

## Neue Sulfonamide, 12. Mitt.<sup>1</sup>:

### 5-Halogen-substituierte Sulfanilamido-methoxy-pyrimidine

Von

**W. Klötzer und J. Schantl**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck

*(Eingegangen am 14. September 1963)*

Es wird die Darstellung von 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlorpyrimidin, 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-jodpyrimidin sowie 4-Sulfanilamido-2-methoxy-5-chlorpyrimidin beschrieben. Die erste Verbindung wurde auf zwei voneinander unabhängigen Synthesewegen erhalten.

Im Zuge systematischer Untersuchungen an methoxysubstituierten Sulfapyrimidinen sollten auch halogensubstituierte Vertreter dieser Verbindungsklasse dargestellt werden. Für die geplante Synthese wurden nur 5-halogenierte Sulfapyrimidine in Betracht gezogen, da Halogen in den anderen Stellungen des Pyrimidinkernes (2,4 bzw. 6) im allgemeinen zu leicht nucleophilen Austauschreaktionen unterliegt.

Für die Darstellung des 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlorpyrimidins (V) wurde 2-Amino-4-methoxypyrimidin<sup>2</sup> durch Chlorierung mit Cl<sub>2</sub> in salzsaurer Lösung in 2-Amino-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (III) übergeführt (Vers. 3).

Durch Acylierung von III mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid in Pyridin erhielt man ein schwer zu reinigendes Sulfonamid, welches neben IV ein durch Ätherspaltung in 4-Stellung entstandenes Nebenprodukt enthielt (Vers. 4). Durch alkalische Hydrolyse des rohen Kupplungsproduktes fiel ein Gemisch von 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (V) und 2-Sulfanilamido-4-hydroxy-5-chlorpyrimidin (VI) an (Vers. 5). Aus dem Gemisch dieser Verbindungen ließ sich das methoxylhaltige V durch NaOH-Behandlung als in Wasser schwerlösliches Natrium-

<sup>1</sup> W. Klötzer und J. Schantl, *Mh. chem.* **94**, 1178 (1963).

<sup>2</sup> R. R. Adams und F. C. Whitmore, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 735 (1945).

salz abtrennen und aus diesem, allerdings in nicht ganz befriedigender Reinheit, gewinnen. Aus den Mutterlaugen resultierte das entmethylierte VI.

Die sonst nicht beobachtete Spaltung von Methoxygruppen in 4-Stellung bei der Standardacylierung ist hier auf den labilisierenden Einfluß des o-ständigen Substituenten (Chlor) zurückzuführen. Über eine Methylätherspaltung — aber an einer in 2-Stellung befindlichen Methoxygruppe bei der Umsetzung im System Pyridin-Sulfonsäurechlorid mit 4-Amino-2-methoxypyrimidin — wurde vor kurzem berichtet<sup>1</sup>.

Bei der Halogenierung von 2-Amino-4-methoxypyrimidin mit JCl in Eisessig erhielt man ausschließlich das 2-Amino-4-methoxy-5-jodpyrimidin (I) (Vers. 1). Die entsprechende 5-Brom-Verbindung ist bereits in der Literatur beschrieben<sup>2</sup>. I wurde in üblicher Weise in das 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-jodpyrimidin (II) übergeführt (Vers. 2). Bemerkenswerterweise trat hier unter den angegebenen Bedingungen keine Ätherspaltung ein.

Um der Möglichkeit einer Ätherspaltung aus dem Weg zu gehen, wurde zur Synthese von 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (V), welches im Versuch 4 und 5 nur in ungenügender Menge und Reinheit erhalten wurde, ein neuer Weg beschritten.

In 2,4,5-Trichlorpyrimidin (VII)<sup>4</sup>, dessen Darstellung verbessert wurde (Vers. 6), ließ sich mit p-Acetaminobenzolsulfonamid-Na einer der beiden reaktiven Chlorsubstituenten (in 2- bzw. 4-Stellung) unter Bildung eines einheitlichen p-Acetylsulfanilamido-dichlorpyrimidins (VIII) durch den p-Acetylsulfanilamidorest ersetzen (Vers. 7). In VIII ließ sich das verbliebene reaktive Chlor gegen Methoxyl austauschen. Nachfolgende Hydrolyse der p-Acetaminofunktion ergab ein Sulfapyrimidin, welches infolge starker Depression bei der Mischschmelzpunktsprobe mit V (aus Vers. 5) das zu V isomere 4-Sulfanilamido-2-methoxy-5-chlorpyrimidin IX sein muß (Vers. 8). Damit ergibt sich für das Vorprodukt die Struktur eines 4-(p-Acetylsulfanilamido)-2,5-dichlorpyrimidins (VIII).

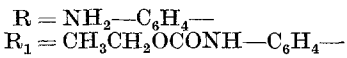
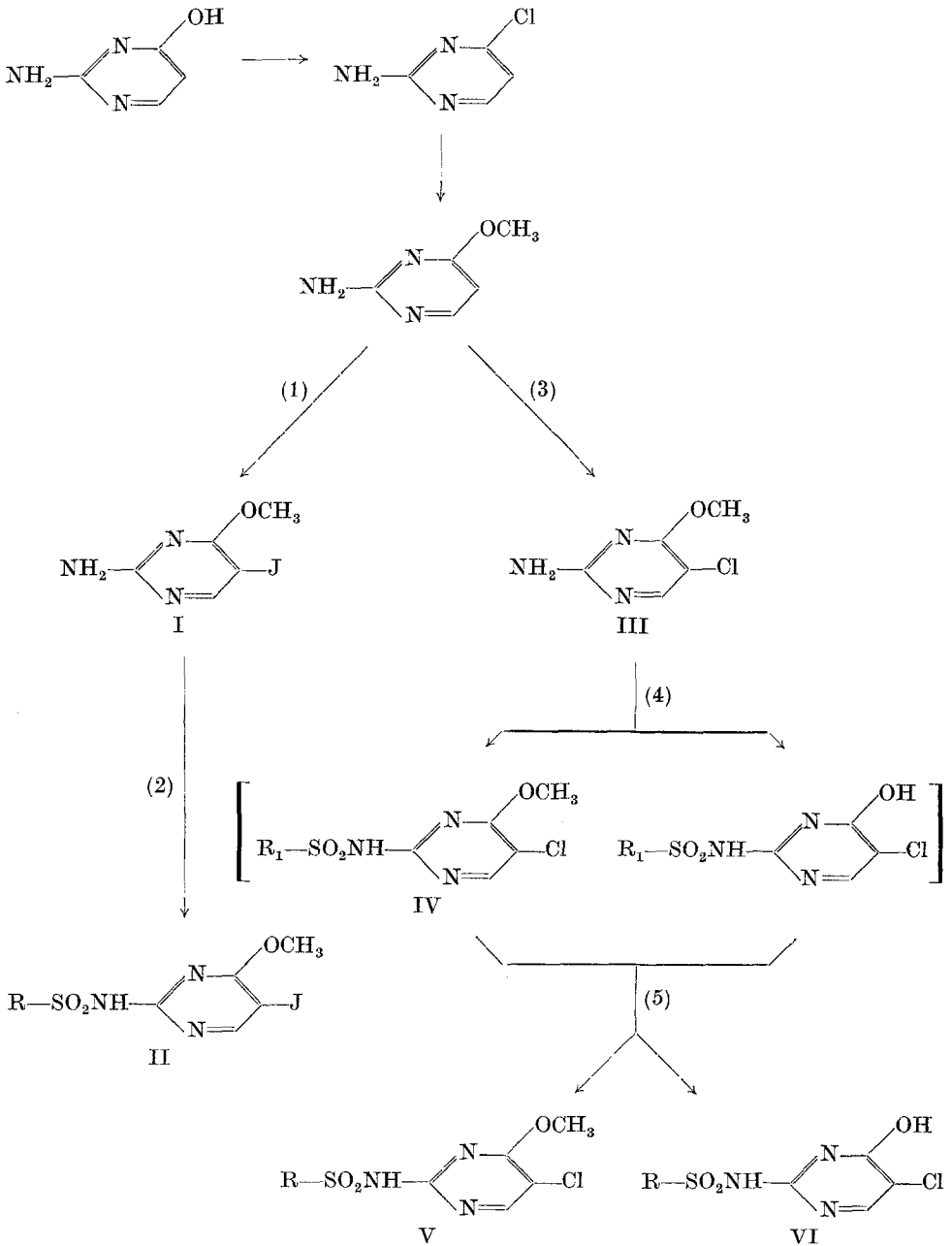
Durch Umkehr der Reaktionsfolge am 2,4,5-Trichlorpyrimidin (Methanolyse, Einführung des Sulfanylrestes) konnte das isomere 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlorpyrimidin gewonnen werden.

Infolge der gezeigten größten Reaktivität des 4-Chlors in VII führte dessen vorsichtig durchgeführte Methanolyse zu 2,5-Dichlor-4-methoxypyrimidin (X) (Vers. 9), dessen Struktur allerdings nicht durch Aminolyse zum bekannten 2-Amino-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (III) bewiesen werden konnte, da hierbei eine Aminolyse der Methoxyfunktion

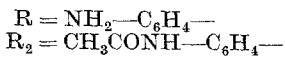
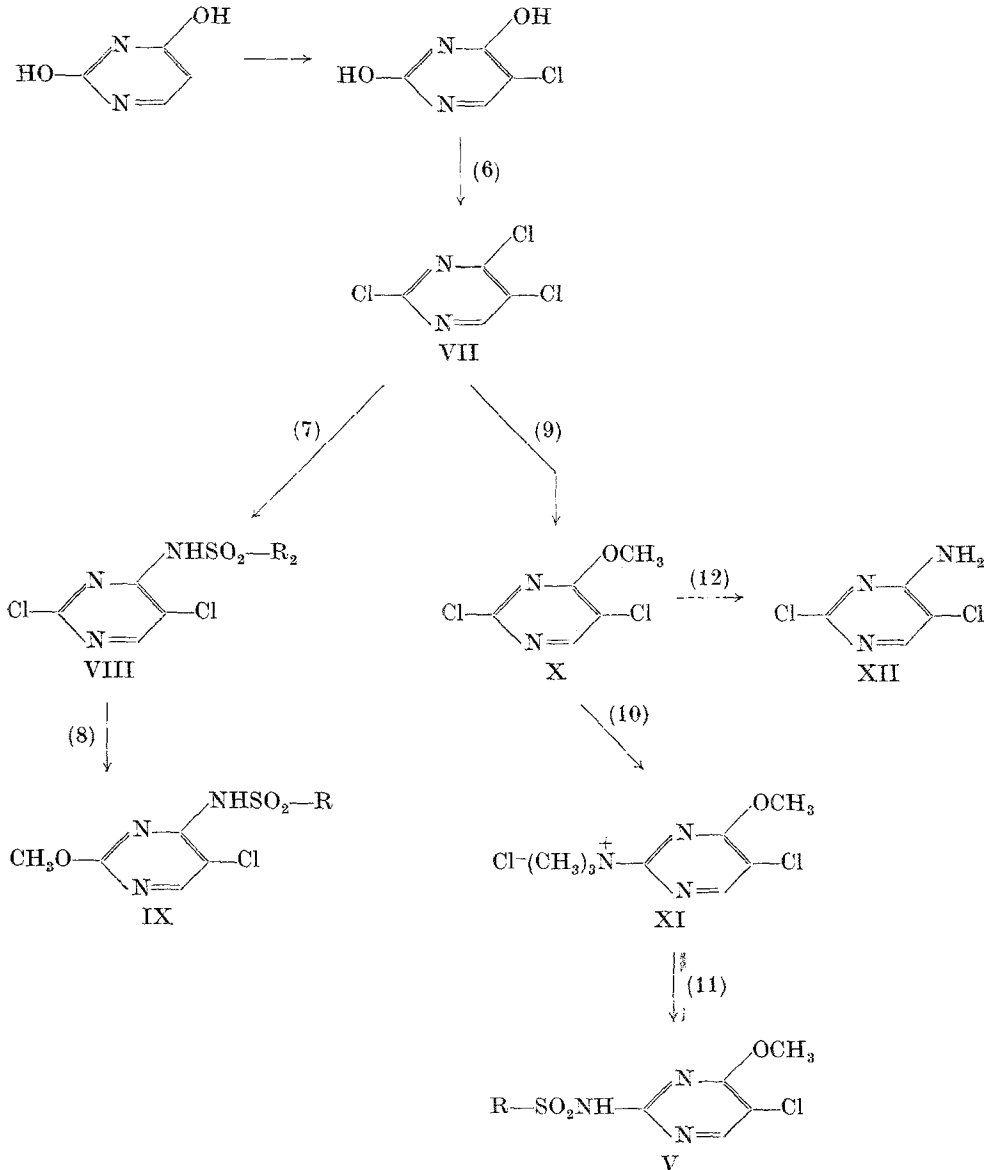
<sup>1</sup> J. P. English, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1039 (1946).

<sup>4</sup> J. Chesterfield, J. F. W. McOmie und E. R. Sayer, J. chem. Soc. [London] **1955**, 3478.

## Formelübersicht



stattfand (Vers. 12). Die Struktur von X geht jedoch aus der weiteren Reaktionsfolge hervor: Durch Einwirkung von Trimethylamin auf X erhielt man ein Quartärsalz XI (Vers. 10), welches mit Sulfanilamid-Na in Acetamid ein reines Sulfapyrimidin ergab (Vers. 11). Diesem kommt



die Struktur von 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (V) zu, da es mit dem in Versuch 5 allerdings nicht ganz rein erhaltenen V bei der Mischprobe keine Depression, jedoch eine starke Depression mit dem in Versuch 8 erhaltenen isomeren Sulfonamid IX zeigt (Vers. 11). Damit ist auch die Struktur des Methanolyseproduktes aus VII als 2,5-Dichlor-4-methoxypyrimidin (X) sowie die des daraus erhältlichen Quartärsalzes (XI) geklärt. Das aus Versuch 12 resultierende Amino-lyseprodukt ist infolgedessen und auf Grund der Analyse 4-Amino-2,5-dichlorpyrimidin (XII).

Wir danken Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* für sein förderndes Interesse.

Weiters danken wir der Firma Hoffmann-La Roche A.G., Basel, für ihre Unterstützung.

### Experimenteller Teil

#### *Versuch 1: 2-Amino-4-methoxy-5-jod-pyrimidin (I)*

3,5 g 2-Amino-4-methoxy-pyrimidin<sup>2</sup> (28 mMol) werden in 25 ml Eisessig gelöst und dazu eine Lösung von 4,6 g JCl (28 mMol) in 25 ml Eisessig gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wird 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen und der Rückstand mit ca. 40 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Die Lösung wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung entfärbt und mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkaliert. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus 200 ml H<sub>2</sub>O—Äthanol (5:2) umkristallisiert: 3,1 g (I) (44%); Schmp. 155—157°, ab 152° Sintern, ab 100° Sublimation.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>JN<sub>3</sub>O (251,04). Ber. J 50,55, OCH<sub>3</sub> 12,36. Gef. J 50,63, OCH<sub>3</sub> 12,46.

#### *Versuch 2: 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-jod-pyrimidin (II)*

1,25 g (I) (5 mMol) werden in 6 ml absol. Pyridin gelöst und bei 0° mit 1,45 g p-Carbäthoxyaminobenzolsulfochlorid (5,5 mMol) versetzt. Unter Gelbfärbung tritt Lösung ein; der Ansatz bleibt über Nacht bei 15—20° stehen. Auf Zusatz von etwa 20 ml H<sub>2</sub>O fällt ein gelblicher, kristalliner Niederschlag aus: Es werden 2,4 g rohes Acylierungsprodukt erhalten, aus welchem sich ein sodalöslicher Anteil wegen Vorhandenseins schwerlöslicher Na-Salze nicht isolieren läßt. Das Rohprodukt wird daher mit 45 ml 0,5 n NaOH 3 Stdn. auf dem Wasserbad verseift und anschließend filtriert. In das Filtrat wird CO<sub>2</sub> eingeleitet. Man erhält so 1,8 g (II) (89%), welches aus 50proz. Äthanol umkristallisiert wird: Schmp. 230—233° (ab 228° Tröpfchen).

II ist sowohl in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung als auch in 2 n HCl löslich.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>JN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (406,21). Ber. N 13,79, J 31,25, OCH<sub>3</sub> 7,64.  
Gef. N 13,68, J 31,47, OCH<sub>3</sub> 7,54.

Einheitliches II wird nur dann erhalten, wenn die Temp. bei der Umsetzung 15—20° nicht überschreitet.

*Versuch 3: 2-Amino-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (III)*

In eine Lösung von 5,3 g 2-Amino-4-methoxy-pyrimidin<sup>2</sup> (42,4 mMol) in 50 ml *n* HCl wird Cl<sub>2</sub> 10 Min. lang in mäßigem Strom eingeleitet, wobei auf ca. 10° gekühlt wird. Dabei scheidet sich eine farblose Substanz ab. Überschüssiges Cl<sub>2</sub> wird unter starkem Schütteln im Vak. bei 10—15° vollständig entfernt, wobei auch das ausgeschiedene Produkt wieder in Lösung geht. Dann wird mit konz. NaOH vorsichtig unter guter Kühlung alkalisiert und der sich bildende Niederschlag abfiltriert. In das Filtrat wird nach Ansäuern mit konz. HCl nochmals Cl<sub>2</sub> eingeleitet und weiteres Chlorierungsprodukt, wie beschrieben, isoliert.

Das gesammelte Rohprodukt wird aus wenig H<sub>2</sub>O umkristallisiert: 3,5 g III (49%); Schmp. 118—120°. III ist leicht löslich in Äthanol und Essigester. C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>O (159,59). Ber. Cl 22,22, OCH<sub>3</sub> 19,36. Gef. Cl 22,39, OCH<sub>3</sub> 19,61.

*Versuch 4: Kupplung von 2-Amino-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (III) mit p-Carbäthoxyaminobenzolsulfochlorid*

1,6 g III (10 mMol) werden in 5 ml absol. Pyridin gelöst und mit 2,9 g p-Carbäthoxyaminobenzolsulfochlorid (11 mMol) versetzt (Rotfärbung). Nach 4 Stdn. ist fast vollständige Kristallisation eingetreten. Der Ansatz wird mit 60 ml H<sub>2</sub>O versetzt, filtriert und mit H<sub>2</sub>O gewaschen: 3,1 g rohes Kupplungsprodukt.

Weder durch Umfällen (Lösen in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Fällern mit Eisessig) noch durch Umkristallisation aus Äthanol + 5% H<sub>2</sub>O ließ sich ein ganz einheitliches 2-p-Carbäthoxyaminobenzolsulfonamido-4-methoxy-5-chlor-pyrimidin IV erhalten.

Die zur Analyse gebrachte Probe von IV schmolz bei 225—228°.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (386,81). Ber. Cl 9,17. Gef. Cl 8,62.

*Versuch 5: Verseifung des Kupplungsproduktes aus Versuch 4: 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (V) und 2-Sulfanilamido-4-hydroxy-5-chlorpyrimidin (VI)*

1,3 g des rohen Kupplungsproduktes aus Vers. 4 werden mit 17 ml *n* NaOH 90 Min. auf dem Wasserbad verseift. Beim Abkühlen fällt ein Na-Salz aus, von welchem abfiltriert wird; das Filtrat wird mit konz. NaOH versetzt, wobei sich weiteres Na-Salz abscheidet. Die vereinigten Na-Salze werden mit *n* NaOH versetzt, unter Erwärmen gelöst und durch Abkühlen wieder kristallisiert. Das gereinigte Salz wird abfiltriert, in warmem Wasser gelöst und die Lösung mit Eisessig angesäuert: Die gefällte Verbindung V läßt sich durch mehrmalige Umkristallisation aus 60proz. Äthanol nicht vollkommen reinigen, wie aus dem unscharfen Schmelzverhalten (ab 230° Tröpfchenbildung, Schmp. ca. 232—235°) sowie aus der Analyse hervorgeht:

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (314,75). Ber. Cl 11,27, OCH<sub>3</sub> 9,86. Gef. Cl 9,49, OCH<sub>3</sub> 10,00.

Schon die Analyse läßt vermuten, daß in der Hauptmenge 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlorpyrimidin (V) vorliegt. Die Mischprobe dieser Verbindung V mit auf anderem Wege (Vers. 11) rein gewonnenem V ergibt keine Depression. Weiters sind die *R<sub>F</sub>*-Werte auf Rundfilterchromatogrammen dieselben.

Aus den Filtraten der oben abgeschiedenen Na-Salz-Fractionen kann durch Ausfällen mit Eisessig eine Verbindung isoliert werden, die nach zweimaliger Umkristallisation aus 60proz. Äthanol bei 277—281° schmilzt. Dieses Produkt

ist im Gegensatz zu V in  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung löslich. Analytisch läßt sich keine Methoxyfunktion nachweisen, so daß in diesem Nebenprodukt 2-Sulfanil-amido-4-hydroxy-5-chlorpyrimidin (VI) vorliegen muß.

Zur Analyse wird VI in sied. 90proz. Äthanol gelöst und diese Lösung mit der gleichen Menge  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt: Schmp. 277—281°.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$  (300,72). Ber. Cl 11,79,  $\text{OCH}_3$  0,00. Gef. Cl 12,19,  $\text{OCH}_3$  0,00.

Entsprechend der Erwartung ist der  $R_F$ -Wert von VI auf einem Rundfilterchromatogramm infolge der hydrophilen 4-Hydroxyfunktion kleiner als jener von V.

#### Versuch 6: 2,4,5-Trichlorpyrimidin (VII)<sup>4</sup>

14 g 2,4-Dihydroxy-5-chlorpyrimidin<sup>4</sup> werden in 84 ml  $\text{POCl}_3$  und 11,5 g (= 12 ml) Dimethylanilin auf dem Ölbad erwärmt, und zwar 1 Stde. bei 100° und 3 Stdn. bei ca. 130° (Badtemp.), bis vollständige Lösung eingetreten ist. Nach Eindampfen im Vak. wird bei 12 mm fraktioniert. Nach einem Vorlauf ( $\text{POCl}_3$ ) gehen bei 92—94° 17 g 2,4,5-Trichlorpyrimidin (VII) über. Nach nochmaliger Destillation werden 15,1 g VII (86%) erhalten,  $\text{Sdp}_{12}$  94—95° ( $n_{\text{D}}^{20} = 1,570$ ).

#### Versuch 7: 4-p-Acetaminobenzolsulfonamido-2,5-dichlorpyrimidin (VIII)

Zu einer Lösung von 1,83 g VII (10 mMol) in 15 ml absol. Dimethylformamid werden portionsweise 4,8 g  $\text{N}_4$ -Acetyl-sulfanilamid-Na (20 mMol) zugegeben. Nach Stehen über Nacht wird das Lösungsmittel bei ca. 60° im Vak. abgezogen und der Rückstand mit  $\text{H}_2\text{O}$  angerieben. Nach der Kristallisation desselben wird sodaalkalische Reaktion eingestellt. Nach Stehen bei 0° (etwa 1 Stde.) wird vom überschüssigen p-Acetaminobenzolsulfonamid abfiltriert und aus dem Filtrat das Kupplungsprodukt VIII mit 2 n HCl gefällt. Nach Umkristallisation aus 50proz. Äthanol werden 2,2 g VIII (61%) erhalten: Zersp. 246—250°.

#### Versuch 8: 4-Sulfanilamido-2-methoxy-5-chlorpyrimidin (IX)

1,7 g VIII (4,7 mMol) werden mit 20 ml einer Na-Methylatlösung, welche 0,5 g Na (22 mMol) enthält, versetzt und in einer Druckflasche 3 Stdn. auf 100° (Badtemp.) erhitzt. Der Vakuumeindampfrest wird mit 10 ml 0,5 n NaOH auf dem Wasserbad während 1 Stde. verseift. Nach dem Abkühlen wird mit Eisessig angesäuert und filtriert; zur Reinigung wird (IX) aus 50proz. Äthanol umkristallisiert: 1 g IX (67%); Schmp. 196—199°.

IX ist sowohl in  $\text{KHCO}_3$ -Lösung als auch in 2 n HCl löslich.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$  (314,75). Ber. Cl 11,27,  $\text{OCH}_3$  9,86. Gef. Cl 11,72,  $\text{OCH}_3$  9,91.

#### Versuch 9: 2,5-Dichlor-4-methoxypyrimidin (X)

5,8 g VII werden im Eis—Kochsalz-Bad bei ca. —10° unter Rühren mit 50 ml absol. Methanol versetzt. Dazu wird eine Lösung von 0,73 g Na in 50 ml absol. Methanol während 50 Min. zugetropft (Abscheidung von NaCl). Der Ansatz wird weitere 2 Stdn. gerührt und 12 Stdn. bei 0° belassen (pH 7). Durch Eisverdampfung wird das Lösungsmittel bei einer Temp. unter 10° entfernt; der Rückstand wird mit Äther aufgenommen, der Ätherextrakt zweimal mit Wasser geschüttelt und getrocknet. Nach Abziehen des Äthers

verbleiben 4,8 g X (84% d. Th.), die in 80 ml Methanol heiß gelöst, mit der gleichen Menge heißem Wasser versetzt und nach dem Erkalten filtriert werden. Die isolierte Verbindung X wird durch Vakuumsublimation bei 90°/12 mm Hg gereinigt.

Zur Analyse wird X aus Petroläther umkristallisiert: Schmp. 51—53°.

$C_5H_4Cl_2N_2O$  (179,01). Ber. OCH<sub>3</sub> 17,10. Gef. OCH<sub>3</sub> 17,70.

*Versuch 10: 2-(Trimethylammonio)-4-methoxy-5-chlor-pyrimidin-chlorid (XI)*

1,8 g X werden in 5 ml Benzol gelöst und mit 10,5 ml einer etwa 20proz. Trimethylaminlösung in Benzol versetzt. Nach 3 Stdn. wird das mittlerweile ausgefallene Quartärsalz XI abfiltriert. Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus Methanol—Äther umgelöst. 1,9 g XI (74%). Im Verlauf dieser Umfällung erfolgt eine Aufnahme von 1 Mol Kristallwasser. Zersp. 210° (Kristallwasser geht bei 125—130° ab).

Bei der Ermittlung des Methoxylgehaltes von XI nach Zeisel wurde ein viel zu hoher Wert erhalten, was darauf zurückzuführen ist, daß eine Methylgruppe aus der Trimethylammoniumgruppe mit erfaßt wird<sup>5</sup>.

$C_8H_{13}Cl_2N_3O \cdot H_2O$  (256,14). Ber. C 37,51, H 5,90, Cl 25,87, OCH<sub>3</sub> 12,12. Gef. C 37,50, H 5,87, Cl 26,05, OCH<sub>3</sub> 21,05.

*Versuch 11: 2-Sulfanilamido-4-methoxy-5-chlor-pyrimidin (V)*

37,5 g Acetamid werden mit 34,4 g Sulfanilamid-Na erwärmt, bis sich fast alles gelöst hat. Dann werden bei ca. 90° dieser Schmelze 15 g Quartärsalz XI portionsweise zugegeben (Trimethylamin-Entwicklung). Anschließend wird 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und in der Hitze 200 ml Wasser zugegeben. Nach Neutralisation mit 2 n HCl wird mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert. Das bei 0° nach etwa 1 Stde. auskristallisierte Sulfanilamid wird abfiltriert, das Filtrat mit Eisessig angesäuert. Das so erhaltene Rohprodukt V wird aus 80proz. Äthanol umkristallisiert: 14,5 g V (79%); Schmp. 235—238°.

V ist löslich in n HCl und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, nicht jedoch in NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (zum Unterschied vom isomeren IX). Die Verbindung ergibt mit der in Vers. 5 erhaltenen, unscharf schmelzenden Verbindung V keine Depression. Eine deutliche Depression erhält man jedoch mit der isomeren Verbindung IX.  $C_{11}H_{11}ClN_4O_3S$  (314,75). Ber. Cl 11,27, OCH<sub>3</sub> 9,86. Gef. Cl 11,42, OCH<sub>3</sub> 9,95.

*Versuch 12: Ammonolyse von 2,5-Dichlor-4-methoxypyrimidin (X); 2,5-Dichlor-4-aminopyrimidin (XII)*

0,5 g (X) werden in 10 ml mit NH<sub>3</sub> gesätt. Methanol gelöst und in einem Druckgefäß bei 15° über Nacht stehengelassen (keine erkennbare Reaktion). Darauf wird 3 Stdn. auf 80° erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird aus dem Rückstand eine neue Verbindung XII gewonnen, welche, aus Wasser umkristallisiert, bei 191—193° schmilzt (ab 110° Sublimation).

$C_4H_3Cl_2N_3$  (163,99). Ber. N 25,63, Cl 43,24. Gef. N 25,85, Cl 42,53.

Dasselbe Ammonolysenprodukt XII wird bei der Umsetzung von X in flüssigem NH<sub>3</sub> im Autoklaven bei 15—20° erhalten.

<sup>5</sup> N. Karpitschka, Mikrochim. Acta [Wien] 1961, 738.