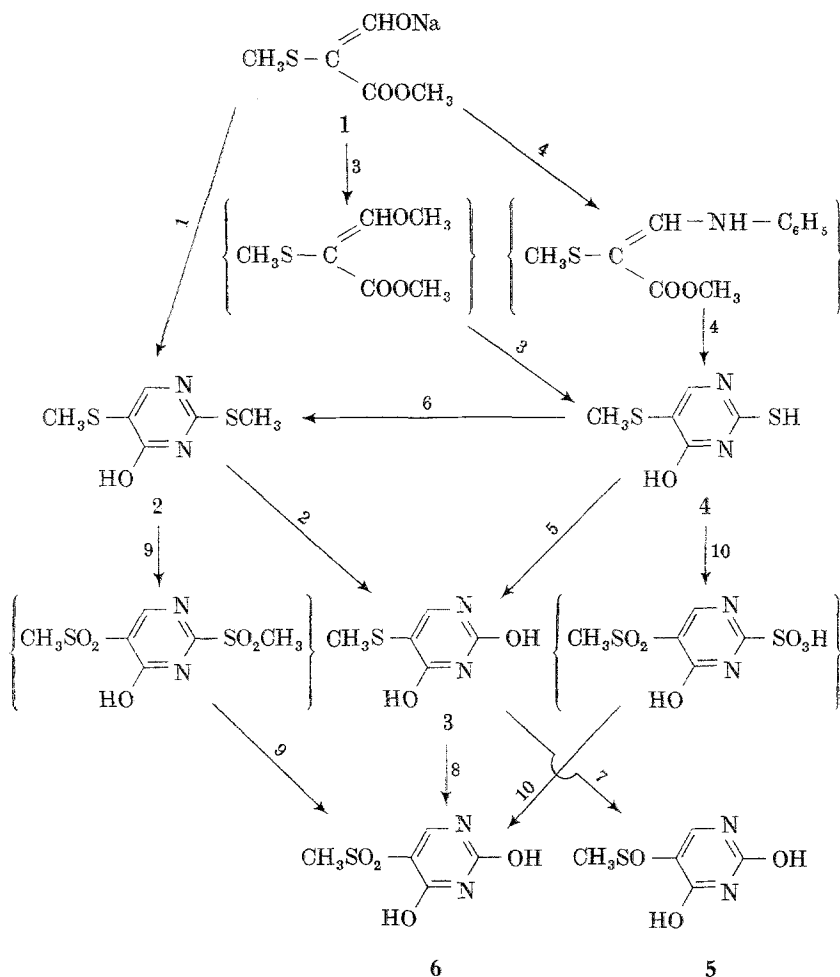
⁶ P. B. Russel und G. H. Hitchings, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3763 (1951).

⁷ E. A. Falco, B. Roth und G. H. Hitchings, J. Org. Chem. **26**, 1143 (1961).

⁸ B. Roth und G. H. Hitchings, J. Org. Chem. **26**, 2770 (1961).

⁹ W. Logemann, L. Almirante und L. Caprio, Chem. Ber. **87**, 435 (1954).

Die Umwandlung von 4 in das 5-Methylthiouracil 3 konnte mittels der von *Wheeler* und *Liddle*¹⁰ in die Pyrimidinchemie eingeführten Methode (Verkochen mit überschüssiger Monochloressigsäure in wäßriger Lösung) bewirkt werden (Vers. 5).



4 wurde auch durch selektive Methylierung der Mercaptogruppe mit Methyljodid in Verbindung 2 übergeführt (Vers. 6).

Bei der Oxydation von 3 mit der äquimolaren Menge Peressigsäure bei -15° wurde das 5-Methylsulfinyluracil 5 erhalten (Vers. 7).

Das Sulfon 6 konnte nicht nur durch Oxydation von 3 (Vers. 8), sondern auch aus den Verbindungen 2 (Vers. 9) und 4 (Vers. 10) gewonnen

¹⁰ H. L. Wheeler und L. M. Liddle, Amer. Chem. J. **40**, 547 (1908).

werden. Als Oxydationsmittel wurde in allen drei Fällen Peressigsäure in Eisessig zur Anwendung gebracht.

Die Oxydation von **2** bei 0° führte direkt zu **6**, ohne daß das als Primärprodukt anzunehmende 2,5-Dimethylsulfonyl-4-oxypyrimidin gefaßt werden konnte. Da ansonst in 2- bzw. 4-Stellung befindliche Sulfongruppen unter ähnlich milden Bedingungen stabil sind¹¹⁻¹⁵, muß die hohe Labilität wohl durch den induktiven Effekt der 5-Sulfonylgruppe bedingt sein.

Die Überführung von **4** in das Sulfon **6** über die nicht gefaßte 4-Hydroxy-5-methylsulfonylpyrimidin-2-sulfonsäure erfolgte durch Oxydation mit 5 Molen Peressigsäure bei Raumtemperatur und anschließende Hydrolyse mit 2*n*-Salzsäure in maximal 10% Ausbeute (zum Austausch von SH- gegen OH-Gruppen durch Oxydation zur Sulfin- oder Sulfonsäure und Hydrolyse, vgl. *D. J. Brown*¹⁶).

Experimenteller Teil

Versuch 1: 2,5-Di(methylthio)-4-oxypyrimidin (2)

Zu einer Lösung von 8,5 g (Na)-Formylmethylthioessigsäuremethylester (**1**) in 20 ml Wasser wird unter Eiskühlung eine Lösung von 7 g S-Methylisothioharnstoff · HCl in 15 ml Wasser gegeben. Man läßt 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen, wobei **2** in Form von feinen Nadeln zur Abscheidung gelangt. Nach 1stdg. Erwärmen im sied. Wasserbad wird gekühlt und das Kristallisat abfiltriert: 2,8 g **2** (30%), Schmp. 202—204°. Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. 206—208°).

C₆H₈N₂OS₂. Ber. S 34,06. Gef. S 34,63.

*Versuch 2: 5-Methylthiouracil (3)*¹

Eine Suspension von 1 g **2** in 15 ml conc. HCl wird bis zum Aufhören der Mercaptanentwicklung (etwa 4 Stdn.) zum Rückflußsieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert: 0,74 g (88%) **3**, das nach Umkristallisation aus Eisessig bei 302—305° schmilzt.

C₅H₆N₂O₂S. Ber. S 20,27, N 17,71. Gef. S 20,00, N 17,53.

Versuch 3: 5-Methylthio-thiouracil (4)

Eine Lösung von 3 g **1** in 20 ml absol. Methanol wird nach Zugabe von 4,9 g p-Toluolsulfonsäuremethylester zum Rückflußsieden erhitzt. Nach etwa

¹¹ J. M. Sprague und T. B. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 2252 (1935); **58**, 423 (1936).

¹² J. F. W. McOmie, E. R. Sayer und J. Chesterfield, J. Chem. Soc. **1957**, 1830.

¹³ Y. Chi und Y. Ling, Sci. Sinica (Peking) **5**, 205 (1956).

¹⁴ Y. Chi und S. Chen, Sci. Sinica (Peking) **6**, 111 (1957); **6**, 477 (1957).

¹⁵ Y. Chi und Y. Ling, Sci. Sinica (Peking) **6**, 633 (1957).

¹⁶ D. J. Brown, The Pyrimidines, 234 ff., 1962 Interscience Publ.

10 Min. beginnt die Abscheidung von p-toluolsulfonsaurem Natrium. Nach 3stdg. Kochen wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen, der Rückstand in Na_2CO_3 -Lösung aufgenommen und mit Äther extrahiert. Das nach Verdampfen des Äthers verbleibende Öl wird zusammen mit 0,7 g Thioharnstoff in 20 ml absol. Methanol gelöst und in eine durch Auflösen von 0,42 g Na in 10 ml absol. Methanol bereitete Methylatlösung eingetragen. Nach 4stdg. Kochen wird das Methanol im Vak. abdestilliert und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Durch Ansäuern mit verd. HCl erhält man 0,92 g **4** vom Schmp. $265\text{--}270^\circ$ (30%).

Zur Reinigung wird **4** aus NaOH umgefällt und anschließend aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Schmp. $271\text{--}273^\circ$.

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}_2$. Ber. S 36,80. Gef. S 36,73.

Versuch 4: 5-Methylthio-thiouracil (**4**)

22,7 g Anilin · HCl werden in eine Lösung von 30 g **1** in 50 ml absol. Methanol eingetragen. Das in feinkristalliner, schwer filtrierbarer Form ausfallende NaCl wird im Ansatz belassen. Nach Absaugen des Lösungsmittels im Vak. wird 2—3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Das schwach braungefärbte, dickflüssige Reaktionsprodukt wird durch mehrmalige Destillation mit absol. Benzol von dem bei der Reaktion gebildeten Wasser befreit und anschließend mit einer warm bereiteten Lösung von 15,4 g Thioharnstoff in etwa 70 ml absol. Methanol und von 4,1 g Na in 50 ml absol. Methanol vermischt.

Das Lösungsmittel wird im Vak. abgedampft und der Eindampfrest 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, wobei das wieder freigesetzte Anilin abdestilliert.

Der Schmelzkuchen wird in 200 ml Wasser gelöst, geringe Mengen unlöslicher, öligter Anteile werden durch Extraktion mit Äther entfernt. Nach Filtration mit Kohle wird mit Eisessig angesäuert. Man erhält 17 g **4** (55% d. Th.).

Versuch 5: 5-Methylthiouracil (**3**)

14 g **4** werden in einer Lösung von 15,2 g Monochloressigsäure in 300 ml Wasser suspendiert und zum Rückflußsieden erhitzt. Nach $2\frac{1}{2}$ stdg. Kochen ist der Großteil in Lösung. Es werden 1,5 g Kohle zugegeben, weitere 15 Min. gekocht und heiß filtriert. Beim Erkalten erhält man 9,6 g (75%) **3**.

Versuch 6: 2,5-Di(methylthio)-4-oxypyrimidin (**2**)

20 g **4** werden in einer Natriummethylatlösung (aus 5,3 g Na und 90 ml absol. Methanol) gelöst. Zu dieser Lösung werden langsam unter Kühlung und Rühren 20 g CH_3J zugetropft. Nach 2täg. Stehen bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel im Vak. abgedampft, der feste Rückstand in etwa 200 ml Wasser aufgenommen und mit Tierkohle filtriert. Das Filtrat gibt beim Ansäuern mit Eisessig und 2stdg. Stehen bei 0° 17,5 g (88%) **2**.

Versuch 7: 5-Methylsulfinyluracil (**5**)¹

Zu einer mit Eis-Kochsalz-Kältemischung gekühlten Suspension von 7 g **3** in 250 ml Eisessig/Aceton (1:1) werden unter Rühren im Laufe einer Stde. 29,7 ml einer 12,5proz. Peressigsäurelösung in Eisessig zugetropft. Während das Ausgangsmaterial in Lösung geht, scheidet sich gleichzeitig **5** ab. Nach

Stehen über Nacht bei 0° wird filtriert. Man erhält 6,4 g **5** vom Schmp. 230 bis 240° (83%). Nach Umlösen aus Methanol verbleiben 4,5 g **5**; Schmp. 254°.

$C_5H_6N_2O_3S$. Ber. N 16,09, O 27,56, S 18,41.

Gef. N 16,31, O 28,15, S 18,06.

*Versuch 8: 5-Methylsulfonyluracil (6)*¹

Eine Suspension von 0,5 g **3** in 5 ml Eisessig wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 5,5 ml einer 12,2proz. Peressigsäurelösung versetzt. Der Großteil der Substanz geht sofort in Lösung, der Rest nach Entfernen des Eisbades und Erwärmen auf Raumtemp. Kurz danach beginnt die Kristallisation des Oxydationsproduktes **6**. Nach 12stdg. Stehen bei 20° wird filtriert: 0,53 g (88%) **6**. Das rohe **6** zersetzt sich ab 305°.

Zur Analyse wird aus 60proz. Alkohol umkristallisiert. Schmp. ab 309° (Zers.).

$C_5H_6N_2O_4S$. Ber. C 31,58, H 3,18, N 14,73, S 16,86.

Gef. C 31,66, H 3,21, N 14,84, S 16,76.

Versuch 9: 5-Methylsulfonyluracil (6)

17,5 g **2**, in 175 ml Eisessig suspendiert, werden unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 238 ml einer 14,85proz. Peressigsäurelösung versetzt. Nach etwa 1stdg. Rühren wird klare Lösung erzielt. Beim Stehen über Nacht im auftauenden Eisbad kristallisiert **6** (15 g = 85%) aus.

Versuch 10: 5-Methylsulfonyluracil (6)

Zu einer Suspension von 2 g **4** in 10 ml Eisessig werden unter Eiskühlung und Rühren 36 ml einer 12,2proz. Peressigsäurelösung so zugetropft, daß eine Innentemp. von 30° nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und noch solange gerührt, bis alles **4** in Lösung ist.

Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wird der Eisessig im Vak. abgezogen, der ölige Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und wieder zur Trockne eingedampft. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation wird das zurückbleibende gelbliche Öl in 30 ml 2*n*-HCl 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, mit Tierkohle filtriert und im Vak. auf 5–10 ml eingengt. Nach Zugabe von 50 ml Alkohol wird zur Kristallisation etwa 12 Stdn. auf 0° gekühlt. Dabei kristallisieren 0,24 g (11%) **6**.