

Neue Reaktionen am Sulfanilamid, 8. Mitt.

Sulfanilamidolyse von Aryl- und Alkylsulfonylpyrimidinen¹

Von

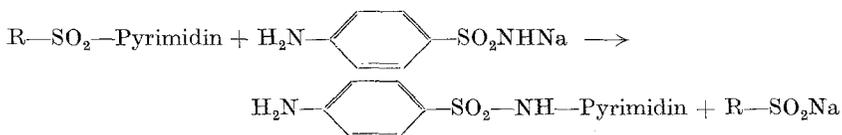
W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Innsbruck

(Eingegangen am 21. Oktober 1961)

Die Darstellung von 2- und 4-Aryl- bzw. Alkylsulfonylpyrimidinen und deren Reaktion mit Sulfanilamid-Natrium zu N₁-pyrimidin-substituierten Sulfonamiden wird beschrieben.

Die selektive Einführung von Pyrimidinresten in den N₁-Stickstoff des Sulfanilamides gelingt, wie bereits berichtet², mit quartären Trimethylammoniumpyrimidinsalzen. Die bei dieser Anordnung möglichen Nebenreaktionen, z. B. Methylierung anstelle von Pyrimidinylierung^{3, 4}, veranlaßten uns, Aryl- bzw. Alkylsulfonylpyrimidine auf ihre Kupplungsfähigkeit mit Sulfanilamid-Natrium^{1, 5, 4} nach folgender Gleichung zu untersuchen:



R = Alkyl oder Aryl

(Es sei vorweggenommen, daß keine Sulfinsäuren aus den Ansätzen isoliert wurden. Zur Erzielung von guten Ausbeuten an Sulfapyrimidinen sind mindestens 2 Mol Sulfanilamid-Natrium nötig.)

¹ G. Spitteller und H. Bretschneider (7. Mitt.); Mh. Chem. **92**, 183 (1961); Vorläufige Mitt.: Mh. Chem. **92**, 75 (1961).

² W. Klötzer und H. Bretschneider, Mh. Chem. **87**, 136 (1956).

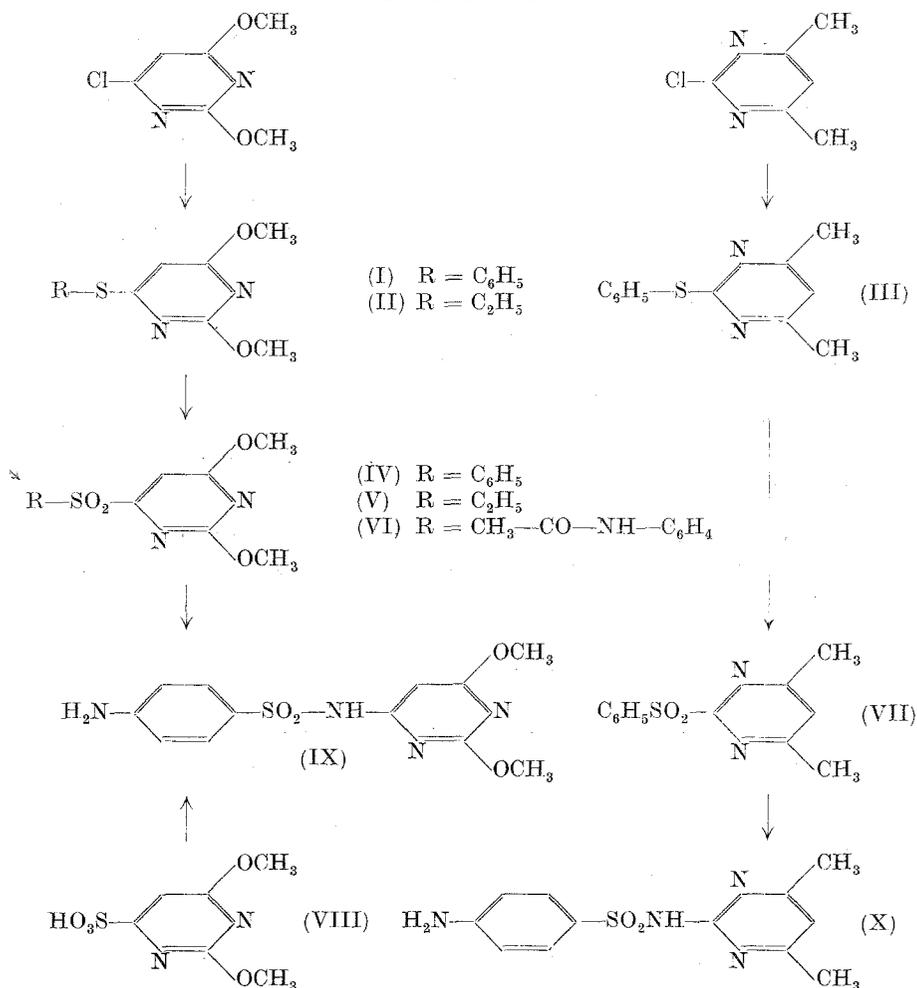
³ W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 536 (1956).

⁴ R. G. Shepherd, W. E. Taft und H. M. Krazinsky, J. org. Chem. **26**, 2764 (1961).

⁵ Schweiz. Patentanmeldung 77 184 (20. 8. 1959).

Bereits vor dem Erscheinen unserer orientierenden Mitteilung¹ wurden Alkylsulfonylpyrimidine zur Einführung des Pyrimidinrestes an Amine, aber nicht am Amidstickstoff des Sulfanilamides verwendet⁶.

Formelübersicht



Aus der Reihe der schwefelsubstituierten Pyrimidine wurden jedoch Alkylmercaptopyrimidine zur Kupplung mit Sulfanilamid unter teilweise recht derben Bedingungen herangezogen⁷.

⁶ J. Sprague und T. B. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 423 (1936).

⁷ Brit. Pat. 589 040, 7. 6. 1944, (S. Pickholz, Chem. Zbl. **1949**, E 1865).

Der Übergang vom 2wertigen Sulfid- zum 6wertigen Sulfonschwefel (mit der damit verbundenen positiven Aufladung des S-Atoms) sollte aus ähnlichen Gründen, wie bei den quartären Ammoniumpyrimidinen² angeben, eine leichter und glatter verlaufende Kupplung mit Sulfanilamid-Natrium ermöglichen. Tatsächlich reagieren die Sulfonylpyrimidine (IV, V, VI, VII) mit guten Ausbeuten mit Überschuß an Sulfanilamid-Natrium ohne Lösungsmittel (Versuche 9, 10, 13) oder mit wenig Dimethylformamid als Lösungsvermittler (Vers. 11) zu den N₁-pyrimidinsubstituierten Sulfonamiden (IX, X), während die entsprechenden Äthyl- bzw. Phenylmercaptoverbindungen (I, II) unter vergleichbaren Bedingungen keine brauchbaren Resultate ergaben.

Als weitere Kupplungskomponente (mit 6wertigem Schwefel) zur Bildung von (IX) eignete sich noch die bereits bekannte 2,6-Dimethoxy-pyrimidinsulfonsäure-(4)⁸ (VIII) (Vers. 12).

Die zur Reaktion verwendeten Sulfonylpyrimidine können durch Umsatz der Halogenpyrimidine mit Alkyl- bzw. Arylmercaptid (Vers. 1, 2, 3) und nachfolgende Oxydation der Sulfide mit Peressigsäure (Vers. 4, 5, 6) — die an sich schwer eintretende N-Oxydbildung konnte nicht beobachtet werden — oder durch direkten Umsatz der Halogenpyrimidine mit arylsulfinsaurem Alkalisalz in allerdings schlechterer Ausbeute erhalten werden (Vers. 7, 8).

Der Firma Hoffmann-La Roche A.G., Wien und Basel, sei auch an dieser Stelle verbindlich für ihr förderndes Interesse an dieser Arbeit gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 4-Phenylmercapto-2,6-dimethoxypyrimidin (I).

1,15 g Na werden in 30 ml absol. Alkohol gelöst und die Lösung mit 5,2 ml Thiophenol versetzt. Nach Zugabe von 8,7 g 4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin wird unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von NaCl (2,7 g; ber. 2,9 g) filtriert und im Vak. eingedampft. Auf Zugabe von Wasser zum öligen Rückstand tritt Kristallisation ein. Die getrocknete Verbindung I (11,5 g) schmilzt, aus Alkohol umgelöst, bei 65—69°. Reinausbeute 9,5 g (76% d. Th.).

C₁₂H₁₂N₂O₂S (248,29). Ber. S 12,92. Gef. S 12,75.

Versuch 2: 4-Äthylmercapto-2,6-dimethoxypyrimidin (II).

5,22 g 4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin in 15 ml absol. Alkohol werden mit 2,52 g Na-Äthylmercaptid (in 17 ml Alkohol) versetzt, dann 2 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen

⁸ S. B. Greenbaum und W. L. Holmes, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2899, 6054 (1954).

wird vom NaCl (1,6 g, ber. 1,74 g) abfiltriert, die alkohol. Lösung im Vak. eingedampft, der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt und 2 mal ausgeäthert. Der Äther hinterläßt 5,5 g (92% d. Th.) öliges II. Sdp.₁₂: 145° (Kugelrohr).

$C_8H_{12}N_2O_2S$ (200,25). Ber. N 13,99. Gef. N 14,14.

Versuch 3: 2-Phenylmercapto-4,6-dimethylpyrimidin (III).

1,15 g Na werden in 30 ml absol. Alkohol gelöst, mit 5,3 ml Thiophenol und dann mit 7,1 g 2-Chlor-4,6-dimethylpyrimidin versetzt. Der Ansatz wird 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das ausgeschiedene NaCl (2,7 g, ber. 2,9 g) wird filtriert, das Filtrat im Vak. eingengt und mit Wasser angerieben. 9,5 g Kristalle vom Schmp. 63—67°. Durch Umlösen aus Methanol (verd.) steigt der Schmp. auf 68—69°.

$C_{12}H_{12}N_2S$ (216,29). Ber. S 14,83. Gef. S 14,54.

Versuch 4: 4-Phenylsulfonyl-2,6-dimethoxypyrimidin (IV).

2,5 g Thioäther (I) werden in 4 ml Eisessig gelöst und bei 20° mit 16 ml 13proz. Peressigsäure⁹ versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des Eisessigs im Vak. wird das resultierende Öl in 10—15 ml Methanol gelöst und kaltgestellt. 2,4 g IV, Schmp.: 100—104° (85% d. Th.); zur Analyse wurde aus Alkohol umgelöst (Schmp.: 104—106°).

$C_{12}H_{12}N_2O_4S$ (280,29). Ber. N 9,99, S 11,44. Gef. N 10,08, S 11,18.

Versuch 5: 4-Äthylsulfonyl-2,6-dimethoxypyrimidin (V).

2 g Thioäther (II) werden unter Eiskühlung mit 17 ml 13proz. Peressigsäure versetzt. Nach Abklingen der Reaktion und weiterem 10min. Stehen wird 3 Min. auf 80° erhitzt und der Eisessig im Vak. abdestilliert. Auf Anreiben mit Wasser kristallisiert das erhaltene Öl. Aus verd. Methanol (1:1) umgelöst, schmilzt die Verbindung V bei 108—111° (1,2 g, 52% d. Th.). Zur Analyse wird aus verd. Methanol umgelöst.

$C_8H_{12}N_2O_4S$ (232,25). Ber. N 12,06, S 13,81. Gef.: N 12,05, S 13,95.

Versuch 6: 2-Phenylsulfonyl-4,6-dimethylpyrimidin (VII).

2,2 g Thioäther (III) werden in 4 ml Eisessig gelöst und bei 10° mit 12 ml 13proz. Peressigsäure versetzt. Der Ansatz wird in 12 Stdn. im Eisbad belassen, dann aufgetaut und 1 Stde. bei 20° gehalten. Darauf wird das Lösungsmittel im Vak. (Badtemp. von 40—45°) abgezogen. Der Rückstand wird mit 20 ml Wasser versetzt, worauf Kristallisation eintritt; 1,6 g (64% d. Th.). Durch Umlösen aus Alkohol steigt der Schmp. auf 158—159° (VII).

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248,29). Ber. N 11,28, S 12,91. Gef. N 11,28, S 12,72.

Versuch 7: Darstellung von (IV) mit benzolsulfinsäurem Kalium.

2 g trockenes K-Salz der Benzolsulfinsäure, 1,7 g 4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin und 5 ml trockenes Äthylenglykol werden im Ölbad während

⁹ Houben-Weyl-Müller, Methoden d. org. Chem., 4. Aufl., Bd. VIII, 41.

5 Stdn. auf 140—145° (Innentemp.) gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ml Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Äther hinterläßt 2,5 g Öl, das beim Anreiben mit 10 ml Alkohol kristallisiert. 1,0 g vom Schmp.: 102 bis 104°, 35% d. Th. Die Verbindung ist nach Mischprobe identisch mit dem im Vers. 4 hergestellten Sulfon (IV).

Versuch 8: 4-(p-Acetaminophenylsulfonyl)-2,6-dimethoxypyrimidin (VI).

2,7 g p-acetaminophenylsulfinsaures Kalium werden mit 1,74 g 4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin und 5 ml Äthylenglycol $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 140° (Innentemp.) im Ölbad erhitzt. Nach dieser Zeit wird der abgekühlte Ansatz mit 30 ml Wasser versetzt und die erhaltene ölige Fällung durch Zusatz von etwas Äther zur Kristallisation gebracht. Man erhält so 2,0 g Sulfon vom Schmp. 200—210°. Durch Umlösen aus 50proz. Alkohol erhält man 1,3 g (VI) vom Schmp. 215—218° (40% d. Th.).



Versuch 9: 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxypyrimidin (IX).

1,4 g Sulfon (IV) und 4 g Sulfanilamid-Natrium (beide über KOH getrocknet) werden feinst verrieben und im Ölbad 10 Stdn. auf 120° (Innentemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wird in 30 ml H₂O aufgenommen und mit 3 ml 2 n NaOH versetzt. Nach 1stdg. Stehen bei 0° wird filtriert und im Filtrat sodaalkalische Reaktion eingestellt. Nach 1stdg. Stehen bei 0° wird 1,9 g Sulfanilamidregenerat filtriert und das Filtrat mit Essigsäure neutralisiert, wobei Kristallisation eintritt. 1,3 g (84% d. Th.) IX, Schmp.: 190—196°. Nach dem Umlösen aus verd. Alkohol schmilzt die Verbindung bei 199—202°².

Versuch 10:

In ähnlicher Weise wie im Vers. 9 werden 1,0 g Äthylsulfon (V) und 2 g Sulfanilamid-Na 150 Min auf 120° (Innentemp.) erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 1,0 g rohes (IX) vom Schmp. 180—190°, d. s. 74% d. Th. Aus Alkohol/Wasser: 0,85 g (IX) vom Schmp. 195—197°².

Versuch 11:

1,0 g Sulfon (VI), 2 g Sulfanilamid-Na und 1 ml Dimethylformamid werden 6 Stdn. auf 125° (Badtemp.) erhitzt. Die oben angegebene Aufarbeitung ergab 0,6 g rohes (IX) vom Schmp. 175—192°; nach Umlösen Schmp. 196—200°².

Versuch 12:

2 g Sulfanilamid-Na, 0,5 g 2,6-Dimethoxypyrimidinsulfonsäure-(4) (VIII) und 2 g Acetamid werden im Ölbad 5 Stdn. erhitzt (Innentemp. 120°). Die Schmelze wird in 30 ml Wasser aufgenommen, sodaalkalisch eingestellt, nach 1stdg. Stehen bei 0° 1,5 g Sulfanilamid abfiltriert und das Filtrat mit Essigsäure neutralisiert. Man erhält so 0,2 g Kristalle vom Schmp. 195°. Aus Alkohol: Schmp. 202°.

Die in den Versuchen 9, 10, 11, 12 erhaltenen Reaktionsprodukte (IX) wurden durch Mischproben mit einem Originalpräparat² identifiziert.

Versuch 13: 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin (X)¹⁰.

1,24 g Sulfon (VII) und 4 g Sulfanilamid-Na (beide gut über P_2O_5 getrocknet) werden im Ölbad auf $120-125^\circ$ (Badtemp.) während 8 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 15 ml H_2O versetzt und sodaalkalische Reaktion eingestellt. Nach 10 Stdn. Stehen bei 0° werden 2,2 g Sulfanilamid durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird mit verd. HCl kongosauer gemacht, zweimal ausgeäthert und die wäßrig-salzsaure Schicht mit Ammoniak neutralisiert. Man erhält so 1,35 g (97% d. Th.) (X) vom Schmp. $192-196^\circ$.

Die Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft¹⁰ ergab die Identität.

¹⁰ R. O. Roblin, P. S. Winnek und J. O. English, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 567 (1942).