

Neue Sulfonamide, 14. Mitt.^{1,2}:

Zwei weitere Synthesen des 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxy-
pyrimidins (Sulfadimethoxins)

Von

H. Bretschneider, J. Dehler und W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Innsbruck

(Eingegangen am 20. November 1963)

Es werden die neuen Verbindungen 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4-chlorpyrimidin (III), 6-Sulfanilamido-2,4-dichlorpyrimidin (VII) und 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4-dimethylaminopyrimidin (VIII) mittels Sulfanilamidolyse dargestellt. III und VII lassen sich leicht in 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxypyrimidin (IV) überführen.

In Ergänzung zu den bereits mitgeteilten Synthesen für IV^{3, 4, 5} wurden 2 weitere mit guten Ausbeuten verlaufende Darstellungsweisen aufgefunden⁶.

Der Ersatz des Halogens in 6-halogen-substituierten Pyrimidinen gegen den Sulfanilamidoest läßt sich nur dann gut durchführen, wenn man entweder den Umweg über die reaktiveren 6-Trimethylammoniumpyrimidine³ bzw. 6-Sulfonpyrimidine⁵ wählt oder wenn das 6-Chlorpyrimidin außerdem noch aktivierende Substituenten, wie z. B. Chlor in 4- bzw. 2- und 4-Stellung, aufweist¹.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß sich mit dem neuen 4,6-Dichlor-2-methoxypyrimidin (I) und mit 2,4,6-Trichlorpyrimidin (V), welche beide zusätzliche aktivierende Substituenten aufweisen, glatte Sulfanilamidolysen des 6ständigen Chloratoms erzielen lassen, im

¹ Vgl. vorläuf. Mitt.: Mh. Chem. **92**, 75 (1961).

² 13. Mitt., Mh. Chem. **95**, 102 (1964).

³ W. Klötzer und H. Bretschneider, Mh. Chem. **87**, 136 (1956).

⁴ H. Bretschneider, W. Klötzer und G. Spitteller, Mh. Chem. **92**, 128 (1961).

⁵ W. Klötzer, Mh. Chem. **92**, 1212 (1961).

⁶ Die hier beschriebenen Synthesen sind Gegenstand längere Zeit zurückliegender Patentanmeldungen.

Gegensatz zu der nur unter relativ derben Bedingungen und schlechten Ausbeuten verlaufenden Sulfanilamidolyse von 6-Chlor-2,4-dimethoxy-pyrimidin⁷.

a) Sulfanilamidolysen

mit 4,6-Dichlor-2-methoxypyrimidin (I)

Das als Startmaterial verwendete 2-Methoxy-4,6-dihydroxypyrimidin⁸ wurde mittels einer modifizierten Synthese in verbesserter Ausbeute erhalten (Vers. 1). Trotz der beschriebenen Labilität der 2-Methoxygruppe dieser Verbindung gegen Säuren⁸ konnte die Reaktion mit POCl_3 zu 2-Methoxy-4,6-dichlorpyrimidin (I) in guter Ausbeute durchgeführt werden (Vers. 2).

I wurde zunächst mit 2 Mol N-4-Acetylsulfanilamid-Natrium in Dimethylformamid (*DMF*) umgesetzt und ergab in sehr guter Ausbeute das gewünschte II (Vers. 3). Die Hydrolyse der N-4-Acetylgruppe in II zu III gelang trotz Anwesenheit von labilem Chlor in 4-Stellung des Pyrimidinrestes mit 0,5 *n* NaOH (Vers. 4).

Das so gewonnene 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4-chlorpyrimidin konnte auch durch direkte Umsetzung von 2 Mol Sulfanilamid-Natrium mit I erhalten werden, obwohl die Substitution prinzipiell auch am hier ungeschützten N-4-Stickstoff des Sulfanilamids erfolgen könnte (Vers. 5).

III ergab bei der Methanolyse (mit Na-Methylat) 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxypyrimidin (IV) (Vers. 6), während II nach Methanolyse des 4-Halogenatoms und darauf erfolgter Hydrolyse der N-4-Acetyl-funktion ohne Isolierung des Zwischenproduktes in IV übergeführt wurde (Vers. 7).

b) Reaktion mit 2,4,6-Trichlorpyrimidin (V)⁹

Die Umsetzung des hoch reaktiven 2,4,6-Trichlorpyrimidins mit N-4-Acetylsulfanilamid-Natrium (Vers. 8) ergab als Hauptprodukt ein unreinigtes N-4-Acetaminobenzolsulfonamido-dichlorpyrimidin, dessen Konstitution — es konnte sich um N-4-acetyliertes 2-Sulfanilamido-4,6-dichlorpyrimidin oder um das N-4-acetylierte 4-Sulfanilamido-2,6-dichlor-pyrimidin (VI) handeln — durch die anschließend beschriebene Überführbarkeit in IV als im Sinne der Struktur VI ermittelt werden konnte.

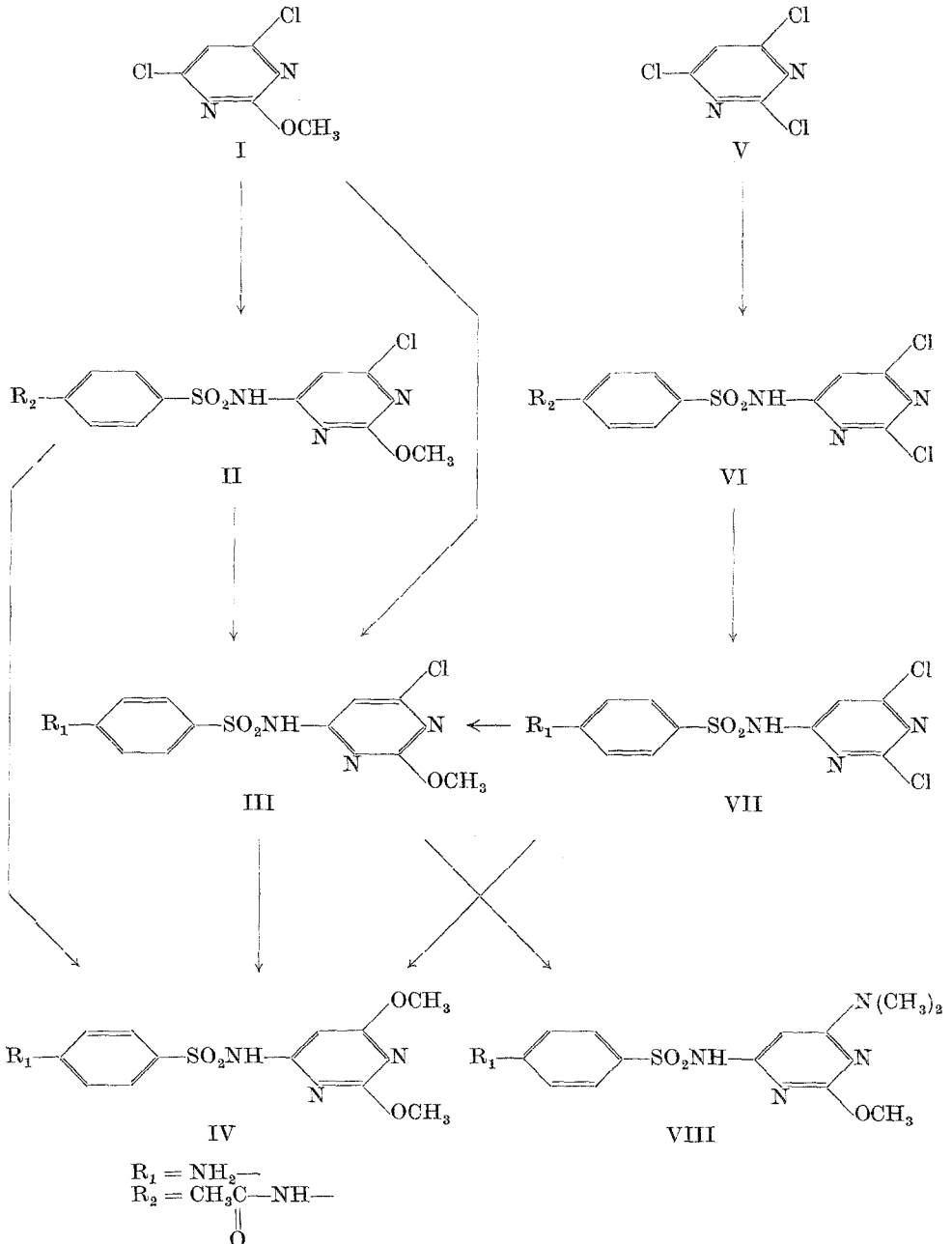
Der N-4-Acetylrest in VI konnte durch Umesterung (Methanolyse in Gegenwart von trock. HCl) entfernt werden, wobei das in Methanol

⁷ R. G. Shepherd, W. E. Taft und H. M. Krazinski, J. org. Chem. **26**, 2769 (1961).

⁸ S. Basterfield und E. C. Powell, Canad. J. Res. **1**, 261 (1929).

⁹ Nach Erscheinen unserer Kurzmitteilung¹ wurde über diese Reaktion von anderer Seite berichtet: R. Rossi, F. L. Piselli, O. Pirola, S. Bertani und N. Passerini, Il Farmaco **18**, 7 (1963).

schwer lösliche, einheitliche Hydrochlorid des 6-Sulfanilamido-2,4-dichlorpyrimidins (VII) entstand (Vers. 9).



Die alkalische Partialmethanolyse von VII führte in mäßiger Ausbeute zum bereits erwähnten III, während ein Überschuß an Na-Methylat IV ergab (Vers. 10 und 11).

Aus den methanol. Mutterlaugen des Hydrochlorids von VII (von Vers. 9) konnte ein unreines Produkt isoliert werden, das bei der Methanolyse eine geringe Menge an reinem 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-pyrimidin¹⁰ ergab, womit gezeigt ist, daß in Versuch 8 auch das 2-Chloratom des 2,4,6-Trichlorpyrimidins mit N-4-Acetylsulfanilamid-Natrium in Reaktion trat (Vers. 12).

Aus 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4-chlorpyrimidin (III) erhielten wir mit überschüssigem wäbr. Dimethylamin das 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4-dimethylaminopyrimidin (VIII) (Vers. 13).

Den Firmen Hoffmann-La Roche AG, Basel (Schweiz) und Wien, sei für die verschiedentliche Förderung dieser Arbeiten verbindlichst gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1. 2-Methoxy-4,6-dihydroxypyrimidin⁸

33 g O-Methylisoharnstoff-hydrochlorid werden in 100 ml absol. Methanol bei -5° unter Rühren mit einer gekühlten Lösung von 13,8 g Na in 120 ml absol. Methanol langsam versetzt. Danach werden auf einmal 39,6 g Malonsäuredimethylester zugegeben, 4 Stdn. im Eisbad belassen und 3 Tage bei 20° unter H_2O -Aussschluß aufbewahrt.

Das Kristallisat wird isoliert, die Mutterlauge mit HCl neutralisiert und im Vak. eingedampft. Die vereinigten Kristallisate werden in 50 ml H_2O aufgenommen und der Ansatz auf pH 4—5 eingestellt. Die Fällung wird isoliert und mit 25 ml Eiswasser gewaschen. Man erhält so 34 g 2-Methoxy-4,6-dihydroxypyrimidin, 84% d. Th.; Zersp. ab 190° .

$C_5H_8N_2O_3$. (142,11). Ber. CH_3O 21,84. Gef. CH_3O 22,28.

Versuch 2. 2-Methoxy-4,6-dichlorpyrimidin (I)

7,2 g 2-Methoxy-4,6-dihydroxypyrimidin werden unter Kühlung langsam in eine Mischung aus 25 ml $POCl_3$ und 12,5 ml Dimethylanilin eingetragen. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird 1 Stde. bei 105° und dann 1,5 Stdn. bei 125° (Bad) rückflußerhitzt und sodann das $POCl_3$ im Vak. abgezogen. Der sirupöse Eindamprest wird mit Eis vorsichtig zersetzt. Nach 30 Min. Digerieren bei 0° wird mit Äther mehrmals ausgezogen, der Äther mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird im Vak. fraktioniert; Sdp.₁₁: $105^{\circ}C$. Die in der Vorlage erstarrende Verbindung I schmilzt bei 59° ; 6,4 g = 70% d. Th.

$C_5H_4Cl_2N_2O$ (179,01). Ber. CH_3O 17,33. Gef. CH_3O 17,03.

Versuch 3. 6-(p-Acetaminobenzolsulfonyl)-2-methoxy-4-chlorpyrimidin (II)

In eine auf 95° erwärmte Suspension von 4,72 g N-4-Acetylsulfanilamid-Natrium in 14 ml absol. DMF werden unter Rühren 1,79 g I portionsweise

¹⁰ F. L. Rose und G. A. Tuey, J. Chem. Soc. [London] 1946, 81.

eingetragen. Das dünnflüssig werdende Gemisch wird noch 1 Stde. am Wasserbad erhitzt, wobei fast völlige Lösung eintritt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand mit 20 ml Wasser angerührt. Nach 30 Min. Stehen bei 0° wird vom überschüss. N-4-Acetaminobenzolsulfonamid filtriert und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert. Man erhält so 3,3 g II.

Aus 80proz. Alkohol umgelöst, schmilzt II bei 233°.

$C_{13}H_{13}ClN_4O_4S$ (356,78). Ber. Cl 9,94. Gef. Cl 10,26.

Versuch 4. 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4-chlorpyrimidin (III)

3 g II werden in 67,2 ml 0,5 n NaOH gelöst und 3 Stdn. bei 98° (Badtemp.) gehalten. Die gekühlte Lösung wird danach mit 12 ml konz. HCl und 21 ml H₂O versetzt und 1 Stde. im Kühlschrank belassen. Nach der Filtration von Ungelöstem wird mit NH₄OH auf pH 4—5 gestellt. Die nach längerem Stehen bei 0° kristallin werdende Fällung wiegt getrocknet 2,1 g. Aus verd. Methanol erhält man 1,85 g (70% d. Th.) an III, Schmp. 169—172° (Analyse siehe Vers. 5).

Versuch 5. III aus I

Zu einer Suspension von 11,6 g Sulfanilamid-Natrium in 20 ml absol. DMF werden innerhalb 15 Min. bei 100° 5,4 g I unter Rühren zugegeben, wobei exotherme Reaktion eintritt. Nach Abklingen der Reaktion (die 110° nicht überschreiten soll) wird noch 30 Min. am sied. Wasserbad unter H₂O-Ausschluß erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand mit 40 ml H₂O verrührt. Nach 30 Min. Stehen bei 0° wird vom überschüss. Sulfanilamid filtriert. Das Filtrat ergab beim Ansäuern mit Essigsäure 8,3 g III (88% d. Th.). Die Verbindung ist löslich in verd. HCl und NaHCO₃-Lösung.

Zur Analyse wurde einmal aus Methanol und einmal aus Wasser umgelöst, Schmp. 172—173°.

$C_{11}H_{11}ClN_4O_3S$ (314,75). Ber. CH₃O 9,86. Gef. CH₃O 9,46.

Versuch 6. 6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxyypyrimidin (IV) aus III

Eine Lösung von 0,9 g Na in 17 ml absol. Methanol wird mit 3 g III versetzt und in der Druckflasche 4 Stdn. auf 120° (Bad) erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols wird in 25 ml H₂O gelöst und mit Essigsäure angesäuert. 2,7 g IV, 93% d. Th. Aus 80proz. Alkohol: Schmp. 202—203°, 2,5 g. Die Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft ergab keine Depression.

Versuch 7. IV aus II

Zu einer Lösung von 1,75 g Na in 40 ml absol. Methanol werden 5,35 g II gegeben und in der Druckflasche 4 Stdn. auf 120° erhitzt. Dann wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit 60 ml 1 n NaOH 1,5 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird IV mit 50proz. Essigsäure gefällt: 4,38 g (94% d. Th.). Aus 80proz. Alkohol erhielt man 4,1 g IV vom Schmp. 202—203°. Die Identifizierung erfolgte, wie in Vers. 6 angegeben.

Versuch 8. (Unreines VI)

Eine Suspension von 48 g N-4-Acetylsulfanilamid-Natrium in 160 ml absol. DMF wird auf —14° gekühlt und unter gutem Schütteln tropfenweise mit 18,2 g 2,4,6-Trichlorpyrimidin (V) innerhalb 10 Min. versetzt. Unter

gelegentlichem Schütteln wird 1 Stde. im Eisbad und 30 Min. bei 20° belassen. Der Ansatz wird auf 1 l Wasser gegossen und mit CO₂ neutralisiert. Nach 90 Min. Stehen bei 0° wird von 18,0 g N-4-Acetylsulfanilamid filtriert. Das Filtrat wird mit 10 ml konz. HCl in 40 ml Wasser versetzt und ohne Umrühren über Nacht stehengelassen. Man erhält so 37 g rohes VI. Dieses Rohprodukt wird in 360 ml Alkohol und 50 ml Wasser heiß gelöst und die filtrierte Lösung mit 400 ml heißem Wasser versetzt. Nach dem Erkalten erhält man 31 g VI vom Schmp. 238—248°.

C₁₂H₁₀Cl₂N₄O₃S (361,20). Ber. Cl 19,63. Gef. Cl 20,31.

Die Verbindung enthält, wie aus Vers. 12 und dem unscharfen Schmelzpunkt hervorgeht, auch das isomere 2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-4,6-dichlorpyrimidin.

Versuch 9. 6-Sulfanilamido-2,4-dichlorpyrimidin (VII)

30 g rohes VI, 150 ml absol. Methanol und 65 ml einer 8proz. absol.-methanol. HCl werden 105 Min. rückflußerhitzt, wobei zunächst Lösung, dann wieder Kristallisation eintritt. Nach Kühlen auf 20° werden 20 g Hydrochlorid von VII filtriert. 67% d. Th., Zersp. ab 180°. Das methanol. Filtrat wird in Vers. 12 aufgearbeitet.

20 g dieses Salzes werden in einer Lösung von 10 g NaHCO₃ in 200 ml Wasser gelöst. Nach Filtration von wenig Unlöslichem wird mit 50proz. Essigsäure angesäuert. Man erhält so 17,8 g VII vom Schmp. 204—208°.

Zur Analyse wird aus verd. Methanol umgelöst, Schmp. 192°. Die Verbindung ist dimorph¹¹. Durch Umfällen aus NaHCO₃—CH₃COOH erhält man stets Schmp. 206—208°, während durch Umlösen aus verd. Alkohol die Form mit Schmp. 192° anfällt. Sie wandelt sich nach einigen Wochen in die höher schmelzende um.

C₁₀H₈Cl₂N₄O₂S (319,17). Ber. Cl 22,22. Gef. Cl 22,32.

Versuch 10. III aus VII

0,87 g VII werden mit 0,125 g Na in 5 ml absol. Methanol versetzt und 24 Stdn. bei 20° belassen. Nach dieser Zeit wird 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Absaugen des Methanols wird in 20 ml Wasser gelöst und mit Essigsäure angesäuert. Man erhält so 0,8 g rohes Produkt vom Schmp. 150 bis 170°. Durch zweimaliges Umlösen aus 50proz. Methanol erhält man 0,4 g III vom Schmp. 171—173°. Die Mischprobe mit III aus Vers. 5 ergab Identität.

Versuch 11. IV aus VII

1,6 g VII werden mit 0,5 g Na, gelöst in 20 ml absol. Methanol, versetzt und 4 Stdn. auf 120° (Bad) im Autoklaven erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vak. abgezogen, der Rückstand in 20 ml Wasser gelöst und mit überschüss. halbkonz. HCl versetzt, wobei nach vorübergehender Fällung wieder Lösung eintritt. Nach der Filtration wird mit NH₄OH pH 5—6 eingestellt. Man erhält so 1,5 g IV, nach Umkristallisieren aus 50proz. Alkohol 1,3 g reines IV vom Schmp. 201—203°. Die Mischprobe mit einem Originalpräparat ergab Identität.

¹¹ Gutachten von Frau Prof. Dr. M. Kuhnert, Pharmakognost. Institut der Universität Innsbruck.

Versuch 12. Nachweis von 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxypyrimidin

Die methanol. Mutterlauge der salzsauren Entacylierung von Vers. 9 wird mit 200 ml Äther versetzt, wobei 3,4 g eines unreinen *Hydrochlorids* erhalten werden. Dieses wird in verd. NaHCO_3 -Lösung gelöst und mit Essigsäure versetzt. Die entstandene Fällung wird isoliert und einmal aus Methanol umgelöst (0,6 g vom unscharfen Schmp. $135\text{--}150^\circ$).

Dieses Produkt wird mit einer Lösung von 0,2 g Na in 10 ml absol. Methanol 7 Stdn. auf 125° (Bad) im Druckrohr erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird in wenig Wasser gelöst, mit HCl kongosauer gemacht und filtriert. Das salzsaure Filtrat wird auf pH 6 gebracht und die Fällung aus 50proz. Alkohol umgelöst. 0,25 g, Schmp. $170\text{--}175^\circ$. Die Mischprobe mit auf anderem Wege¹⁰ erhaltenen 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxypyrimidin ergab keine Depression.

Versuch 13. 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4-dimethylaminopyrimidin (VIII)

12 g III werden in 35 ml 33proz. wäβr. Dimethylaminlösung gelöst und 4 Tage bei 20° belassen. Durch Ansäuern mit 50proz. Essigsäure erhielt man rohes VIII. Nach Umfällen aus verd. Na_2CO_3 -Lösung—Essigsäure erhielt man 10,5 g VIII vom Schmp. $217\text{--}218^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (323,37). Ber. CH_3O 9,60. Gef. CH_3O 9,70.

Die Mikroanalysen dieser Arbeit wurden im Mikroanalyt. Labor des Instituts für Physikalische Chemie an der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. *J. Zak* ausgeführt.