

Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N₁-substituierte Sulfanilamide

III. Mitteilung: N₁-Heteroarylierungen mit quartärsubstituierten Pyrimidinen¹

Von

W. Klötzer und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 16. November 1955)

Es wird die selektive Einführung von Pyrimidylresten in die N₁-Aminogruppe des 4-Aminobenzolsulfonamids durch Umsatz von dessen Natriumsalz in Acetamidschmelze mit entsprechenden, durch Trimethylammoniumsalzgruppen substituierten Pyrimidinen beschrieben.

Die als Chemotherapeutica verwendbaren Sulfonamidderivate sind mit wenigen Ausnahmen N₁-substituierte Sulfanilamide. Unter diesen bilden die N₁-heterocyclisch substituierten und unter diesen wiederum besonders die Pyrimidin-substituierten Verbindungen eine wertvolle und viel verwendete Klasse.

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, in die Reihe dieser Verbindungen mit einem von der üblichen mehrstufigen Darstellungsweise² abweichenden, einstufigen Verfahren vom Sulfanilamid ausgehend vorzustoßen.

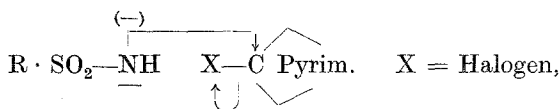
Ein in der vorstehenden Mitteilung³ beschriebenes, einstufiges Verfahren der Herstellung des Sulfanilamido-dimethoxy-triazins mit Hilfe des s-Trimethoxytriazins ließ sich nicht auf das Trimethoxypyrimidin übertragen³.

¹ Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Teilstücke der Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen. Ein auszugsweises Referat wurde auf dem 14. Internat. Kongreß für reine und angewandte Chemie in Zürich, Juli 1955, gegeben.

² R. O. Roblin und Mitarbeiter, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2002 (1940).

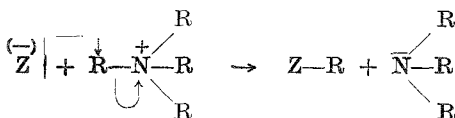
³ Mh. Chem. **87**, 120 (1956).

Versuche, Sulfanilamid als Natriumsalz mit halogensubstituierten Pyrimidinen umzusetzen, im Sinne einer nukleophilen Verdrängungsreaktion:



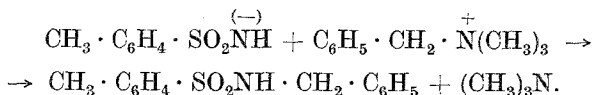
ergaben keinen Umsatz (Vers. 1, 2). Der Umsatz von Sulfanilamid mit einem Chlorpyrimidin, dem 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin, in Dimethylanilin hingegen ergab wohl ein Kondensationsprodukt, das aber, wie auf Grund der in der I. Mitteilung⁴ gemachten Überlegungen bezüglich der relativen Donorqualitäten der N₁- und N₄-Aminogruppe zu erwarten war, sich als ein unerwünschtes N₄-heteroaryliertes Isomeres (I) erwies (Vers. 3).

Wir stellten uns nun die Frage, ob sich die in neuerer Zeit vielfach benützte Abart der nukleophilen Substitutionsreaktion, bei welcher an Stelle von Halogeniden durch quartäre Ammoniumgruppen substituierte Verbindungen treten, für unsere Ziele verwenden ließe:



Substitutionsreaktionen mit quartären Ammoniumsalzen wurden bereits am Sauerstoff, Kohlenstoff und Stickstoff ausgeführt⁵, nicht jedoch an Sulfonamidgruppen.

Ein orientierender Versuch, der Umsatz von Toluolsulfonamidnatrium mit einem einfachen Quartärsalz, Benzyl-trimethyl-ammoniumchlorid, zeigte durch die Bildung von N₁-Benzyl-p-toluolsulfonamid (II), daß eine Substitution (Aalkylierung) auf diesem Wege durchführbar ist:



Auf Grund unserer Vorarbeiten^{3, 4} war zu vermuten, daß eine selektive Reaktion auch an der Sulfonamidgruppe (N₁) des 4-Aminobenzol-sulfonamid-anions wegen ihrer relativ zu N₄ höheren Donorqualitäten möglich sein wird.

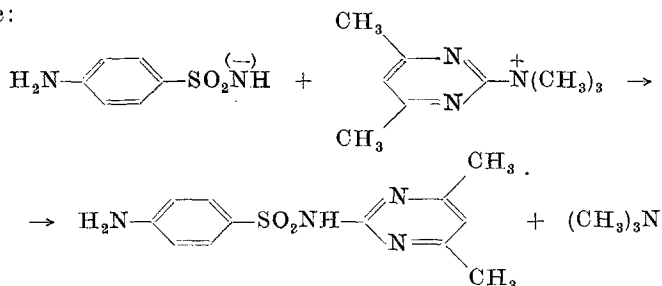
Für die Einführung des Pyrimidinrestes waren durch eine quartäre Ammoniumsalzgruppe substituierte Pyrimidinderivate nötig, deren Herstellung in einer vorangehenden Mitteilung⁶ beschrieben ist.

⁴ Mh. Chem. 87, 47 (1956).

⁵ Ausführliche Literaturzusammenstellung: H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 478 (1953).

⁶ Mh. Chem. 87, 131 (1956).

Als beste Ausführungsform zur Herstellung der gewünschten N_1 -Pyrimidin-substituierten Sulfonamide erwies sich der Umsatz von 3 Mol Sulfanilamidnatrium mit 1 Mol heterocyclischem Quartärsalz in Acetamidenschmelze bei zirka 80° , wobei eine flotte Trimethylaminentwicklung den Ablauf der Reaktion im Sinne der für (IV) formulierten Reaktion anzeigte:

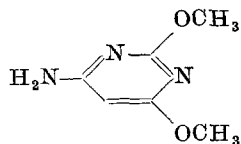


Die übliche Aufarbeitung ergab (neben dem regenerierten Sulfanilamid) in 60 bis 70%iger Ausbeute die gewünschten Sulfanilamidderivate. So ließ sich durch Einsatz von 2-Trimethylammonium-4,6-dimethylpyrimidin-chlorid⁶ (III) das 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin⁷ (IV) (Vers. 5) und durch Verwendung des 4-Trimethylammonium-2,6-dimethylpyrimidin-chlorids⁶ (V) das 4-Sulfanilamido-2,6-dimethylpyrimidin⁸ (VI) (Vers. 6) gewinnen, während das 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid⁶ (VII) das neue 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (VIII) (Vers. 7) ergab.

4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin

Dieses neue Sulfonamid (VIII) weist die charakteristischen Eigenschaften der N_1 -Pyrimidin-substituierten Sulfanilamide hinsichtlich der Löslichkeit (löslich in verd. Salzsäure und Sodalösung) auf. Das Natriumsalz (Vers. 8) ist in Wasser sehr leicht mit schwach alkalischer Reaktion löslich. Das N_4 -Acetylderivat (IX) ist durch alkalische Verseifung in (VIII) rücküberführbar (Vers. 7).

In der Folge wurden einige Möglichkeiten untersucht, die neue Verbindung (VIII) auf einem anderen als dem hier beschriebenen Weg herzustellen. Das dazu nötige, nicht literaturbeschriebene 4-Amino-2,6-dimethoxy-pyrimidin



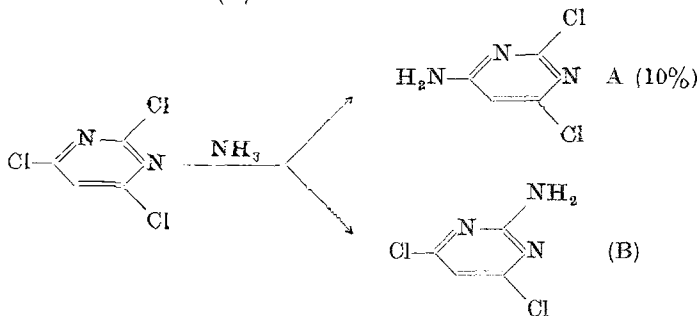
wurde auf verschiedenen Wegen zu erhalten versucht.

⁷ R. O. Robln, P. S. Winnek und J. O. English, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 567 (1942).

⁸ Brit. Chem. Abstr. **1943**, B 3, 193 (U. S. P. 2351333, Juni 1944).

Die zuerst versuchte selektive Methylierung der Oxygruppen des 4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidins⁹ mit Phenyltrimethylammoniumsalz¹⁰ ergab wohl Methylierungsprodukte, aber nicht die gewünschte, o-alkylierte Verbindung (keine Methoxygruppen nachweisbar). Die Ammonolyse des 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidins¹¹ zum 4-Amino-2,6-dimethoxy-pyrimidin konnte trotz vielfältiger Variation der Bedingungen nicht erreicht werden.

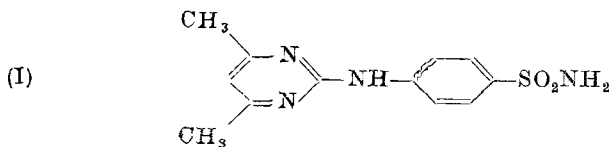
Das durch Umsatz mit Ammoniak aus 2,4,6-Trichlorpyrimidin erhaltliche 4-Amino-2,6-dichlor-pyrimidin¹² (A) fällt nur in 10% Ausbeute neben seinem Isomeren (B) an.



Der Ersatz der beiden Chloratome im Isomeren (A) durch Methoxygruppen lieferte ein Produkt (nicht identifiziert), das beim Acylieren mit N_4 -Acetylbenzolsulfochlorid das bereits erwähnte (IX) gibt (Vers. 9). Durch die in Vers. 7 angegebene Verseifung von (IX) ist ein zweiter Weg zur Herstellung von (VIII) zwar gegeben, aber die Ausbeuten des Verfahrens sind für einen praktischen Gebrauch zu gering.

Die Verbindung (VIII) erwies sich bei der *in vitro*- und *in vivo*-Testung¹³ als hochwirksames Sulfonamid, dessen pharmakologische Qualitäten aber noch nicht abgeklärt wurden.

Formelübersicht



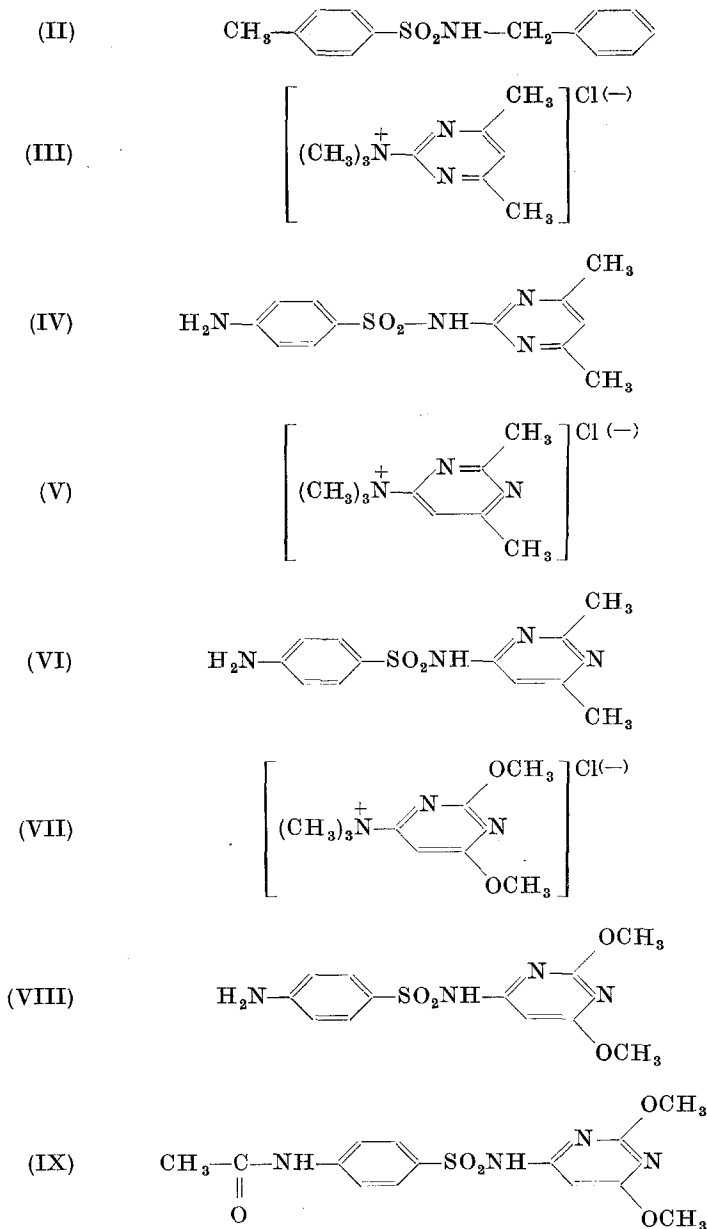
⁹ W. Traube, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 1381 (1900).

¹⁰ W. Rodionow und A. Fedorowa, Arch. Pharmaz. **266**, 118 (1928).

¹¹ H. J. Fischer und T. B. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 727 (1932).

¹² E. Büttner, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 2228 (1903).

¹³ E. Semenzitz, Z. Immunitätsforsch. **111**, 386 (1954). Die Testungen wurden von Herrn Dr. E. Semenzitz (Bakt.-serolog. Untersuchungsanstalt Innsbruck) ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle danken.



Experimenteller Teil

Versuch 1: 1,5 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin¹⁴, 2 g Acetamid und 1,94 g Sulfanilamidnatrium wurden am Dampfbad 3 Stdn. auf 100° erhitzt.

¹⁴ St. Angerstein, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3956 (1901).

Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt und sodaalkalische Reaktion eingestellt. Nach längerem Stehen bei 0° konnte 1 g unverändertes Sulfanilamid erhalten werden. Die sodaalkalische Mutterlauge schied beim Neutralisieren keine auf N₁-Substitution deutende Fällung ab.

Versuch 2: 1,62 g Sulfanilamid wurden mit 1,2 g frisch gefälltem, trockenem Calciumcarbonat, 1,75 g 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin¹¹ und etwas Kupferbronze 75 Min. auf 140° erhitzt. Die Aufarbeitung ergab fast quantitativ die Ausgangsmaterialien zurück (keine sodalöslichen, N₁-substituierten Produkte).

Versuch 3 (I): 1,72 g Sulfanilamid, 1,42 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin¹⁴ und 4 g Dimethylanilin wurden 3 Stdn. auf 140 bis 160° Badtemp. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der kristallisierte, blaugefärbte Kolbeninhalt mit 10 ccm Benzol zur Entfernung des Dimethylanilins digeriert. Durch Filtrieren und Waschen mit wenig kaltem Benzol erhält man 2,2 g einer Substanz, die aus Alkohol umkristallisiert, bei 270 bis 271° schmilzt¹⁵.

C₁₂H₁₄N₄O₂S (278,26). Ber. C 51,79, H 5,07. Gef. C 51,89, H 5,24.

Die Verbindung war nicht löslich in Natriumcarbonatlösung (keine N₁-Substitution), aber löslich in verd. Natronlauge (freie —SO₂NH₂-Gruppe) und starker Salzsäure. Da sich die Substanz außerdem nicht diazotieren und mit β-Naphthol zu einem Farbstoff kuppeln ließ, wurde angenommen, daß durch Substitution durch den Pyrimidinrest am N₄-Stickstoff, das dem gewünschten 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin⁷ isomere 4-(4,6-Dimethyl-pyrimidino)-amino-benzol-sulfonamid (I) entstand.

Versuch 4 (II): 1,94 g p-Toluolsulfonamid-Natriumsalz wurden mit 2,3 g Benzyl-trimethyl-ammoniumchlorid auf 200 bis 220° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde mit verd. Natronlauge digeriert und von einer unlöslichen Substanz, Schmp. zirka 80°, filtriert. Der in Lösung gehende Anteil wurde durch nachfolgendes Ansäuern mit verd. Salzsäure wieder ausgefällt. Die Fällung (0,5 g) erwies sich als uneinheitlich, und zwar war ein Teil in sehr verd. Natronlauge leicht löslich (identifiziert als p-Toluolsulfonamid), während der 2. Anteil schwer löslich war und einen Schmp. von 115° zeigte. Diese Substanz erwies sich als identisch mit dem aus 4-Toluolsulfochlorid und Benzylamin hergestellten N₁-Benzyl-p-toluolsulfonamid¹⁶ (II).

Versuch 5 (IV): 9,7 g trockenes Sulfanilamidnatrium und 8 g reines Acetamid wurden zusammen bis gegen 160° erhitzt, wobei der größte Teil des Natriumsalzes in Lösung ging. Nach dem Abkühlen auf zirka 80 bis 90° (wobei teilweise Kristallisation eintritt), wurde unter gutem Rühren 3,7 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid⁶ (III) zugegeben. Unter heftiger Trimethylaminentwicklung wurde der Kolbeninhalt dünnflüssig. Der zur Vervollständigung der Gasentwicklung noch kurze Zeit auf zirka 100° erhitzte Ansatz wird noch vor dem Abkühlen in 40 ccm Wasser, wenn nötig unter leichtem Erwärmen, gelöst. Durch Einstellen sodaalkalischer Reaktion (Ansäuern und Versetzen mit überschüssiger Soda) erhält man nach mehrstündigem Stehen auf Eis 4 g Sulfanilamidregenerat. Die auf pH 6 eingestellte Mutterlauge ergab nach längerem Kühlen 3,7 g (71% d. Th.) rohes 2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin (IV)⁷,

¹⁵ Alle Schmelzpunkte wurden am Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt und sind korrigiert.

¹⁶ F. D. Chattaway, J. Chem. Soc. London 87, 159 (1905).

Schmp. 190°, welches durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol gereinigt wurde (Schmp. 197°, identifiziert mit Substanzprobe anderer Herkunft).

Versuch 6 (VI): 12 g Acetamid wurden geschmolzen und 14,5 g trockenes Sulfanilamidnatrium (0,075 Mol) eingetragen. Die Mischung wurde kurz bis auf 160° erhitzt. In die auf 90 bis 100° abgekühlte Lösung wurden 5,5 g (0,025 Mol) 2,6-Dimethyl-4-trimethylammonium-pyrimidinchlorid⁶ (V) unter Rühren eingetragen (Trimethylaminentwicklung). Dann wurde der Kolben mit Absaugbügel und Kapillare versehen, an der Wasserstrahlpumpe evakuiert und in ein 180° heißes Ölbad eingebracht. Dabei destillierten sehr schnell 11 g Acetamid ab (92% Regeneration). Der Rückstand wird in 50 ccm warmem Wasser gelöst. Nach Einstellen sodaalkalischer Reaktion und längerem Stehen in Eis erhält man 7,8 g Sulfanilamid zurück. Die gelbe Mutterlauge wird mit konz. Salzsäure auf pH 5 eingestellt und der etwas schmierig ausfallende Niederschlag durch leichtes Erwärmen und Reiben mit dem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Man erhält so 5,3 g Rohprodukt (76% d. Th.), welches nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol rein ist. Das bei 245° schmelzende Produkt wurde durch Mischprobe mit 4-Sulfanilamido-2,6-dimethyl-pyrimidin⁸ (VI) anderer Herkunft identifiziert.

Bei Weglassung der Acetamid-Rückgewinnung kann, wie im Vers. 5 angegeben, aufgearbeitet werden.

Versuch 7 (VIII, IX): 145 g (0,75 Mol) Sulfanilamidnatrium, 145 g Acetamid und 85,5 g (0,25 Mol) 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid⁶ (VII) wurden, wie in Vers. 5 und 6 beschrieben, bei 80 bis 90° zur Reaktion gebracht. Das Eintragen des Quartärsalzes erfolgt bei größeren Ansätzen in mehreren Anteilen zu zirka 10 g. Nach Abtrennung des Sulfanilamids (70 g) in der beschriebenen Weise wird mit Salzsäure auf pH 5 bis 6 angesäuert, auf 70° erhitzt (Kristallisation der amorphen Fällung), bis gegen 40° abkühlen gelassen und filtriert. Man erhält so 48 g (62% d. Th.) 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (VIII) vom Schmp. 195°. Durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol steigt der Schmp. auf 201 bis 203°.

$C_{12}H_{14}O_4N_4S$ (310,25). Ber. C 46,45, H 4,55, N 18,01.

Gef. C 46,18, H 4,58, N 18,04.

Die mit Natriumnitrit in salzsaurer Lösung diazotierte Verbindung (VIII) gibt mit β -Naphthol einen roten Farbstoff.

Das Acetylderivat (IX) der Verbindung (VIII) ist in üblicher Weise erhältlich und schmilzt bei 220 bis 223°.

$C_{14}H_{16}O_5N_4S$ (352,36). Ber. N 15,96, OCH_3 17,62. Gef. N 16,12, OCH_3 17,83.

Zur Verseifung von (IX) zu (VIII) wurden 0,6 g 4-(p-Acetylamino-benzol-sulfonamido)-2,6-dimethoxy-pyrimidin (IX) mit 10 ccm 2 n NaOH 1 Std. rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure kongosaure Reaktion eingestellt und eine kleine Menge unverseiftes (IX) abfiltriert. Die Mutterlauge wurde mit Natriumacetat auf essigsäure Reaktion abgepuffert. Nach längerem Stehen auf Eis kristallisierten 0,3 g (VIII).

Versuch 8: 3,1 g 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (VIII) wurden in 10 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,23 g Natrium als Metholat, gelöst, filtriert und mit Äther versetzt. Dabei fällt das Natriumsalz in amorpher, in der Kälte aber bald kristallisierender Form aus. Die Reinigung erfolgt

durch Umfällen aus Methanol/Äther. Die 5%ige wäbr. Lösung zeigt pH 8,1, die 10%ige pH 8,6. Aber auch konzentriertere Lösungen sind herstellbar. So lösen sich bei 20° 0,5 g noch gut in 1 cem Wasser bei einem pH von 9,3.

Versuch 9 (IX): 1,64 g (0,01 Mol) 4-Amino-2,6-dichlor-pyrimidin¹² (Schmp. 270°) wurden mit 10 cem absol. Methanol, enthaltend 0,46 g Na, 20 Stdn. rückflußerhitzt (Abscheidung von Kochsalz). Nach der angegebenen Zeit wird der Trockenrückstand hergestellt und mit Wasser digeriert. Es hinterbleiben dabei 1,4 g eines alkaliunlöslichen, säurelöslichen Reaktionsproduktes vom unscharfen Schmp. (aus Wasser 110 bis 140°).

0,3 g dieses Produktes (vermutlich 4-Amino-2,6-dimethoxy-pyrimidin enthaltend) wurden in 1 cem Pyridin gelöst, mit 0,5 g N₄-Acetylsulfanilsäurechlorid versetzt und 12 Stdn. bei 20° belassen. Nach dieser Zeit wurde das Pyridin im Vak. am Wasserbad abdestilliert und der Rückstand mit Wasser digeriert. Man erhält so 0,2 g Kristalle, die nach dem Umlösen aus 40%igem Alkohol bei 220° schmelzen. Die Substanz erwies sich als identisch mit dem im Vers. 7 erhaltenen Produkt (IX).