

## Neue Sulfonamide, 11. Mitt.<sup>1</sup>:

### Über 4-Sulfanilamido-2-alkoxy-pyrimidine

Von

W. Klötzer und J. Schantl

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der  
Universität Innsbruck

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 14. September 1963)

Es wird die Darstellung von 4-Sulfanilamido-2-methoxy-pyrimidin und 4-Sulfanilamido-2-äthoxy-pyrimidin beschrieben. Bei den in der Literatur bisher unter diesen Strukturformeln angeführten Verbindungen handelt es sich bei der ersten um durch Ätherspaltung entstandenes 4-Sulfanilamido-2-hydroxypyrimidin, bei der zweiten um das isomere 2-Sulfanilamido-4-äthoxy-pyrimidin.

#### 4-Sulfanilamido-2-methoxy-pyrimidin

Für vergleichende Untersuchungen sollte das bereits beschriebene 4-Sulfanilamido-2-methoxy-pyrimidin (Schmp. 262—265° Zers.)<sup>2, 3</sup> hergestellt werden. Das dazu benötigte 4-Amino-2-methoxy-pyrimidin (I)<sup>4, 5</sup> wurde auf einem erneut verbesserten Weg erhalten (Vers. 1). Seine Struktur wurde durch Überführung in 4-Amino-2-hydroxypyrimidin (V) (Cytosin)<sup>6</sup> sichergestellt (Vers. 2). Durch Kupplung von (I) nach Literaturangaben<sup>2, 3</sup> mit p-Nitrobenzolsulfochlorid und nachfolgende Reduktion erhielt man eine Verbindung, die nicht das gesuchte 4-Sulfanilamido-2-methoxy-pyrimidin sein konnte. Die Analyse der funktionellen Gruppen ergab nämlich, daß es sich bei der literaturbeschriebenen Verbindung

<sup>1</sup> W. Klötzer, 10. Mitt., Mh. Chem. **93**, 1055 (1962).

<sup>2</sup> H. J. Backer und A. B. Grevenstuck, Rec. trav. chim. Pays-bas **64**, 115, (1945).

<sup>3</sup> P. S. Winnik und R. O. Roblin, Chem. Abstr. **39**, 1422<sup>g</sup> (1945); **42**, 2282 e (1948); U. S. Pat. 2430439.

<sup>4</sup> G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **52**, 1152 (1930).

<sup>5</sup> G. Spittler und H. Bretschneider, Mh. Chem. **92**, 183 (1961).

<sup>6</sup> V. Prey, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1219 (1941); **75**, 445, 537 (1942).

(vom Zersp. 262—265°; hier gefunden: Zersp. 272—274°) um ein methoxylfreies Sulfonamid handelt. Weiters ergab die Analyse, daß es sich nicht um ein isomeres, evtl. durch Methylwanderung entstandenes Sulfonamid handeln konnte, sondern daß ein Sulfanilylderivat des Cytosins vorliegen müßte.

Zur Erhärtung dieser Befunde wurden die nach den beiden Literaturangaben<sup>2, 3</sup> erhaltenen Produkte mit dem durch Umsetzung von N-Carbäthoxyaminobenzolsulfochlorid mit 4-Amino-2-hydroxypyrimidin (Cytosin) (V) (Vers. 3) und nachfolgende Hydrolyse erhaltenen reinsten 4-Sulfanil-

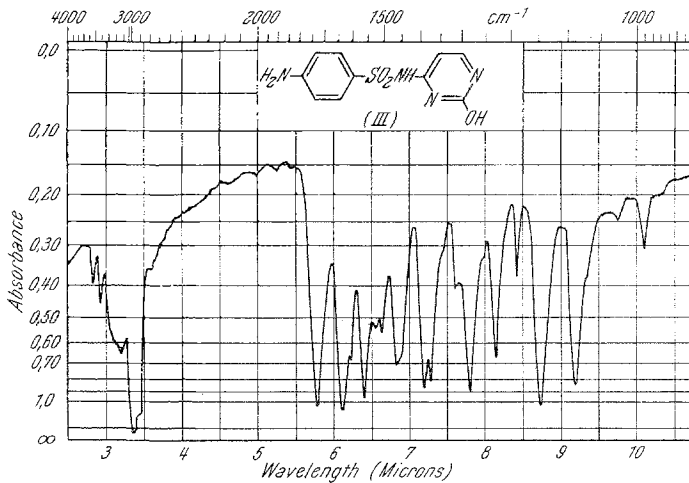


Abb. 1. 4-Sulfanilamido-2-hydroxy-pyrimidin (III) nach Ref. 2, 3

amido-2-hydroxypyrimidin (II) (Zersp. 277—280°) (Vers. 4) verglichen. Mischschmelzpunktsprobe, Papierchromatogramm und IR-Spektrum (vgl. Abb. 1, 2) ergaben völlige Identität der beschriebenen Verbindungen<sup>2, 3</sup> mit dem von uns erhaltenen II.

II wurde außerdem noch durch Kupplung von 4-Amino-2-methoxypyrimidin mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid in Pyridin unter verschiedenen Bedingungen erhalten (Vers. 5). Weiters konnte das im folgenden beschriebene authentische 4-Sulfanilamido-2-methoxypyrimidin (IV) durch Behandlung mit Pyridin—HCl (Vers. 9) oder Jodwasserstoffsäure (Vers. 9a) in 4-Sulfanilamido-2-hydroxypyrimidin (II) übergeführt werden.

Aus diesen Ergebnissen wird ersichtlich, daß die Labilität der 2-Methoxygruppe des 4-Amino-2-methoxypyrimidins und seiner Sulfonylierungsprodukte gegenüber Pyridin/HCl eine Acylierung in Pyridin nicht erlaubt.

Zur Synthese von 4-Sulfanilamido-2-methoxypyrimidin (IV) wurde I im System Trimethylamin—Benzol—Methylenchlorid<sup>7</sup> mit p-Acetamino-

<sup>7</sup> W. Loop und E. Lührs, Ann. Chem. 580, 225 (1953).

benzolsulfochlorid umgesetzt. Die Erwartung, daß durch Einsatz der stärkeren Base die Ätherspaltung zurückgedrängt werden könnte, bestätigte sich.

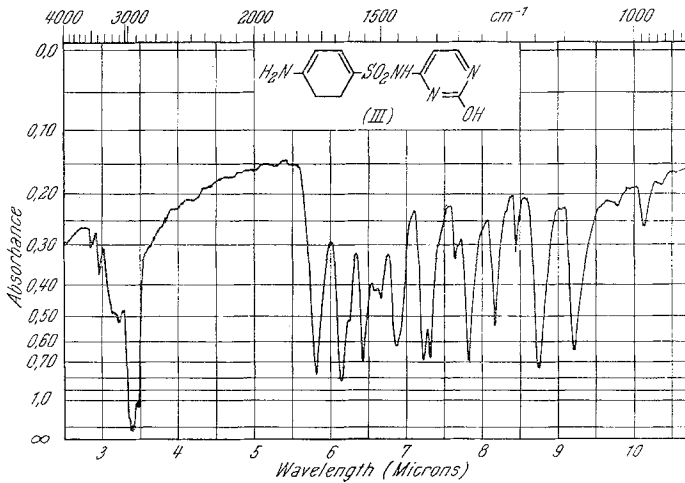


Abb. 2. 4-Sulfanilamido-2-hydroxy-pyrimidin (III) aus Vers. 4

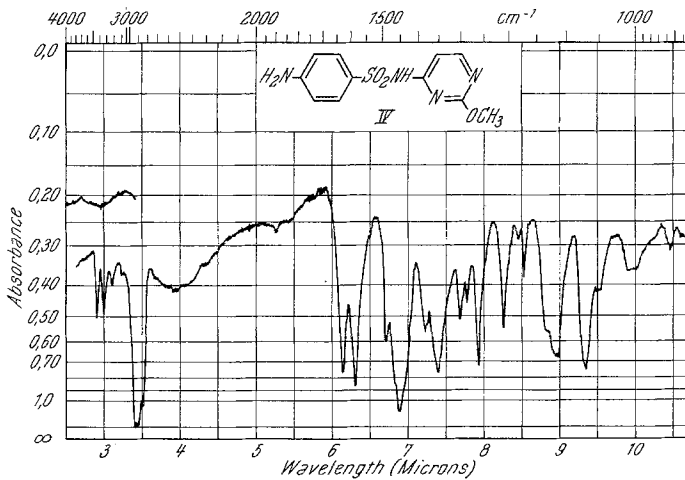


Abb. 3. 4-Sulfanilamido-2-methoxy-pyrimidin (IV) aus Vers. 7

Man erhielt hierbei in wenig befriedigender Ausbeute das 4-(p-Acetaminobenzolsulfonyl)-2-methoxypyrimidin (III) (Vers. 6), das nach der alkalischen Hydrolyse das gesuchte IV ergab (Vers. 7) (IR-Spektrum von IV: s. Abb. 3). In einem zweiten Ansatz konnte auch hier neben IV das durch Ätherspaltung entstandene II erhalten werden (Vers. 8).

Das in der Literatur angegebene 4-Sulfanilamido-2-methoxyypyrimidin vom Schmp. 262—265° (u. Zers.) ist zu streichen. Dieser Schmelzpunkt entspricht dem 4-Sulfanilamido-2-hydroxyypyrimidin. Das hier erstmals erhaltene 4-Sulfanilamido-2-methoxyypyrimidin hat einen Schmp. von 185—187° (u. Zers.).

Über einen weiteren Fall der Ätherspaltung, und zwar einer 4-Methoxygruppe, bei der Standardkupplung des 2-Amino-4-methoxy-5-chlorpyrimidins soll gesondert berichtet werden.

#### 4-Sulfanilamido-2-äthoxyypyrimidin

Durch die Ergebnisse bei der Darstellung von 4-Sulfanilamido-2-methoxyypyrimidin angeregt, wurde eine Synthese von 4-Sulfanilamido-2-äthoxyypyrimidin auf ähnlichem Weg versucht. Eine Verbindung dieser Zusammensetzung ist in der Literatur beschrieben<sup>8</sup> und fiel durch ihren relativ hohen Schmelzpunkt auf. Die Vermutung, daß hier erneut ein Fall einer Ätherspaltung vorliege, traf nicht zu, wohl aber stellte sich heraus, daß in Wirklichkeit die isomere 2-Sulfanilamido-4-äthoxyverbindung erhalten worden war.

Als Ausgangssubstanz für unsere Versuche diente — wie im Abschnitt zuvor — 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin, welches durch partielle Äthanolyse in 4-Amino-2-äthoxy-6-chlorpyrimidin (VII) übergeführt wurde (Vers. 10).

Aus VII wurde durch katalytische Dehalogenierung das 4-Amino-2-äthoxyypyrimidin (VIII) vom Schmp. 82—83° erhalten (Vers. 11). Für eine Verbindung dieser Struktur wird jedoch ein Schmp. von 151—152° angegeben<sup>8</sup>.

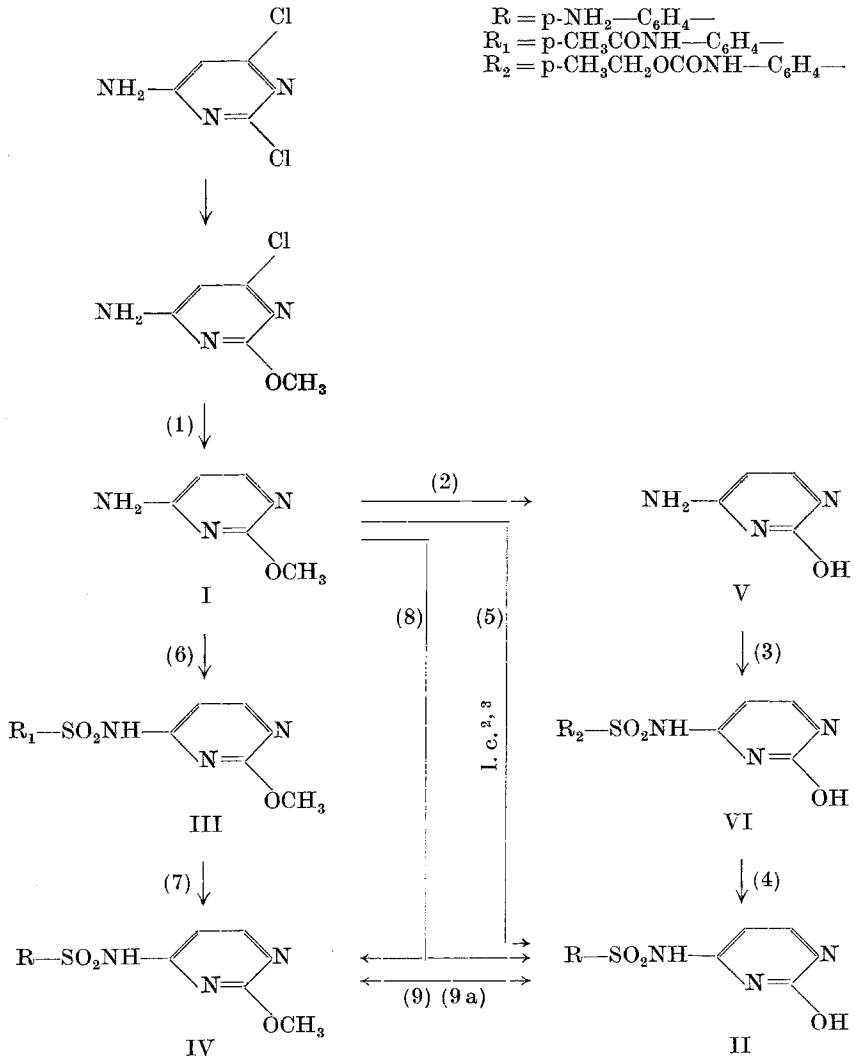
Zum Beweis der Richtigkeit der Struktur unserer Verbindung VIII (Schmp. 82—83°) wurde diese Verbindung entsprechend der Überführung von 4-Amino-2-methoxyypyrimidin (I) in 4-Amino-2-hydroxyypyrimidin (Cytosin) (V)<sup>4</sup> ebenfalls mit konz. Salzsäure in Cytosin (V) übergeführt (Vers. 12). Das auf diese Weise erhaltene Cytosin ist identisch mit einem Originalpräparat und nicht identisch mit dem isomeren 4-Amino-6-hydroxyypyrimidin; dieses hätte entstehen müssen, wenn in Vers. 10 in unvorhersehbarer Weise die Äthanolyse von 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin am 6-Chlor-Atom anstatt am 2-Chlor-Atom stattgefunden hätte. Damit ist die 2-Stellung der Äthoxygruppe in VIII eindeutig festgelegt.

Bei dem in der Literatur beschriebenen<sup>8</sup> Aminoäthoxyypyrimidin (Schmp. 151—152°) könnte es sich um das stellungsisomere 2-Amino-4-äthoxyypyrimidin handeln. Von einer Verbindung dieser Struktur wird nämlich ein Schmp. von 154—156° berichtet<sup>9</sup>.

<sup>8</sup> J. M. Sprague, L. W. Kissinger und R. M. Lincoln, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3028 (1941).

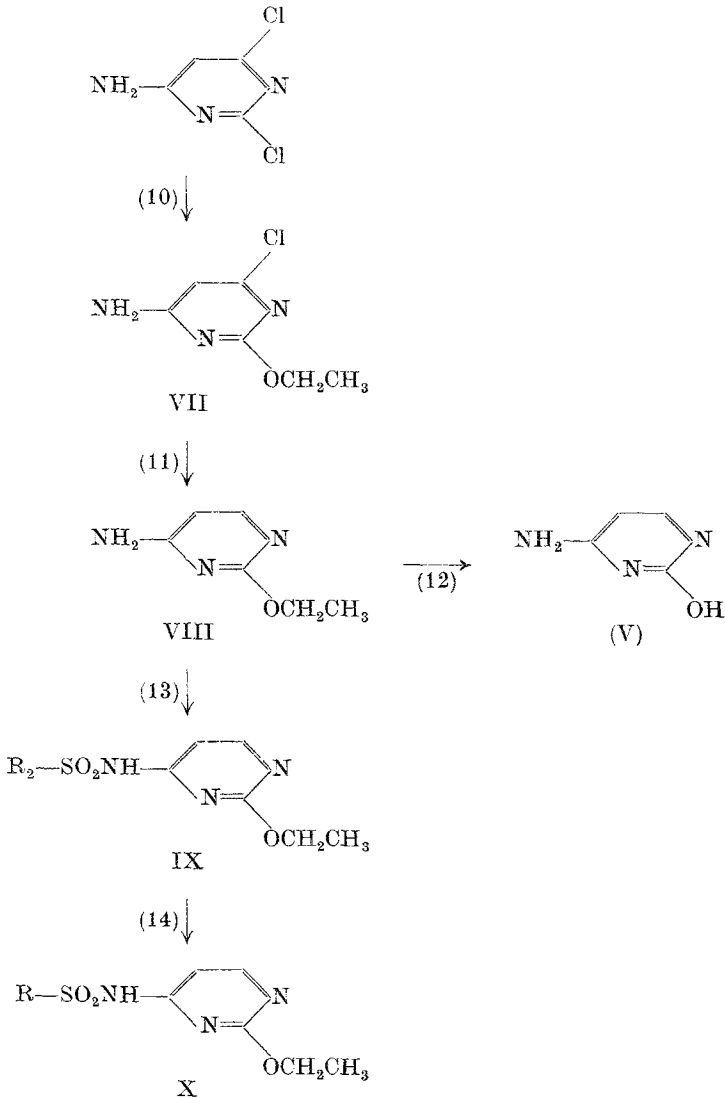
<sup>9</sup> R. O. Roblin, P. S. Winnek und J. P. English, J. Amer. chem. Soc. **64**, 567 (1942).

Zur Klärung der Verhältnisse wurde durch Überführung von 2-Amino-4-hydroxypyrimidin (Isocytosin) in 2-Amino-4-chlorpyrimidin<sup>10</sup> und dessen Äthanolyse das 2-Amino-4-äthoxypyrimidin vom Schmp. 151—154° dargestellt. Dieses gab mit 4-Amino-2-äthoxypyrimidin (VIII) (aus Vers. 11) eine deutliche Schmelzpunktsdepression. Die literaturbeschriebene<sup>8</sup> Verbindung vom Schmp. 151—152° ist daher sicher das mit dem 4-Amino-2-äthoxypyrimidin isomere 2-Amino-4-äthoxypyrimidin.



<sup>10</sup> R. O. Roblin, J. H. Williams, P. S. Winnek und J. P. English, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2002 (1940).

Unter Berücksichtigung der Erfahrung bei der Acylierung von 4-Amino-2-methoxyypyrimidin (I) unter Erhaltung der 2-Methoxygruppe wurde nun die Kupplung von 4-Amino-2-äthoxyypyrimidin (VIII) vor-



genommen. Als Kupplungskomponente wurde hier (ohne Vorhandensein zwingender Gründe) p-Carbäthoxyaminobenzolsulfochlorid, als HCl-bindendes Medium wieder Trimethylamin in Benzol gewählt. Man erhält so 4-(p-Carbäthoxyaminobenzolsulfonamido)-2-äthoxyypyrimidin (IX) (Vers.

13). Die alkalische Verseifung ergibt 4-Sulfanilamido-2-äthoxy-pyrimidin (X) vom Schmp. 186—189° (Vers. 14).

Der in der Literatur beschriebenen Verbindung<sup>8</sup> vom Schmp. 256 bis 257° mußte daher eine andere Konstitution zukommen.

Unter Annahme der bereits oben diskutierten Möglichkeit, in der Arbeit der erwähnten Autoren<sup>8</sup> könnte irrtümlich 2-Amino-4-äthoxy-pyrimidin statt 4-Amino-2-äthoxy-pyrimidin (VIII) eingesetzt worden sein, müßte dementsprechend auch 2-Sulfanilamido-4-äthoxy-pyrimidin erhalten worden sein. Tatsächlich wird in der Literatur<sup>9</sup> für ein 2-Sulfanilamido-4-äthoxy-pyrimidin ein Schmp. von 255—256° angegeben. Die auffallende Ähnlichkeit der Konstanten der beiden in der Literatur beschriebenen Aminoäthoxy-pyrimidine (4-Amino-2-äthoxy-pyrimidin<sup>9</sup> bzw. 2-Amino-4-äthoxy-pyrimidin<sup>8</sup>) und der entsprechenden Sulfonamide legt die Annahme nahe, daß in beiden Arbeitsgruppen *ident*e Verbindungen erhalten wurden. Daß es sich dabei in jedem Fall um das 2-Amino-4-äthoxy-pyrimidin und um das 2-Sulfanilamido-4-äthoxy-pyrimidin handeln muß, wird bewiesen durch die oben beschriebene Synthese des erstmals, und zwar auf eindeutigem Weg, erhaltenen 4-Amino-2-äthoxy-pyrimidins und dessen bewiesene *Nichtidentität* mit dem in der Literatur beschriebenen 2-Amino-4-äthoxy-pyrimidin, das wir zu Vergleichszwecken aus Isocytosin nach Angaben der Literatur<sup>10</sup> synthetisiert haben.

Das 4-Amino-2-äthoxy-pyrimidin vom Schmp. 151—152° bzw. das 4-Sulfanilamido-2-äthoxy-pyrimidin vom Schmp. 256—257° sind aus der Literatur zu streichen. Die wahren Konstanten dieser Verbindungen sind: Schmp. 82—83° bzw. Schmp. 186—189° (u. Zers.).

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider danken wir für wertvolle Anregungen und Diskussionen.

Der Firma Hoffmann-La Roche A.G., Basel/Schweiz, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit verbindlichst.

## Experimenteller Teil

### Versuch 1: 4-Amino-2-methoxy-pyrimidin (I)

In 200 ml absol. Methanol, worin 6,6 g NaOH (165 mMol) enthalten sind, werden 25,3 g 4-Amino-2-methoxy-6-chlorpyrimidin<sup>5</sup> (159 mMol) gelöst, 4 g 5% Pd—C-Katalysator (A. I. Vogel, Practic. Org. Chemistry, 950 [1959]) zugegeben und der Ansatz der Hydrierung unterworfen: Innerhalb von 4,5 Stdn. wurden 3800 ml H<sub>2</sub> aufgenommen (710 mm, 17°; ber. 4060 ml H<sub>2</sub>).

Nach Abfiltrieren des Katalysators wird dieser mit heißem Methanol gut gewaschen und die vereinigten Filtrate nach vorsichtiger Neutralisation mit konz. HCl—Methanol (1:1) mit weiteren 15,9 ml methanol. HCl gleicher Konzentration versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vak. abdestilliert und der farblose Rückstand in möglichst wenig H<sub>2</sub>O gelöst. Durch Alkalisieren mit konz. NaOH fällt I als farbloser, kristalliner Niederschlag aus. Das Reaktions-

produkt wird aus wenig H<sub>2</sub>O umkristallisiert: 12,4 g I, Schmp. 165—169°. Aus dem Eindampfreist beider Mutterlaugen erhält man nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O weitere 2,2 g I vom gleichen Schmp.<sup>4</sup>; Gesamtausbeute 14,6 g (74%).

*Versuch 2: 4-Amino-2-hydroxypyrimidin (Cytosin) (V) aus 4-Amino-2-methoxypyrimidin (I)*

0,5 g I werden mit 5 ml absol. Pyridin, dem zuvor 1 ml 20proz. äther. HCl vorsichtig zugegeben worden ist, versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wird das Lösungsmittel abgezogen.

Durch mehrmalige Extraktion des Rückstandes mit heißem Benzol wird etwas I zurückgewonnen. Der benzolunlösliche Rückstand wird aus wenig H<sub>2</sub>O umkristallisiert; nach weiterer Reinigung durch Lösen in heißem Äthanol und Ausfällen aus dieser Lösung mit Äther erhält man reines V, Zersp. 310°.

Das *Pikrolonat* von V, welches bei 272—275° unter Zers. schmilzt, ist identisch mit einem Cytosinpikrolonat anderer Herkunft<sup>11</sup>.

*Versuch 3: 4-p-Carbäthoxyaminobenzolsulfonamido-2-hydroxy-pyrimidin (VI)*

0,5 g Cytosin (V) (4,5 mMol) und 1,2 g p-Carbäthoxyaminobenzolsulfonchlorid (1 Äquiv.) werden in 4 ml absol. Pyridin 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abziehen des Pyridins im Vak. und Anreiben mit H<sub>2</sub>O werden 0,85 g eines kristallinen Produktes erhalten. Der Großteil davon erweist sich als sodalöslich und wird nach Abfiltrieren von soda-unlöslichen Anteilen durch Zugabe von Eisessig wieder ausgefällt: 0,7 g VI (46%). Nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O—Äthanol (5:3) hat VI einen Zersp. von 264—265°.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (338,33). Ber. N 16,56. Gef. N 16,42.

*Versuch 4: 4-Sulfanilamido-2-hydroxypyrimidin (II)*

0,7 g VI werden mit 21 ml 0,5 n NaOH (5 Äquiv.) 75 Min. auf dem Wasserbad hydrolysiert. Nach dem Abkühlen wird filtriert und in die Lösung CO<sub>2</sub> eingeleitet. Es fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O—Äthanol (5:3) einen Zersp. von 277—280° aufweist: 350 mg (II) (63%).

*Versuch 5: Kupplung von I mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid in Pyridin: 4-Sulfanilamido-2-hydroxypyrimidin (II)*

1,25 g I (10 mMol) werden mit 5 ml absol. Pyridin und 2,45 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid (11 mMol) versetzt. Unter leicht exothermer Reaktion tritt Lösung ein. Das Reaktionsgemisch bleibt 44 Stdn. bei 15—20° stehen und wird dann unter vermindertem Druck und Erwärmen auf dem Wasserbad vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand, ein Schaumharz, wird mit 50 ml H<sub>2</sub>O angerieben, wobei er filtrierbar wird: Man erhält so 2,79 g Kupplungsprodukt. Davon werden 2 g ohne weitere Reinigung zur Verseifung mit 20 ml n NaOH versetzt. Erst durch Erwärmen auf dem Wasserbad tritt Lösung ein. Nach 90 Min. wird abgekühlt und filtriert. Durch Neutralisation mit 2 n HCl tritt zunächst Fällung des Verseifungsproduktes ein, durch Zugabe eines Überschusses an HCl (pH kleiner als 3) tritt wieder Lösung ein. Von ungelösten Verunreinigungen wird abfiltriert und im Filtrat durch Puffern mit Ammoniumacetat in minimaler Ausbeute ein Produkt zur Kristallisation gebracht, welches zwischen 254—260° schmilzt.

<sup>11</sup> H. L. Wheeler und G. S. Jamieson, Chem. Zbl. 1908, I, 1467.



Die Analyse dieser ungereinigten Substanz ergab einen Methoxygehalt von 0,4%. Dieses Produkt ist auf Grund vergleichender Untersuchungen mit 4-Sulfanilamido-2-hydroxypyrimidin (II) aus Versuch 4 als verunreinigtes II zu bezeichnen.

Kupplung von I mit der doppelten Menge (2,2 Äquiv.) p-Acetaminobenzolsulfochlorid oder bei höherer Temperatur (80—90°) erbrachte gleiche Ergebnisse; als Endprodukt wird immer II in wechselnder Ausbeute und Reinheit erhalten.

*Versuch 6: Kupplung von I mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid in Gegenwart von Trimethylamin: 4-p-Acetaminobenzolsulfonamido-2-methoxyypyrimidin (III)*

Unter H<sub>2</sub>O-Ausschluß werden 2,5 g I (20 mMol), 9,3 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid (40 mMol) und 18 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu einem Brei verrührt. Nun werden unter Rühren 2,65 g Trimethylamin (45 mMol) in Form einer 20 proz. benzol. Lösung unter Außenkühlung zugetropft; die dabei entstehende klare Lösung bleibt über Nacht bei 15—20° stehen. Darauf werden die Lösungsmittel im Vak. abdestilliert; das verbliebene schaumige Harz wird mit 50 ml H<sub>2</sub>O angerührt, bis das Produkt kristallin geworden ist; dann wird abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird mehrmals mit 5proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gut digeriert und von unlöslichen Anteilen getrennt. Im Filtrat wird durch Ansäuern mit 5 n HCl (pH = 3) das sodalösliche 4-p-Acetaminobenzolsulfonamido-2-methoxyypyrimidin III wieder ausgefällt.

Nach Umkristallisation aus 50proz. Äthanol werden 2,8 g III (43%) erhalten; Schmp. 228—231°.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (322,33). Ber. N 17,38, OCH<sub>3</sub> 9,63. Gef. N 16,72, OCH<sub>3</sub> 9,15.

*Versuch 7: 4-Sulfanilamido-2-methoxyypyrimidin (IV)*

550 mg III werden mit 3 ml n NaOH 90 Min. auf dem Wasserbad hydrolysiert. Nach Abkühlen und Ansäuern mit Essigsäure kristallisieren 340 mg rohes IV (71%); Schmp. 181—185°.

IV ist löslich in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, aber nicht in NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Aus einer sodaalkalischen Lösung von IV wird dieses erst durch längeres Einleiten von CO<sub>2</sub> gefällt.

In 2 n HCl ist IV leicht löslich; eine salzsaure Lösung bildet nach Diazotierung mit β-Naphthol einen roten Farbstoff.

Zur Analyse wurde zweimal aus H<sub>2</sub>O, welches 5% Äthanol enthält, umkristallisiert: Schmp. 185—187° (unter Zers.).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (280,29). Ber. C 47,13, H 4,32, N 19,99, S 11,44, OCH<sub>3</sub> 11,07. Gef. C 47,58, H 4,29, N 19,78, S 11,36, OCH<sub>3</sub> 11,07.

*Versuch 8: 4-Sulfanilamido-2-hydroxypyrimidin (II) neben 4-Sulfanilamido-2-methoxyypyrimidin (IV)*

12,5 g I (0,1 Mol) und 28 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid (1,2 Äquiv.) werden unter H<sub>2</sub>O-Ausschluß mit 85 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu einem Brei angerührt. Hierauf wird unter heftigem Rühren eine Lösung von 13,2 g Trimethylamin in 65 ml Benzol bei 10—15° zugetropft. Nach 8stdg. Rühren bleibt der Ansatz über Nacht stehen. Darauf werden nach Zugabe von 10 ml H<sub>2</sub>O die Lösungsmittel bei 20° unter vermindertem Druck abgezogen, der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt und zur Kristallisation gebracht. Das Kristallisat wird abfiltriert

und mit  $H_2O$  gewaschen. Im trimethylaminalkalischen Filtrat erhält man beim Ansäuern mit Eisessig einen farblosen kristallinen Niederschlag, der mit dem zuerst angefallenen Kristallinat vereinigt wird.

Das rohe Kupplungsprodukt wird mit der 10fachen Menge  $n$  NaOH (großer Überschuß) auf dem Wasserbad während 2 Stdn. verseift, wobei vollständige Lösung eintritt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf etwa  $20^\circ$  wird von geringen Verunreinigungen abfiltriert und die alkalische Lösung durch Einleiten von  $CO_2$  (über Nacht) neutralisiert. Dabei kristallisiert ein Produkt aus, welches abfiltriert und zweimal aus  $H_2O$ —Äthanol (5:3) umkristallisiert wird: 2 g; Schmp.  $264$ — $266^\circ$ . Diese Verbindung ist auf Grund der Analyse 4-Sulfanilamido-2-hydroxypyrimidin II und erweist sich als identisch mit den Endprodukten II aus den Versuchen 4 und 5.

$C_{10}H_{10}N_4O_3S$  (266,28). Ber. C 45,11, H 3,78, N 21,04, S 12,04,  $OCH_3$  0,00.  
Gef. C 45,37, H 3,78, N 20,43, S 12,48,  $OCH_3$  0,00.

Im bicarbonatalkalischen Filtrat wird durch Ansäuern mit Eisessig ein farbloser, kristalliner Niederschlag erhalten. Dieser wird abfiltriert und aus der etwa 100fachen Gewichtsmenge  $H_2O$  (mit ca. 5% Äthanol) umkristallisiert: 11,5 g IV (41%); Schmp.  $185$ — $187^\circ$ . (Die Identität mit IV aus Vers. 7 ist durch Mischschmelzpunkt, Papierchromatogramm und IR-Spektrum sichergestellt.)

Bei höheren Reaktionstemperaturen wächst der Anteil des unerwünschten II an der Gesamtausbeute. Größere Beimengungen von II lassen sich nicht vollständig von dem angestrebten IV abtrennen, da die Trennung beider auf Grund einer Fällung mit  $CO_2$  aus einer alkalischen Lösung nicht so sehr auf Aciditätsunterschieden beider Substanzen, sondern auf unterschiedlicher Kristallisationsneigung beruht. Aus einer sodaalkalischen Lösung von IV wird dieses nämlich ebenfalls durch Einleiten von  $CO_2$  gefällt.

#### Versuch 9: Abspaltung der 2-Methoxygruppe in IV mit Pyridin · HCl

0,5 g IV werden mit 5 ml absol. Pyridin und 0,5 ml 20proz. äther. HCl 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mit 10 ml  $H_2O$  zur Kristallisation gebracht: 450 mg Rohprodukt; dieses wird in gesätt.  $Na_2CO_3$ -Lösung gelöst und durch Einleiten von  $CO_2$  wieder gefällt. Mitausgeschiedenes  $NaHCO_3$  wird durch Behandlung mit Essigsäure gelöst. Der Rückstand schmilzt bei  $266^\circ$  und ist identisch mit II aus Versuch 4, 5 und 8.

Die Zersetzungspunkte des schwierig zu reinigenden II variieren je nach Darstellungsart in den Grenzen zwischen  $254$  und  $280^\circ$ , geben aber untereinander keine Depression. Die IR-Spektren und  $R_F$ -Werte sind völlig identisch.

#### Versuch 9 a: Abspaltung der 2-Methoxygruppe in IV mit HJ

0,5 g IV werden mit 3 ml HJ ( $d = 1,70$ ; 57proz.) versetzt, über Nacht stehengelassen und dann kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit einer Lösung von 2 g  $Na_2CO_3$  in 10 ml  $H_2O$  alkalisiert, die Lösung filtriert, mit etwas  $Na_2SO_3$  entfärbt und  $CO_2$  eingeleitet. Der Niederschlag wird aus  $H_2O$ —Äthanol (5:3) umkristallisiert: Zersp.  $273$ — $275^\circ$ . Dieses Produkt ist identisch mit II.

#### Versuch 10: 4-Amino-2-äthoxy-6-chlorpyrimidin (VII)

41 g 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin (0,25 Mol) werden mit 30 ml absol. Äthanol zu einem Brei verrührt. Dazu werden 100 ml einer Natriumäthylatlösung, welche 6,3 g Na (0,275 gAtom) enthält, unter Rühren rasch zuge-

tropft. Das Reaktionsgemisch wird hierauf 75 Min. auf dem Wasserbad bei 50° gerührt und anschließend bei 40° im Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit 60—80 ml H<sub>2</sub>O versetzt, zur Kristallisation gebracht und abgenutscht. Dieses Rohprodukt wird unter Zusatz von Tierkohle aus 630 ml H<sub>2</sub>O—Äthanol (5:2) umkristallisiert: Es werden 35 g VII (80%) in Form farbloser Kristalle erhalten; Schmp. 122—126°.

Zur Analyse wird VII im Vak. (10 mm, 70°) sublimiert: Schmp. 125—128°.

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O (173,61). Ber. Cl 20,42, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 25,96.

Gef. Cl 20,03, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 26,00.

#### Versuch 11: 4-Amino-2-äthoxyypyrimidin (VIII)

13,5 g VII (0,78 Mol) werden in 160 ml reinem Äthanol gelöst, welches 3,9 g NaOH (1,25 Äquiv.) enthält. Nach Zusatz von 2 g 5% Pd—C-Katalysator werden innerhalb von 6 Stdn. 1970 ml H<sub>2</sub> aufgenommen (710 mm, 17°; theor. 1980 ml H<sub>2</sub>). Man filtriert den Katalysator ab, wäscht mehrmals mit heißem Äthanol, neutralisiert das Filtrat mit konz. HCl—Äthanol (1:1) und zieht das Lösungsmittel bei 60° Wasserbadtemperatur ab. Der Rückstand wird mit konz. NaOH versetzt und fünfmal mit insgesamt 200 ml Äther ausgezogen. Der getrocknete Ätherextrakt wird auf ca. 100 ml eingengt. Durch Zusatz von Petroläther wird VIII gefällt. Nach Umfällen aus Äther—Petroläther erhält man 9,55 g VIII (88%) vom Schmp. 80° (Umwandlung bei 54—58°).

Die isomere Verbindung, 2-Amino-4-äthoxyypyrimidin<sup>9</sup>, gibt mit dem in diesem Versuch dargestellten 4-Amino-2-äthoxyypyrimidin VIII deutliche Schmelzpunktsdepression.

Zur Analyse wird VIII zweimal aus Petroläther umkristallisiert: Schmp. 82—83°.

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (139,15). Ber. OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 32,38. Gef. OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 32,66.

#### Versuch 12: 4-Amino-2-hydroxyypyrimidin (Cytosin) (V) aus 4-Amino-2-äthoxyypyrimidin (VIII)

0,5 g VIII werden in 3 ml konz. HCl gelöst und auf dem Wasserbad im Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in wenig H<sub>2</sub>O gelöst und mit NH<sub>3</sub> neutralisiert. Es scheiden sich farblose Plättchen von Cytosin (V) ab, welche aus H<sub>2</sub>O umkristallisiert werden: Zersp. ab 310°.

Pikrolonat: Zersp. 276°<sup>11</sup>.

Das auf diese Weise erhaltene Cytosin (V) ist identisch mit einem Originalpräparat und gibt eine deutliche Schmelzpunktsdepression mit 4-Amino-6-hydroxyypyrimidin.

#### Versuch 13: 4-p-Carbäthoxyaminobenzolsulfonamido-2-äthoxyypyrimidin (IX)

4,2 g VIII (30 mMol) werden unter H<sub>2</sub>O-Ausschluß in 20 ml einer 20proz. benzol. Trimethylaminlösung suspendiert. Bei 0° (Eisbad) wird eine Lösung von 7,9 g p-Carbäthoxyaminobenzolsulfochlorid (3 Äquiv.) in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 5 ml Benzol unter Rühren zugetropft. Hernach wird das Reaktionsgemisch weitere 6 Stdn. gerührt und über Nacht bei 20° stehengelassen.

Das Lösungsmittel wird bei 15° Badtemp. im Vak. abgezogen, das zurückbleibende Schaumharz mit H<sub>2</sub>O angerieben und zur Kristallisation gebracht. Dieses Produkt wird abfiltriert, mit einer Lösung von 3 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 60 ml H<sub>2</sub>O digeriert und von soda-unlöslichen Anteilen abfiltriert. Nach Ansäuern

des Filtrates wird kristallines IX isoliert: 4,2 g (36%). Nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O (mit 5% Äthanol) schmilzt IX bei 169—172°; bei 137—140° verliert es Kristallwasser.

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S · H<sub>2</sub>O (384,40). Ber. N 14,58, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 23,44.

Gef. N 14,64, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 23,41.

*Versuch 14: 4-Sulfanilamido-2-äthoxyypyrimidin (X)*

1,5 g IX (3,9 mMol) werden mit 33 ml 0,5 n NaOH 1 Stde. auf dem Wasserbad hydrolysiert. Nach dem Abkühlen der Lösung wird diese filtriert, mit überschüssig. 2 n HCl angesäuert und nochmals filtriert. Durch Puffern mit Natriumacetat wird ein Niederschlag erhalten, der nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O bei 186—189° unter mäßiger Zersetzung schmilzt: 0,850 g X (74%).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (294,32). Ber. N 19,04, S 10,90, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 15,67.

Gef. N 19,05, S 10,95, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 15,38.