

Zweitsynthese des 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxy-pyrimidins und Synthese des 6-Sulfanilamido-2-methoxy- 4,5-dimethylpyrimidins

6. Mitt.¹ über neue N₁-substituierte Sulfonamide

Von

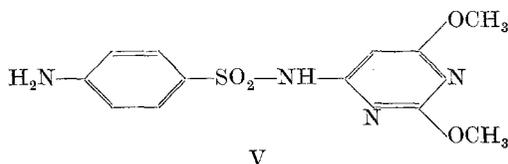
H. Bretschneider, W. Klötzer und G. Spittler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 19. Dezember 1960)

Es werden Synthesen des 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxy-pyrimidins sowie des 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4,5-dimethylpyrimidins beschrieben.

Die Erkenntnis, daß in dem erstmals von *H. Bretschneider* und *W. Klötzer*² dargestellten 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxy-pyrimidin ein



brauchbares Chemotherapeuticum vorliegen könnte, brachten orientierende Versuche von *Semenitz*³; ausgedehnte Untersuchungen der Arbeitskreise von *Fust*⁴ und *Schnitzer*⁵ vermochten diese Vermutungen zur Gewißheit zu machen und die neue Verbindung als langwirksames und sehr gut verträgliches Sulfonamid zu charakterisieren.

¹ *H. Bretschneider* und *A. Campidell*, 5. Mitt., Mh. Chem. **89**, 346 (1958).

² Mh. Chem. **87**, 136 (1956); USP 2 703 800 vom 3. III. 1955.

³ *E. Semenitz*, Z. Immunitätsforsch. **1954**, 386.

⁴ *B. Fust*, *E. Böhni* und Arbeiten anderer in „Antibiot. Medicine and Clinical Therapy“ VI, Suppl. 1 pg. 3—63 (1959).

⁵ *R. J. Schnitzer*, *W. F. Lorenzo* und Arbeiten anderer, l. c. Fußnote 4.

In dieser und einer Reihe folgender Arbeiten (vgl. zusammenfassende Kurzmittteilung⁶) sei über verschiedene Zugangswege zu (V) und zahlreicher ihm verwandter Verbindungen berichtet. Nach der Beschreibung einer neuen Gewinnung für (V) (Versuchsreihe 1) sei hier über die Darstellung des verwandten 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4,5-dimethylpyrimidins (IX) (Versuchsreihe 2) berichtet.

Versuchsreihe 1

6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxypyrimidin (V)

Synthese ausgehend vom 6-Amino-2,4-dihydroxypyrimidin (I).

Die prinzipielle Möglichkeit, (III) über das nach Büttner⁷ durch Amino-lyse des 2,4,6-Trichlorpyrimidins in schlechter Ausbeute erhältliche 6-Amino-2,4-dichlorpyrimidin (II) zugänglich zu machen, war im Zuge eines Konstitutionsbeweises für (V) schon dargetan worden².

Im Gegensatz zum leicht mit POCl₃ allein erfolgenden Ersatz der 2(HO)-Gruppen durch (Cl)-Gruppen im 2-Amino-4,6-dihydroxypyrimidin⁷, gelingt derselbe Umsatz im 6-Amino-2,4-dihydroxypyrimidin nicht glatt mit POCl₃ allein, sondern erfordert den Zusatz des erstmals von Kenner et al.⁸ vorgeschlagenen Dimethylanilins.

Wie ein Vergleich der Ausbeuten lehrt, wurde nicht berechtigterweise von Smith und Christensen bei der Gewinnung von (II) das Diäthylanilin dem Dimethylanilin vorgezogen⁹. Obgleich eine Reinigung des rohen 6-Amino-2,4-dichlorpyrimidins (II), wie schon von Büttner⁷ bemerkt, durch Vakuumsublimation möglich ist, kann für die Überführung in das 6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidin (III) durch Na-Methylat auch der rohe Dichlorkörper eingesetzt werden; (III) ist zufolge wesentlich größerer Flüchtigkeit wesentlich bequemer durch Vakuumsublimation rein zu erhalten.

Zur Einführung des Sulfanylrestes wurde das 6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidin mit Carbäthoxyaminobenzolsulfonsäurechlorid-Pyridin umgesetzt. (Bemerkenswerterweise enthielt im Gegensatz zu einem anderweitig erhaltenen N-Acetaminobenzolsulfonsäurederivat die Carbäthoxyverbindung trotz Verwendung reiner Reagenzien eine Verunreinigung, die sich in alkalischen Lösungen durch Gelb-, in sauren Lösungen durch

⁶ Kurzmitt. von H. Bretschneider, W. Klötzer, G. Spitteller und J. Dehler, Mh. Chem. **92**, 75 (1961). Teile dieser Arbeiten sind Gegenstand von Patentanmeldungen.

⁷ E. Büttner, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2228 (1903).

⁸ G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd und A. Topham, J. Chem. Soc. [London] **1943**, 574.

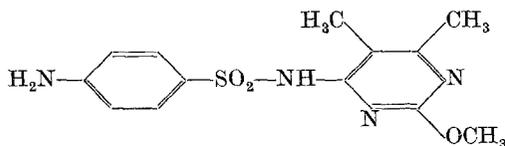
⁹ V. H. Smith und B. E. Christensen, J. Org. Chem. **20**, 829 (1955).

intensive Rotfärbung kundtut, deren Entfernung nach Abnahme der N_4 -Acylschutzgruppe aber leicht gelingt.)

Die in gelinder Wärme durch n NaOH-Behandlung erhaltene Lösung des freien (V) wird in überschüssige Mineralsäure eingetragen und mit Kohle behandelt. Aus dem Filtrat wird durch Abstumpfen reinstes (V) erhalten.

Versuchsreihe 2

6-Sulfanilamido-2-methoxy-4,5-dimethylpyrimidin (IX)



Zur Synthese des Aminopyrimidins wurde 2-Methylacetessigsäurenitril [2-Cyanbutanon-(3)] in den als Base isolierten Iminomethyläther (VI) übergeführt. Die Ausbeute bei der Kondensation des rohen Iminoäthers mit O-Methylisoharnstoffchlorid zum Pyrimidin (VII) (in Gegenwart äquivalenter Mengen methanolischen Methylats) konnte durch Anwendung von 2 Mol Isoharnstoffchlorid (statt berechnet 1 Mol) von 33% auf 80% d. Th. an 2-Methoxy-6-amino-4,5-dimethylpyrimidin (VII) gesteigert werden. Es ist anzunehmen, daß bei Anwendung von 2 Mol die Eigenzersetzung der O-Methylharnstoffbase nicht mehr ins Gewicht fällt.

Im Gegensatz zum vorerwähnten 6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidin setzt das 6-Amino-2-methoxy-4,5-dimethylpyrimidin (VII) seiner Acylierung mit Sulfochloriden großen Widerstand entgegen. Stets wurde das Aminopyrimidin regeneriert.

Als einziger brauchbarer Weg erwies sich eine Modifikation des von Loop¹⁰ für schwer verlaufende Kupplungen von Aminopyrimidinen angegebenen Verfahrens, wobei mit Trimethylamin als HCl-bindendem Mittel in siedendem Toluol-Benzolgemisch die Kupplung mit N-Carbäthoxysulfanilsäurechlorid zu einer Disulfonylverbindung (VIII) vollzogen wurde, die in 35% Ausbeute anfiel.

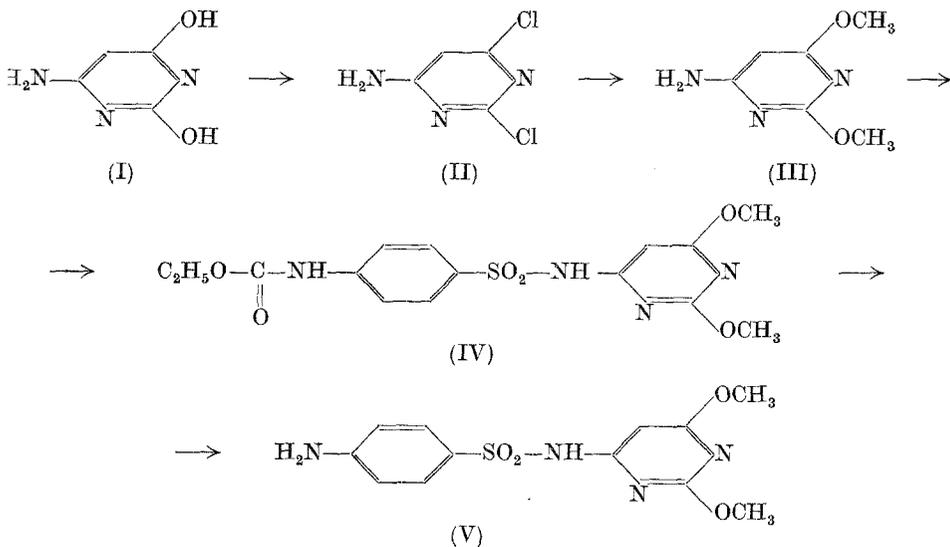
Die einstufig vorgenommene Spaltung der Disulfonyl- zur Mono-sulfonylverbindung und Verseifung der Carbäthoxyschutzgruppe mit alkoholischer Natronlauge führt zum gesuchten neuen Sulfonamid (IX).

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

¹⁰ W. Loop und E. Lührs, Ann. Chem. 580, 225 (1953).

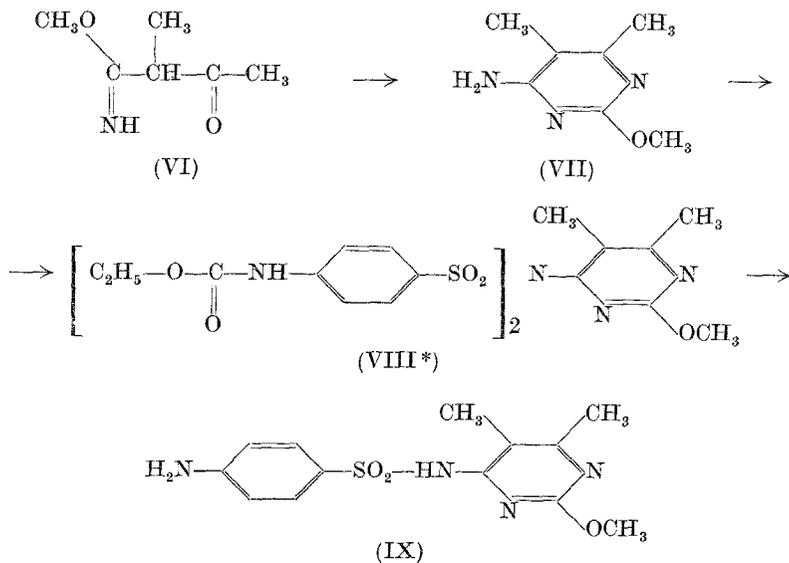
Formelübersicht

(Versuchsreihe 1)



Formelübersicht

(Versuchsreihe 2)



* Diese Struktur wurde auf Grund eines Analogieschlusses angenommen; vgl. W. Loop und E. Lührs¹⁰.

Experimenteller Teil

Versuchsreihe 1

6-Amino-2,4-dichlorpyrimidin (II)

3,0 g 6-Amino-2,4-dihydroxypyrimidin (I)¹¹, mit 1 ml Dimethylanilin angefeuchtet, werden mit 20 ml POCl₃ im Bade von 125—135° unter Rückflußkühlung, Feuchtigkeitsausschluß und gelegentlichem Umschwenken erhitzt. Nach 3—4 Stdn. resultiert eine klare, rotbraune Lösung, welche nach weiterem 5stdg. Erhitzen nur mehr eine sehr schwache HCl-Entwicklung zeigt. Das überschüssige POCl₃ wird im Vak. von ca. 15 Torr, letzte Reste schließlich im Bad von 100° weitgehend entfernt. Der glasartig erstarrte Eindampferest wird mit ca. 30 ml Wasser überschichtet und durch Turbinieren dieser Schicht die allmähliche Lösung bei einer 30° nicht übersteigenden Temp. vollzogen. (Dauer ca. 1 Stde., wird mehr Wasser oder höhere Temp. zur Lösung benützt, so fällt aus der Lösung neben Harz anscheinend auch Reaktionsprodukt aus.)

Nach ca. 4stdg. Stehen bei 20° wird von etwas Harz filtriert und das Filtrat unter Kühlung mit konz. NH₃ abgestumpft (ca. pH 4.) Es hat den Anschein, als ob sich durch Einstellung eines pH von über 4 wohl die Ausbeute verbessern ließe, jedoch auf Kosten der Reinheit des Produktes. Die schwach saure, etwas trübe Lösung wird unter gleichzeitiger Verjagung des in Freiheit gesetzten Dimethylanilins zum Sieden erhitzt, wobei sich in der Hitze das Reaktionsprodukt in Form schwerer, gelblicher Kristalle abscheidet. Man setzt infolge des starken Stoßens, zweckmäßig nach Abtrennung der Hauptmenge der Kristallisation, die Abscheidung durch Erhitzen und Konzentrieren des Filtrates fort, bis keine weitere Abscheidung mehr erfolgt. 2,47 g (63,5% d. Th.) an rohem 6-Amino-2,4-dichlorpyrimidin (II) vom Zersp. ca. 265° werden erhalten. Die Mischschmelzungsprobe mit einem nach Büttner⁷ dargestellten Produkt ergab Identität. Die weitgehende Reinheit des Produkts wird durch die in guter Ausbeute durchführbare Überführung in das Dimethoxyderivat dargetan, so daß sich die an sich mögliche, aber erst bei ca. 200° vollziehbare Vakuumsublimation der Verbindung erübrigt.

6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidin (III)

6,27 g rohes 6-Amino-2,4-dichlorpyrimidin (II), mit einer Auflösung von 2,3 g Na-Metall (ca. 25% Überschuß) in 50 ml absol. Methanol versetzt, werden im Druckgefäß 12 Stdn. auf eine Badtemp. von 120—125° erhitzt. Man konzentriert im Vak., versetzt mit Wasser und erschöpft mit heißem Benzol (gesamt ca. 200 ml). 5,05 g Kristalle, fast weißes Rohprodukt, werden erhalten. Zur Reinigung wird im Vak. (0,5 Torr) bei einer Badtemp. von 120 bis 130° sublimiert, wobei das praktisch reine 6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidin (III) in einer Ausbeute von ca. 81% d. Th. anfällt (Schmp. 145—150°). Zur Analyse wurde ein aus absol. Äther erhaltenes Kristallisat resublimiert.



Die Verbindung ist leicht löslich in verd. Säuren, niederen Alkoholen und ziemlich löslich in heißem Wasser (umkristallisierbar), mäßig in CH₂Cl₂, C₆H₆, Essigester, und ziemlich schwer in Äther.

¹¹ M. Conrad, Ann. Chem. **340**, 312 (1905).

6. (*p*-Carbäthoxyamino)-benzolsulfonamido-2,4-dimethoxypyrimidin (IV)

Die warm bereitete und wieder abgekühlte Lösung von 4,65 g sublimiertem 6-Amino-2,4-dimethoxypyrimidin (III) in 15 ml reinstem Pyridin (Merck) wird mit 8,30 g (5% Überschuß) reinem, aus Benzol umgelösten 4-(Carbäthoxyamino)-benzolsulfochlorid versetzt (Gelbfärbung unter schwacher Erwärmung), 25 Min. bei 20° und 1 Stde. auf 60° (Badtemp.) gehalten und das Pyridin im Vak. entfernt. Der amorphe Rückstand wird mit einer Lösung von 7 g Na₂CO₃ in 70 ml Wasser bis zur fast vollständigen Lösung (ca. 1 Stde.) digeriert und filtriert (von 0,15 g unbekannter Substanz). Das Filtrat wird mit ca. 20 ml 30proz. Essigsäure gefällt. Digerieren der Fällung bei 40° (Badtemp.) vergrößert den aus der zunächst amorphen Abscheidung gebildeten, feinst kristallinen Niederschlag. Erhalten werden 10,1 g (88% d. Th.) an (IV) vom Schmp. 192—196°. Da die nachfolgende Hydrolyse ein gut identifizierbares Produkt ergab, wurde auf eine Analyse verzichtet.

6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxypyrimidin (V)

10,1 g (IV) werden mit 92 ml n NaOH 1 Stde. auf eine Innentemp. von 88—90° erhitzt (Gelbfärbung). Die klare, abgekühlte Lösung wird unter Kühlung in überschüss. HCl [50 ml konz. HCl in 70 ml Wasser; 1 g (V) braucht, um in Lösung gehalten zu werden, ca. 5 ml an konz. HCl, die weitgehend verdünnt werden kann], eingetragen. Es entsteht eine rötliche, gelbgrün fluoreszierende Lösung, die auf ca. 35° erwärmt und mit Kohle (ca. 1,0 g) digeriert wird. Im farblosen Filtrat scheidet sich nach Neutralisation mit NH₃ unter Kühlung sofort das kristalline (V) in rein weißer Form vom korrekten Schmp. 201—203° ab. Es werden so 7,3 g (89% d. Th.) an (V) erhalten. Die Mischschmelzpunktsprobe mit einem Präparat anderer Herkunft² ergab Identität.

Versuchsreihe 2

2-Methylacetoacetiminomethyläther (VI)

In eine Mischung von 20 g 2-Methylacetessigsäurenitril und 8 ml absol. Methanol werden bei —5° 7,2 g HCl-Gas eingeleitet. Der Ansatz wird unter Feuchtigkeitsausschluß 14 Stdn. bei 0° aufbewahrt. Der völlig erstarrte Kolbeninhalt wird in 50 ml Eiswasser gelöst und unter guter Kühlung mit einer eiskalten konz. Lösung von 20 g K₂CO₃ versetzt, wobei der freie Iminoäther in kristallisierter Form ausfällt. Ausb. 15,0 g. Die Verbindung ist aus Wasser umkristallisierbar.

Zum nachfolgenden Ringschluß wurde das Rohprodukt verwendet.

2-Methoxy-6-amino-4,5-dimethylpyrimidin (VII)

8,8 g O-Methylisoharnstoffhydrochlorid (0,08 Mol) werden zu einer eiskalten Lösung von 1,84 g Na (0,08 g-Atome) in 40 ml absol. Methanol gegeben. Darauf wird sofort mit 5,2 g rohem Iminoäther (VI) (0,04 Mol) versetzt, gut durchgeschüttelt und 48 Stdn. bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Nach dieser Zeit wird der Methylalkohol im Vak. abdestilliert und der Rückstand in überschüss. 2 n HCl gelöst. Die klare Lösung wird mit konz. K₂CO₃-Lösung alkalisiert und 1 Stde. bei 0° aufbewahrt. Man erhält so 4,9 g (80% d. Th.) VII vom Schmp. 175—180°. (Bei Anwendung molarer Mengen Isoharnstoffhydrochlorid beträgt die Ausbeute 33%.)

Durch Umlösen aus Wasser steigt der Schmp. auf 180—181°.

C₇H₁₁N₃O (153,18) Ber.: C 54,88, H 7,24, N 27,43, CH₃O 20,26.
Gef.: C 54,85, H 7,21, N 27,37, CH₃O 20,26.

6-Bis-(p-N-Carbäthoxysulfanyl)-amino-2-methoxy-4,5-dimethylpyrimidin (VIII)

Zu einer sied. Lösung von 14 g Pyrimidin (VII) und 52 g Carbäthoxysulfanilsäurechlorid in 150 ml Toluol wird eine Lösung von 12 g $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ in 60 ml Benzol innerhalb 20 Min. zugetropft. [Rundkolben mit Anschützaufsatz, Tropftrichter mit $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ -Lösung wärmeisoliert, $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ -Lösung muß direkt in die Toluollösung eintropfen].

Nach Zugabe der halben Trimethylaminmenge tritt im Reaktionsgefäß Schichtentrennung auf. Nach beendeter Zugabe wird noch 10 Min. unter Rückfluß gekocht und darauf das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert.

Der Rückstand wird in 120 ml Alkohol heiß gelöst und die Lösung kaltgestellt. Man erhält so 20 g Disulfonylverbindung (VIII) vom Schmp. 220° (35% d. Th.). Aus der alkohol. Mutterlauge lassen sich noch 3,2 g (VII) als Hydrochlorid mit Äther fällen. (23% d. Th. Regenerat.)

Durch nochmaliges Umlösen aus 96proz. Alkohol steigt der Schmp. von (VIII) auf 224°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (625,65). Ber. C 48,00, H 4,99, N 11,20, S 10,01.
Gef. C 48,08, H 4,81, N 10,19, S 9,96.

6-Sulfanilamido-2-methoxy-4,5-dimethylpyrimidin (IX)

20,0 g der Disulfonylverbindung (VIII) werden mit 80 ml 2 n NaOH und 20 ml Alkohol 90 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei fast alles in Lösung geht. Nach dem Erkalten wird filtriert und das Filtrat mit Essigsäure neutralisiert. Man erhält so 10,0 g rohes (IX) vom Schmp. 180—195°.

Zur Reinigung wird in Soda gelöst und die filtrierte Lösung mit CO_2 neutralisiert. 8,5 g, Schmp. 194—196°. Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser umgelöst. Schmp. 194—196°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (326,36). Ber. C 45,34, H 5,86, N 16,27, S 9,32, CH_3O 9,01.
Gef. C 45,38, H 6,04, N 16,21, S 9,44, CH_3O 8,86.