

S. C. Bennur und V. V. Badiger

Die Synthese von 2-Methylthio-5-arylsulfonylpyrimidin-4-carbonsäuren

2. Pyrimidine

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar, Indien

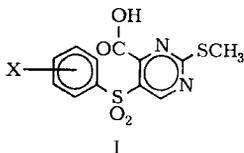
(Eingegangen am 20. März 1970)

2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäuren mit verschiedenen elektronenliefernden Substituenten am Benzolkern wurden mit Peressigsäure zu 2-Methylthio-5-arylsulfonylpyrimidin-4-carbonsäuren oxidiert.

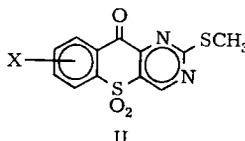
Synthesis of 2-Methylthio-5-arylsulfonylpyrimidine-4-carboxylic Acids

2-Methylthio-5-arylthiopyrimidine-4-carboxylic acids having various electron releasing groups in the benzene nucleus have been oxidised by peracetic acid to 2-methylthio-5-arylsulfonylpyrimidine-4-carboxylic acids.

In Fortsetzung unseres Berichtes¹⁾ über die Synthese von 10-H-[1]-Benzothio-pyrano[2,3-b]-pyrimidin-10-onen für biologische Untersuchungen wird nun die Darstellung von 2-Methylthio-5-arylsulfonylpyrimidin-4-carbonsäuren (I) als Zwischenprodukte zur Gewinnung von 10-H-[1]-Benzothio-pyrano[2,3-b]-pyrimidin-10-on-5,5-dioxiden (II) beschrieben.



I



II

X = H-, Cl- oder H₃C-

Auch von den Zwischenprodukten I sind pharmakologische Wirkungen zu erwarten. So sind 5-Aryl (od. Alkyl)-sulfonyluracile allgemein toxisch²⁾. 6-Sulfonyluracile hemmen Lymphome und Sarkom-180 der Maus³⁾. 2-Amino-5-(p-nitrophenylsulfonyl)-pyrimidin ist aktiver als Sulfanilamid bei *Streptococcus hämolyticus* und wirksam bei der Typhusinfektion der Maus; die entsprechende p-Aminoverbindung hat eine *in vivo*-Wirkung bei Tuberkulose⁴⁾. Einige Pyrimidinderivate mit der H₃CS-Gruppe in 2-Stellung hemmen eine thiaminabhängige Mutante von *E. coli*⁵⁾.

¹⁾ S. C. Bennur und V. V. Badiger, Mh. Chem. 100, 2136 (1969).

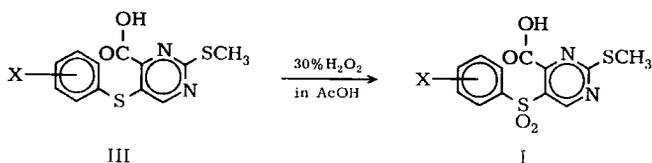
²⁾ J. M. Carpenter and G. Shaw, J. chem. Soc. (London) 1965, 3987.

³⁾ Hakala, Law and Welch, Proc. Ann. Assoc. Cancer. Res. 2, 113 (1956).

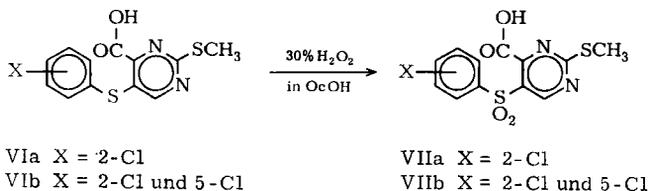
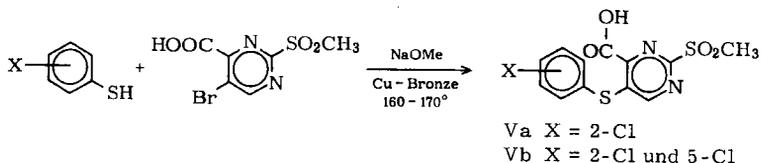
⁴⁾ W. T. Caldwell and N. Sayin, J. Amer. chem. Soc. 74, 4314 (1952).

⁵⁾ J. Ogata, Vitamin (Kyoto, Japan) 18, 591 (1959); C. A. 62, 1994f. (1965).

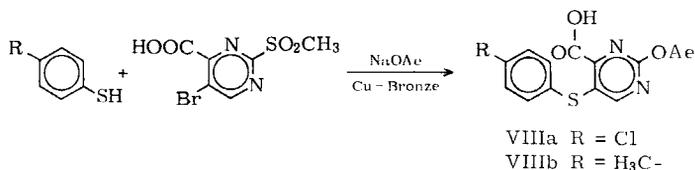
Die Substanzen III (Herstellung vgl. 1)) wurden mit Peressigsäure zu den Sulfonen I oxidiert (Tab. 1).



Da III zwei Thioätherbindungen enthält, konnten 5-Sulfone (I) bzw. 2-Sulfone erwartet werden. Es entstanden hier nur die 5-Sulfone, was folgendermaßen bewiesen wurde. 2-Methylthio-5-brompyrimidin-4-carbonsäure wurde mit Peressigsäure zu IV oxidiert und dieses mit 2-Chlor- bzw. 2,5-Dichlorthiophenol in Gegenwart von 2 Mol Natriummethylat und Kupferbronze bei 160 bis 170° umgesetzt. Es entstand Va (Schmp. 105°) bzw. Vb (Schmp. 255°). VIa bzw. VIb gaben aber bei der Oxidation mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure VIIa vom Schmp. 344° bzw. VIIb vom Schmp. 347°. Daraus ist zu folgern, daß bei der Oxidation von III nur die 5-Sulfone entstehen.



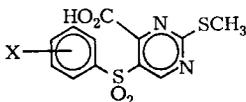
Weiter beobachten wir, daß die Methylsulfonylgruppe in 2-Stellung unter unseren Versuchsbedingungen nukleophil durch das Äthoxid-ion, nicht aber durch das Methoxid-ion, ersetzt wird. Dies zeigt die folgende Gleichung:



Die Bildung von Pyrimidin-N-oxiden kann durch die fehlende IR-Bande bei 1255 bis 1300 cm^{-1} ausgeschlossen werden.

Tabelle 1

2-Methylthio-5-(arylsulfonyl)pyrimidin-4-carbonsäuren



Nr.	(a)	Schmp. (Zers.)	Aus- beute %	Summenformel	Berechnet:			Gefunden:		
					C	H	N	C	H	N
1.	2-Cl	343	31	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ O ₄ S ₂	41,80	2,64	8,13	42,00	2,40	8,34
2.	3-Cl	334	10	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ O ₄ S ₂	41,80	2,64	8,13	41,76	2,56	7,92
3.	4-Cl	348	10	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ O ₄ S ₂	41,80	2,64	8,13	42,20	2,60	8,00
4.	2,5-Cl ₂	346	15	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ S ₂	38,30	2,13	7,45	37,95	2,66	7,91
5.	3,5-Cl ₂	336	30	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ S ₂	38,30	2,13	7,45	38,59	2,46	7,13
6.	2-CH ₃	329	12	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	48,15	4,11	8,64	48,49	4,30	8,59
7.	3-CH ₃	315	18	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	48,15	4,11	8,64	48,60	3,90	9,00
8.	4-CH ₃	356	10	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	48,15	4,11	8,64	48,52	4,00	9,20
9.	2-CH ₃ , 5-Cl	298	15	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ S ₂	43,51	3,06	7,79	43,89	2,91	8,00
10.	2-CH ₃ , 4-Cl	335	12	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ S ₂	43,51	3,06	7,79	43,36	3,10	7,93

(a) Alle Substanzen wurden aus Essigsäure kristallisiert.

Beschreibung der Versuche

Schmp. wurden im Kapillarröhrchen durchgeführt und sind nicht korrigiert.

Allgemeine Methode zur Oxidation von 2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäuren

0,001 Mol VIa (als Beispiel) wurden in 7 ml Essigsäure suspendiert und der Ansatz auf 0° gekühlt. In kleinen Mengen wurden allmählich 5 ml 30proz. Wasserstoffperoxidlösung hinzugegeben. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung 2 Std. im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde auf Eis ausgegossen. Das Sulfon VIIa wurde aus Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 343° (Zers.).

2-Methylsulfonyl-5-brompyrimidin-4-carbonsäure

0,1 Mol 2-Methylthio-5-brompyrimidin-4-carbonsäure⁶⁾ in 150 ml Essigsäure wurden unter Schütteln allmählich mit 120 ml 30proz. H₂O₂ versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung 2 Std. im Wasserbad erhitzt und dann nach dem Erkalten auf Eis gegeben. Die klare Lösung wurde auf ein kleines Vol. konzentriert. Das ausgeschiedene IV wurde aus Essigsäure kristallisiert. Ausbeute: 50% d. Th.

C ₈ H ₅ Br N ₂ O ₄ S (281,1)	Ber.: C 25,63	H 1,78
	Gef.: C 26,10	H 2,00

⁶⁾ J. F. W. McOmie und I. M. White, J. chem. Soc. (London) 1963, 3129.

2-Methylsulfonyl-5-(2-chlorphenylthio)pyrimidin-4-carbonsäure (Va)

Zu einer Lösung von Natriummethylat aus 0,46 gAt Na und 50 ml Methanol wurden 0,01 Mol 2-Chlorthiophenol und bei 80—90° 0,01 Mol IV gegeben. Nach Zugabe von 0,25 g Kupferbronze wurde 3 Std. im Ölbad von 160—170° am Rückfluß unter Stickstoff erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in heißes Wasser gelöst und filtriert. Das erkaltete Filtrat wurde mit Äther extrahiert, die wäßrige Phase mit Kohle behandelt und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Es fielen 0,5 g Va aus, die aus verd. Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 104°, Ausbeute 14% d. Th.

$C_{12}H_9ClN_2O_4S_2$ (344,8)	Ber.: C 41,86	H 2,61
	Gef.: C 41,56	H 3,00

Analog wurde Vb dargestellt. Umkristallisation aus Benzol-Petroläther, Schmp. 254°.

$C_{12}H_8Cl_2N_2O_4S_2$ (379,2)	Ber.: C 39,67	H 2,20
	Gef.: C 39,39	H 2,43

2-Äthoxy-5-(4-chlorphenylthio)pyrimidin-4-carbonsäure (VIIIa)

0,01 Mol p-Chlorthiophenol, 0,46 gAt Na in 50 ml absol. Äthanol wurden mit 0,01 Mol IV versetzt. Nach Zugabe von etwas Kupferbronze wurde unter Stickstoff 3—4 Std. im Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in heißes Wasser gelöst und filtriert. Das erkaltete Filtrat wurde mit Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Kohle behandelt und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Es fielen 1,6 g VIIIa aus, die aus verd. Äthanol umkristallisiert gelbe Nadeln gaben. Ausbeute: 50% d. Th., Schmp. 170°.

$C_{13}H_{11}ClN_2O_3S$ (310,7)	Ber.: C 50,31	H 4,5
	Gef.: C 50,60	H 4,6

Analog wurde VIIIb dargestellt. Ausbeute: 30% d. Th., Schmp. 151°.

$C_{14}H_{14}N_2O_3S$ (290,3)	Ber.: C 57,93	H 4,82
	Gef.: C 57,59	H 4,70

Wir danken Prof. *S. Siddappa* für sein Interesse. *S. C. B.* dankt der Univ. Grants Commission, New Delhi, India, für ein Stipendium. Wir danken *V. A. Desai* und *G. S. Gadaginmath* für Analysen.