

Disubstituierte 4-Sulfanilamido-pyrimidine¹

Von

A. Grüssner, M. Montavon und O. Schneider*

Aus der Chemischen Forschungsabteilung
der F. Hoffmann-La Roche & Co., A.G., Basel

(Eingegangen am 17. Oktober 1964)

Die Gewinnung homologer 4-Sulfanilamido-5,6-dialkoxy-pyrimidine in Anlehnung an die von *H. Bretschneider* hergestellte entsprechende 5,6-Dimethoxyverbindung wird beschrieben und ihre antibakterielle Aktivität kurz erwähnt.

A series of 5,6-dialkoxy homologs of *Bretschneider's* 5,6-dimethoxy-4-sulfanilamidopyrimidine have been prepared and tested for chemotherapeutic activity.

Die Entdeckung des 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidins (A) durch *Bretschneider* und *Klötzer*² zeigte, daß trotz intensiver Bearbeitung des Sulfonamidgebietes in den 40er Jahren in dieser Gruppe von Chemotherapeutica noch wertvolle Arzneimittel zu finden sind. Dieses Präparat wurde schon frühzeitig von *Semenitz*³ als den damaligen Sulfonamiden gleichwertig oder überlegen erkannt und ist nach ausgedehnten Untersuchungen von *Fust* und *Böhni*⁴ klinisch erprobt und auf Grund der ausgezeichneten Resultate in den Handel gebracht worden⁵.

* Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

¹ Teilweise vorgetragen am Chemietreffen Schweiz—Österreich, Innsbruck 1963.

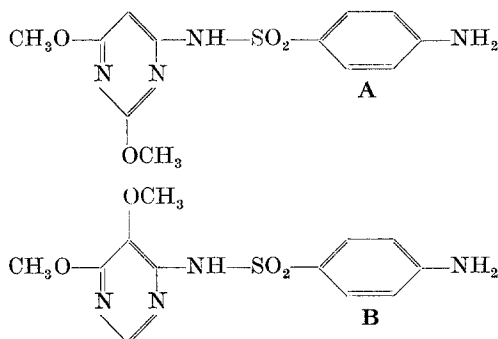
² *H. Bretschneider* und *W. Klötzer*, U.S. Pat. 2 703 800; Mh. Chem. **87**, 136 (1956); *H. Bretschneider*, *W. Klötzer* und *G. Spittler*, Mh. Chem. **92**, 1212 (1961); *H. Bretschneider*, *J. Dehler* und *W. Klötzer*, Mh. Chem. **95**, 207 (1964).

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

⁴ *B. Fust* und *E. Böhni*, Antibiot. Med. and Clin. Therapy **6**, (Suppl 1) 3—10 February 1959; *B. Fust*, *E. Böhni*, *R. J. Schnitzer*, *J. Rieder* und *Th. Struller*, Antibiotica et Chemotherapia **8**, 32 (1960) (Karger, Basel-New York 1960).

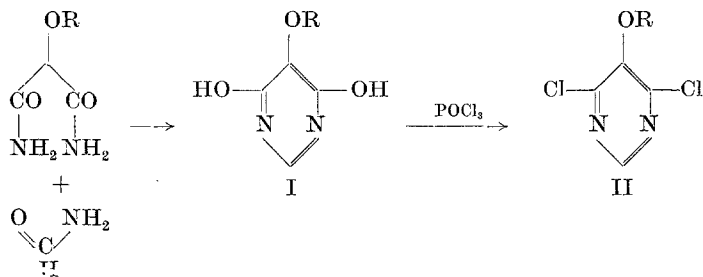
⁵ Madribon® Roche.

Bretschneider wandelte das Gebiet der Sulfa-methoxy-pyrimidine systematisch ab. Im 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxy-pyrimidin⁶ (**B**) fanden er und *Richter*⁷ dann eine Verbindung, die sich nicht nur durch hervorragende Wirkung auszeichnet, sondern auch in Bezug auf Verweildauer im Organismus alle bisher bekannten Sulfonamide übertrifft⁸.



*Mietzsch*⁹ erwähnt in seinem Buch über Sulfonamide, daß die Homologen des 4-Sulfanilamido-2,6-dimethyl-pyrimidins im Tierversuch dem Grundkörper und vielen bekannten Sulfonamiden überlegen sind. Deshalb haben wir eine Anzahl höher substituierter 4-Sulfanilamido-5,6-dialkoxy-pyrimidine synthetisiert. Wir erwarteten eine weitere Steigerung oder Ausdehnung der Wirkung auf Erreger, die bisher gegenüber der Behandlung durch Sulfonamide refraktär waren.

Bei der Herstellung der Pyrimidin-Zwischenprodukte sammelten wir Erfahrungen von allgemeinem Interesse, über die im folgenden berichtet werden soll.



R = Alkyl

⁶ Vorgesehenes Warenzeichen: Fanasil®.

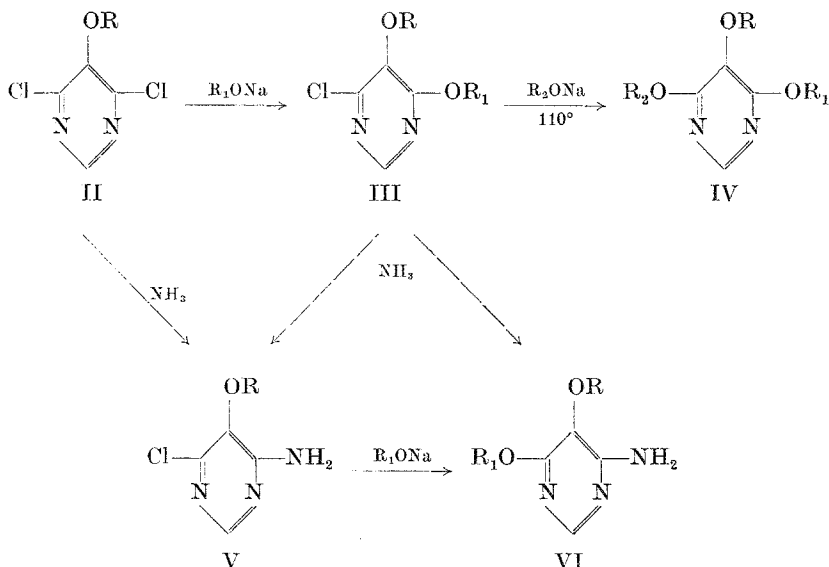
⁷ *W. Richter*, Inauguraldissertation der Universität Innsbruck, 1961; vgl. die vorangehende Mitteilung von *H. Bretschneider*, *W. Richter* und *W. Klötzer*, Mh. Chem. **96**, 1661 (1965); Belg. Pat. 606 659, Deutsch. Pat. 1 173 100.

⁸ *G. Hitzenberger*, Wien. klin. Wschr. **76**, 330 (1964).

⁹ *F. Mietzsch* und *R. Behnisch*, Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfonverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1955), S. 78.

Die Kondensation von Alkoxy-malonsäure-diamiden mit Formamid in Alkohol in Gegenwart von Natriumalkoholat verläuft mit guter Ausbeute. Insbesondere bei kurzer Alkylkette R im 5-Alkoxy-Substituenten sind die erhaltenen 4,6-Dihydroxy-Verbindungen (I) wegen ihrer Wasserlöslichkeit technisch so schwer zu isolieren, daß man die in Alkohol schwerlöslichen Na-Salze abnutzt, trocknet und als solche weiterverarbeitet.

Sowohl die freien 5-Alkoxy-4,6-dihydroxy-pyrimidine (I) als auch die Natriumsalze werden durch Kochen in Phosphoroxychlorid mit je nach dem Substituenten R variierenden Zusätzen von Dimethylanilin in die 5-Alkoxy-4,6-dichlor-pyrimidine (II) übergeführt. Die Verwendung anderer Basen, z. B. schon von Diäthylanilin, verursacht erheblichen Abfall der Ausbeute (an II).



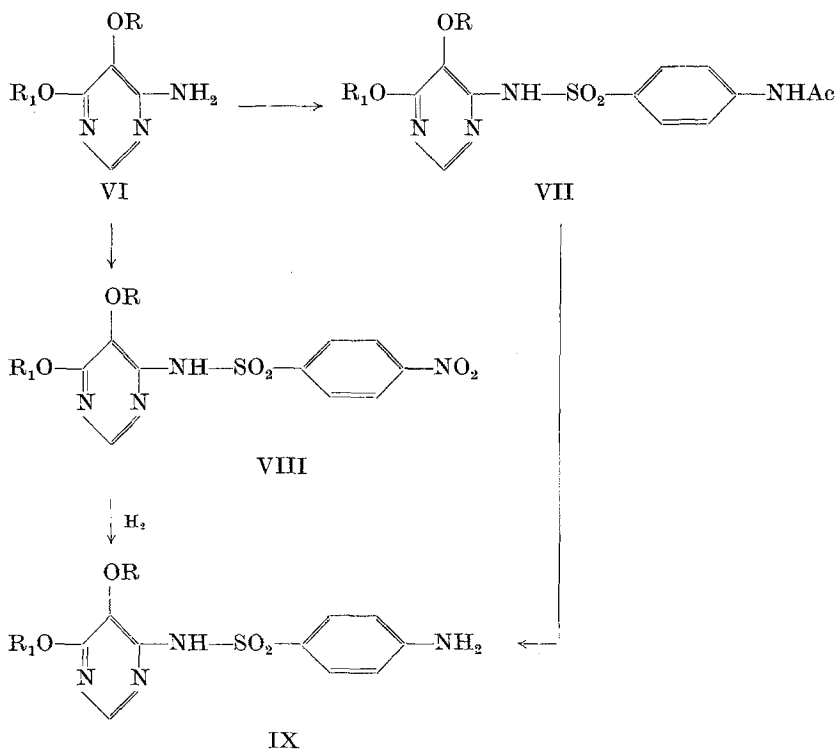
Bei den 4,6-Dichlor-pyrimidinen II reagiert das erste Chlor mit Alkoholaten exotherm; das zweite ist träger und kann erst durch längeres Kochen, unter Umständen unter Druck, durch einen weiteren Alkoxyrest ersetzt werden.

Mit Ammoniak — und Sulfanilamid-Natrium — reagiert in II nur ein Halogenatom. Das zweite kann nachträglich nur mit Na-Alkoholaten oder Aminen durch Kochen, eventuell unter Druck, zur Reaktion gebracht werden.

Weitere, unerwartete Beobachtungen haben wir bei der Umsetzung von 4-Chlor-5,6-dialkoxy-pyrimidinen (III) mit Ammoniak gemacht. Diese Verbindungen reagieren dabei nicht, wie erwartet, zu VI; zum

großen Teil wird die Alkoxy-Gruppe in 6-Stellung, und nicht das Chlor, durch die Amino-Gruppe ersetzt.

Die Sulfonamide werden aus den eben besprochenen Ausgangsmaterialien nach an sich bekannten Methoden hergestellt¹⁰.



Die 4-Amino-5,6-dialkoxy-pyrimidine VI werden mit p-Acetamino-benzol-sulfochlorid umgesetzt und die so erhaltenen N⁴-Acetamino-Verbindungen VII durch alkalische oder saure Hydrolyse in die Sulfonamide IX übergeführt. Man kann auch p-Nitro-benzol-sulfochlorid zur Kondensation verwenden und dann die Nitro-Gruppe reduzieren. Die Hydrierung mit Pd—C als Katalysator verläuft quantitativ. (Dieser Weg ist zur Herstellung von reinen N¹-Acyl-sulfanilamiden geeignet.)

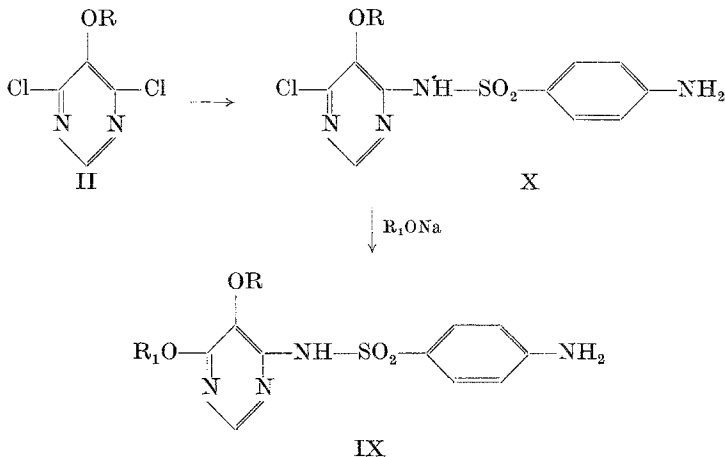
Ein zweiter Weg¹¹ zur Herstellung dieser Sulfonamide besteht in der Umsetzung eines 5-Alkoxy-4,6-dichlor-pyrimidins II mit 2 Mol Sulfanilamid-Natrium, am besten in Dimethylformamid. Man trennt den Überschuss des Sulfanilamids durch Kristallisation ab und erhält durch An-

¹⁰ Ausführliche Zusammenstellung der älteren Literatur vgl. *Mietzsch*⁹ S. 70—79.

¹¹ Die Methode wurde von *H. Bretschneider* mit Erfolg angewendet. Vgl. *Mh. Chem.* **87**, 136 (1956); Belg. Pat. 606 659.

säuern der Lösung mit Essigsäure die 4-Sulfanilamido-5-alkoxy-6-chlor-pyrimidine X. Daraus werden die Dialkoxy-Verbindungen IX durch Kochen mit Natriumalkoholaten in dem entsprechenden Alkohol gewonnen.

Wenn auch diese Wege gut bekannt sind und viel verwendet werden, haben wir doch je nach den Substituenten im Pyrimidinkern nicht immer



den erwarteten Reaktionsverlauf feststellen können. So kondensieren z. B. 4-Amino-5-alkoxy-6-chlor-pyrimidine V nicht mit Sulfochloriden. Ist aber das 6ständige Chloratom schon gegen Alkoxy ausgetauscht (VI), reagieren diese Verbindungen mit Leichtigkeit sogar mit zwei Sulforesten. Einer davon kann mit Alkali leicht und selektiv abgespalten werden.

Die 4-Sulfanilamido-5,6-dialkoxy-pyrimidine IX wurden gegen vier Erreger, 2 grampositive und 2 gramnegative geprüft: an Mäusen gegen eine Pneumokokken- und Colisepsis, ferner gegen eine mehr lokale Infektion mit *Salmonella typhi murium* sowie an Ratten gegen die Staphylokokken-Nephritis. Die Untersuchungen wurden in unserer Mikrobiologischen Abteilung von Frau Dr. E. Böhni durchgeführt; die Resultate hat sie im Juli 1963 am III. Internationalen Symposium für Chemotherapie in Stuttgart vorgetragen¹².

Experimenteller Teil

Alkoxy-malonsäurediamide

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Alkoxy-malonsäuredialkylestern: Zu einem Gemisch von 1 Mol Alkoxy-essigsäure-methylester, 1200 ml absol. Benzol und 1,5 Mol Oxalsäure-dialkylester wurden 60 g NaOCH₃ in kleinen

¹² E. Böhni, H. Bretschneider, B. Fust, A. Grüssner und R. Urban, Proc. 3rd. Internat. Congr. Chemotherapy, Stuttgart 1963, Vol. I, S. 600; Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

Portionen bei 22° innert 3 Stdn. unter Kühlung und Rühren eingetragen. Es wurde über Nacht weiter gerührt, dann auf 4—6° abgekühlt und mit ca. 200 ml eiskalter 15proz. HCl langsam bis zur kongosäuren Reaktion versetzt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit ca. 900 ml CH₂Cl₂ ausgezogen. Nach Trocknen der Benzol- und Methylenchloridlösungen mit Na₂SO₄ und Abdampfen der Lösungsmittel wurde bis zu 100° bei 11 mm der überschüssige Oxalester abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 3 g Glaspulver + 5 mg Eisenpulver in einem Ölbad von 210° bei 400 mm Druck 3 Stdn. erhitzt, anschließend bei 11 mm so lange destilliert, bis nichts mehr überging. Der Rückstand wurde nochmals mit 5 g Glas- und 5 mg Eisenpulver versetzt und 3 Stdn. auf 210° erhitzt; die anschließende Destillation ergab eine zweite Portion Alkoxy-malonester.

Methoxy-malonsäuredimethylester ¹⁴	Sdp. ₁₁ 103—104°, Ausb. 78%
Äthoxy-malonsäuredimethylester ¹⁵	Sdp. ₁₁ 114—116°, Ausb. 80%
Isopropoxy-malonsäuredimethylester	Sdp. ₁₁ 118—121°, Ausb. 72%
Propoxy-malonsäuredimethylester	Sdp. ₁₁ 124—128°, Ausb. 65%
Eutoxy-malonsäuredimethylester	Sdp. ₁₁ 128—130°, Ausb. 63%

Alkoxy-malonsäurediamide: 1 Mol Alkoxy-malonsäure-dialkylester wurde in 400 ml flüssigem NH₃ in einem Schüttelautoklaven 14 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Nach Abblasen des NH₃ wurde der Rückstand mit Wasser angefeuchtet, 3 Stdn. auf 0° gekühlt und genutscht.

Tabelle 1. RO— $\begin{array}{c} \diagup \text{CONH}_2 \\ \text{CH} \\ \diagdown \text{CONH}_2 \end{array}$

R	Schmp., °C	Umgelöst aus	Ausb. % d. Th.	Bruttoformel	C	H	N
CH ₃ ¹⁴	217—218	Wasser	97	C ₄ H ₈ O ₃ N ₂	Ber. 36,36 Gef. 36,46	6,10 6,35	21,20 21,14
C ₂ H ₅ ¹⁶	202	Wasser	97	C ₅ H ₁₀ O ₃ N ₂	Ber. 41,09 Gef. 41,30	6,90 6,59	19,17 19,16
<i>i</i> -C ₃ H ₇	218—219	Wasser	94	C ₆ H ₁₂ O ₃ N ₂	Ber. 45,00 Gef. 44,67	7,55 7,54	17,49 17,70
C ₄ H ₉	174—176	Wasser	85	C ₇ H ₁₄ O ₃ N ₂	Ber. 48,26 Gef. 48,09	8,10 8,15	16,08 16,57

4,6-Dichlor-5-alkoxy-pyrimidine (II)

4,6-Dichlor-5-methoxy-pyrimidin (II, R = CH₃)⁷: 20,4 g Na wurden in 410 ml absol. Alkohol gelöst und auf Raumtemp. abgekühlt. Innert 30 Min. wurden 42 g Methoxy-malonsäure-diamid eingetragen und anschließend 20,4 ml Formamid zugegeben. Die Lösung wurde 3 Stdn. gekocht, wobei

¹³ Die Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert (Fehlergrenze ± 2°).

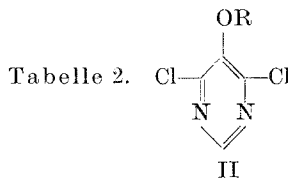
¹⁴ J. Pryde and R. Tecwyn Williams, J. chem. Soc. [London] 1933, 1627.

¹⁵ W. Wislicenus, Ber. dt. chem. Ges. 31, 552 (1898).

¹⁶ D. A. Fairweather, Proc. roy. Soc. Edinburgh 45, 25; Chem. Zbl. 1925, II, 1595.

nach ca. 15 Min. die Kristallisation des Na-Salzes begann. Nach Abkühlen auf 15° wurde genutscht, mit absol. Alkohol gewaschen und im Vak. bei 50° getrocknet. Das rohe trockene Na-Salz (72,4 g) enthielt Natriumformiat. Da das Isolieren der Dihydroxy-Verbindung wegen der großen Löslichkeit in Wasser verlustreich ist, wurde das Na-Salz direkt zur Überführung in das Dichlorid verwendet. Das Na-Salz wurde unter Rühren in 314 ml POCl₃ portionenweise eingetragen, so daß die Temperatur 30° nicht übersteigt. Anschließend wurden 31 ml Dimethylanilin langsam zulaufen gelassen, wobei die Temp. auf 40—50° stieg. Die Reaktionslösung wurde bei 130° Badtemp. 3 Stdn. gekocht. Die Hauptmenge des POCl₃ wurde im Vak. bei 50° Badtemp. bis zur dickflüssigen Konsistenz des Rückstandes abdestilliert. Dieser wurde in noch warmem Zustand unter Rühren auf 1 kg Eis gegossen, wobei die Temp. innert ½ Stde. auf 20° stieg; durch Eiszugabe wurde eine weitere Erhöhung der Temperatur verhindert. Es wurde mit Äther ausgezogen, die Lösung mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das 4,6-Dichlor-5-methoxy-pyrimidin hat nach Umkristallisieren aus Äther—Petroläther einen Schmp. von 57—58°.

C₅H₄ONCl₂. Ber. Cl 39,61. Gef. Cl 39,74.



R	Sdp., °C/Torr	Bruttoformel	Ber. Cl	Gef. Cl
C ₂ H ₅	102—107/12	C ₆ H ₆ ON ₂ Cl ₂	36,73	36,89
<i>i</i> -C ₃ H ₇	108—113/12	C ₇ H ₈ ON ₂ Cl ₂	34,24	34,35
C ₄ H ₉	128—133/12	C ₈ H ₁₀ ON ₂ Cl ₂	32,07	32,19

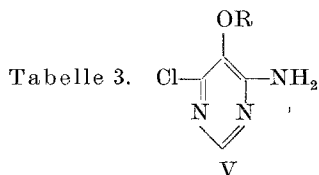
4-Amino-5-alkoxy-6-chlor-pyrimidine (V)

4-Amino-5-methoxy-6-chlor-pyrimidin (V, R = CH₃)⁷: 48 g 4,6-Dichlor-5-methoxy-pyrimidin wurden in 170 ml flüssigem NH₃ in einem Schüttelautoklaven mit N₂ auf 20 Atü aufgedrückt und bei Raumtemp. über Nacht geschüttelt. Nach Abblasen des NH₃ wurde der feste Rückstand in 2*n*-HCl gelöst, die Lösung mit Norit entfärbt und mit 3*n*-Na₂CO₃-Lösung neutralisiert. Es kristallisieren nach 3stdg. Stehen in Eis 35 g (= 82%) 4-Amino-5-methoxy-6-chlor-pyrimidin vom Schmp. 176—178°.

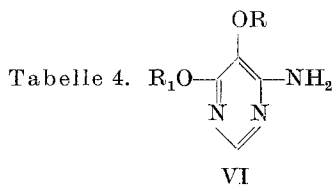
C₅H₆ON₂Cl. Ber. C 37,85, H 3,80, Cl 22,22.
Gef. C 37,73, H 3,77, Cl 22,12.

4-Amino-5,6-dialkoxy-pyrimidine (VI)

4-Amino-5,6-dimethoxy-pyrimidin (VI, R und R₁ = CH₃)⁷: 29,4 g Na wurden in 1000 ml absol. Methanol gelöst, die Lösung mit 170 g 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin in Portionen versetzt und anschließend 18 Stdn. gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols, zuletzt im Vak. bei 50°, wurde der Rückstand mit wenig Wasser versetzt und mit Äther extrahiert, die



R	Schmp., °C	Umgelöst aus	Bruttoformel	C	H	N
C ₂ H ₅	119—120	Acetonitril	C ₆ H ₈ ON ₃ Cl	Ber. 41,51 Gef. 41,71	4,64 4,73	24,21 23,92
<i>i</i> -C ₃ H ₇	139—141	Acetonitril	C ₇ H ₁₀ ON ₃ Cl	Ber. 44,81 Gef. 44,64	5,37 5,17	22,40 22,52
C ₄ H ₉	103—104	Isopropyläther	C ₈ H ₁₂ ON ₃ Cl	Ber. 47,65 Gef. 47,79	5,99 6,04	20,85 20,77



R	R ₁	Schmp., °C	Umgelöst aus	Bruttoformel	C	H	N
CH ₃	C ₂ H ₅	64—65	Isopropyl- äther	C ₇ H ₁₁ O ₂ N ₃	Ber. 49,69 Gef. 49,42	6,55 6,59	24,84 25,21
CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	111—112	Isopropyl- äther	C ₈ H ₁₃ O ₂ N ₃	Ber. 52,45 Gef. 52,66	7,15 7,12	22,93 23,07
CH ₃	C ₃ H ₇	70—71	Isopropyl- äther	C ₈ H ₁₃ O ₂ N ₃	Ber. 52,45 Gef. 52,71	7,15 7,16	22,93 22,91
CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	41—42	Isopropyl- äther	C ₈ H ₁₁ O ₂ N ₃	Ber. 53,03 Gef. 62,74	6,12 6,00	23,19 23,09
CH ₃	C ₁₀ H ₂₁	53—54	Isopropyl- äther	C ₁₅ H ₂₇ O ₂ N ₃	Ber. 64,02 Gef. 64,08	9,67 4,72	14,93 15,02
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	83—84	Isopropyl- äther	C ₈ H ₁₃ O ₂ N ₃	Ber. 52,44 Gef. 52,81	7,15 7,20	22,94 22,93
C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₂₁	32—33	Isopropyl- äther	C ₁₈ H ₃₃ O ₂ N ₃	Ber. 66,83 Gef. 66,98	10,28 10,39	11,99 13,01
C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	98—99	Aceto- nitril	C ₁₂ H ₂₂ O ₃ N ₃ Cl (HCl-Salz)	Ber. 49,40 Gef. 49,17	7,60 7,59	Cl 12,15 Cl 12,14

Ätherlösung mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Schmp. nach Umlösen aus Isopropyläther 88—89°. Ausb. 155 g = 94% d. Th.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$. Ber. C 46,44, H 5,85, N 27,08.
Gef. C 46,60, H 6,18, N 26,95.

4-Sulfanilamido-5,6-dialkoxy-pyrimidine (IX)

4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxy-pyrimidin (IX, R und $\text{R}_1 = \text{CH}_3$)⁷: 62 g 4-Amino-5,6-dimethoxy-pyrimidin wurden in 160 ml absol. Pyridin gelöst, innert 3 Stdn. unter Eiskühlung (bei 3—4°) 130 g 4-Acetaminobenzolsulfchlorid eingetragen und über Nacht bei derselben Temp. gerührt. Der größte Teil des Pyridins wurde im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Eis versetzt. Es kristallisierten 126 g (= 89,5% d. Th.) VII (R und $\text{R}_1 = \text{CH}_3$) vom Schmp. 216—224°; Schmp. nach dem Umlösen aus Eisessig: 230—231°.

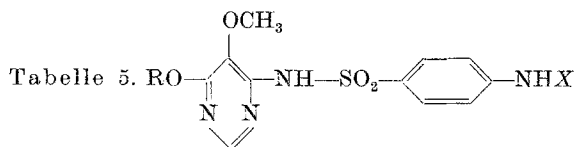
$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$. Ber. C 47,73, H 4,58, N 15,90.
Gef. C 47,76, H 4,29, N 16,03.

Auch die analoge N-4-Formyl-Verbindung wurde hergestellt. Schmp. 194-195°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$. Ber. C 46,16, H 4,17, S 9,48.
Gef. C 46,51, H 4,20, S 9,53.

126 g 4-(4'-Acetaminobenzolsulfonamido)-5,6-dimethoxy-pyrimidin wurden in 1150 ml 2n-NaOH 1,5 Stdn. bei 85—90° gerührt. Die klare Lösung wurde unter Eiskühlung mit konz. HCl bis zur noch deutlichen phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt, mit Tierkohle behandelt und die klare, farblose Lösung mit verd. Essigsäure neutralisiert, wobei 101 g (= 91%) 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxy-pyrimidin kristallin erhalten wurden. Schmp. 201—202°.

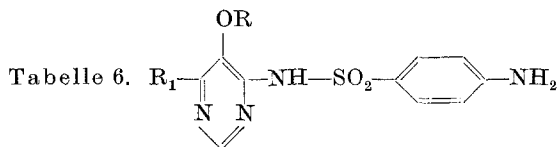
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$. Ber. C 46,44, H 4,55, N 18,05, S 10,33.
Gef. C 46,52, H 4,57, N 17,81, S 10,47.



R	X	Schmp., °C	Umgelöst aus	Bruttoformel	C	H	N	S
C_2H_5	COCH_3	201—202	Eisessig	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$	Ber. 49,17 Gef. 49,36	4,95 4,87	15,29 15,37	8,75 8,82
C_2H_5	H	170—171	DMF-H ₂ O	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$	Ber. 48,14 Gef. 48,47	4,97 5,06	17,28 17,53	9,88 9,85
C_3H_7	COCH_3	186—187	Eisessig	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$	Ber. 50,53 Gef. 50,66	5,30 5,36	14,73 14,52	8,43 8,21
C_3H_7	H	142—143	Acetonitril	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$	Ber. 49,70 Gef. 49,83	5,36 5,23	16,56 16,40	9,47 9,67
<i>i</i> - C_3H_7	COCH_3	195—197	Eisessig	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4\text{S}$	Ber. 50,53 Gef. 50,32	5,30 5,25	14,73 14,52	8,43 8,61
<i>i</i> - C_3H_7	H	136—137	Acetonitril	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$	Ber. 49,70 Gef. 49,68	5,36 5,63	16,56 16,38	9,47 9,43

4-Sulfanilamido-5-alkoxy-6-chlor (bzw. -6-alkoxy)-pyrimidine X (bzw. IX)

4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlor-pyrimidin X (R = CH₃)⁷: 155 g trockenes Sulfanilamid-Na wurden in 500 ml Dimethylformamid (DMF) eingetragen. Zu dem dicken Brei, der unter Rühren auf 100° geheizt wurde, wurden 71,6 g 4,6-Dichlor-5-methoxy-pyrimidin in kleinen Portionen zu-



R	R ₁	Schmp., °C	Umgelöst aus	Bruttoformel*	N	X
CH ₃	OC ₁₀ H ₂₁	94—96	umgefällt	C ₂₁ H ₃₂ O ₄ N ₄ S	Ber. 12,83 Gef. 12,73	S 7,34 S 7,44
CH ₃	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	136—137	Acetonitril	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₄ S	Ber. 16,56 Gef. 16,38	S 9,47 S 9,45
C ₂ H ₅	Cl	215—216	DMF-H ₂ O	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ SCl	Ber. 17,04 Gef. 17,04	Cl 10,78 Cl 10,69
C ₂ H ₅	OCH ₃	228—229	Acetonitril	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₄ S	Ber. 17,28 Gef. 17,19	S 9,88 S 9,99
C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	173—174	DMF-H ₂ O	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₄ S	Ber. 16,56 Gef. 16,62	S 9,47 S 9,42
C ₂ H ₅	OCH ₂ CH=CH ₂	152	Butylacetat	C ₁₅ H ₁₈ O ₄ N ₄ S	Ber. 15,99 Gef. 15,83	S 9,15 S 9,18
C ₂ H ₅	OC ₃ H ₇	162	Butylacetat	C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₄ S	Ber. 15,90 Gef. 15,66	S 9,10 S 9,22
C ₂ H ₅	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	181—183	Butylacetat	C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₄ S	Ber. 15,90 Gef. 15,65	S 9,10 S 9,38
CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	145—146	Butylacetat	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄ S	Ber. 16,66 Gef. 16,78	S 9,53 S 9,70
<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₃	193—195	umgefällt	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₄ S	Ber. Gef.	S 9,47 S 9,75
<i>i</i> -C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	183—184	Acetonitril	C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₄ S	Ber. 15,90 Gef. 15,79	S 9,10 S 9,26
<i>i</i> -C ₃ H ₇	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	170—171	Acetonitril	C ₁₆ H ₂₂ O ₄ N ₄ S	Ber. 15,29 Gef. 15,21	S 8,75 S 8,88
C ₄ H ₉	Cl	172—174	Acetonitril	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N ₄ SCl	Ber. 15,71 Gef. 15,64	Cl 9,93 Cl 10,08
<i>i</i> -C ₃ H ₇	OCH ₂ CH=CH ₂	146—148	umgefällt	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ N ₄ S	Ber. 15,37 Gef. 15,11	S 8,80 S 9,05
C ₄ H ₉	OCH ₃	192—193	Acetonitril	C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₄ S	Ber. 15,90 Gef. 15,98	S 9,10 S 9,19
H	OC ₁₀ H ₂₁	142—144	Acetonitril	C ₂₀ H ₃₀ O ₄ N ₄ S	Ber. 13,26 Gef. 13,09	S 7,59 S 7,65
Cl	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	172—174	Acetonitril	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₄ SCl	Ber. 16,35 Gef. 16,57	S 9,35 S 9,43

* Außer den angeführten Analysen wurden von jeder angeführten Verbindung auch richtige C,H-Werte erhalten.

gegeben. Es entstand eine klare Lösung, welche noch 2 Stdn. bei 95° gerührt wurde. Aus der Reaktionslösung wurden im Vak. (65° Badtemp.) ca. 420 ml DMF abdestilliert. Bei 40° wurden 310 ml Wasser zugegeben und mit ca. 40 ml n-HCl auf pH 7,1 gestellt. Nach 2 Stdn. war der Überschuß an Sulfanilamid auskristallisiert. Es wurde genutscht und das Filtrat mit Essigsäure auf pH 5 gestellt. Nach 18stdg. Stehenlassen wurden 103 g = 82% 4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlor-pyrimidin (Schmp. 174—185°) erhalten. Zur Analyse wurde aus Alkohol-Wasser umkristallisiert, wobei der Schmp. auf 200—202° stieg.

$C_{11}H_{11}N_4O_3SCl$.

Ber. N 17,80, Cl 11,02.

Gef. N 17,94, Cl 11,32.

Anders substituierte Verbindungen s. Tab. 6.

4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-allyloxy-pyrimidin (IX, $R_1 = -CH_2 \cdot CH : CH_2$, $R = CH_3$): 5,75 g Na wurden in 200 ml Allylalkohol gelöst und 31,4 g 4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlor-pyrimidin eingetragen. Nach 3stdg. Kochen wurde der Allylalkohol abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst und mit konz. HCl unter Eiszusatz versetzt, bis eine praktisch klare Lösung erhalten wurde. Nach Behandlung mit Kohle und Filtration wurde die Lösung langsam mit NH_3 auf pH 6 gestellt, die Kristalle genutscht und getrocknet. Das erhaltene

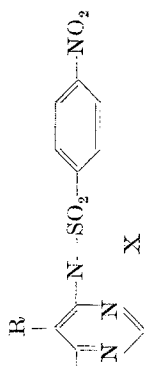


Tabelle 7.

R	R_1	X	Schmp., °C	Umgelöst aus	Bruttoformel*	C	H	S
OCH ₃	C ₁₀ H ₂₁		112—113	Acetonitril	C ₂₇ H ₃₃ O ₁₀ N ₅ S ₂	Ber. 49,77 Gef. 49,79	5,09 5,17	9,84 9,88
OCH ₃	C ₁₀ H ₂₁	H	114—115	Acetonitril	C ₂₁ H ₃₀ O ₆ N ₄ S	Ber. 54,07 Gef. 54,22	6,48 6,38	6,87 6,97
OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₅		124—125	Acetonitril	C ₂₄ H ₂₇ O ₁₁ N ₅ S ₂	Ber. 46,08 Gef. 46,25	4,35 4,30	10,25 10,38
OC ₄ H ₉	OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₅	H	96—98	Alkohol	C ₁₈ H ₂₄ O ₇ N ₄ S	Ber. 49,09 Gef. 49,30	5,49 5,43	7,28 7,39

* Von allen vier Verbindungen wurden auch richtige N-Werte erhalten.

4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-allyloxy-pyrimidin schmilzt nach Umkristallisieren aus Butylacetat bei 145°.

$C_{14}H_{16}O_4N_4S$. Ber. C 50,00, H 4,76, N 16,66.
Gef. C 50,24, H 4,76, N 16,78.

4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5,6-dimethoxy-pyrimidin (VIII, R und $R_1 = CH_3$): 31 g 4-Amino-5,6-dimethoxy-pyrimidin wurden in 140 ml absol. Pyridin gelöst und bei 20° unter Rühren 88 g p-Nitrobenzolsulfochlorid eingetragen. Nach 14stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde Pyridin im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser angerieben. Das auskristallisierte 4-[Bis-(4'-nitrobenzolsulfonyl)-amino]-5,6-dimethoxy-pyrimidin (105 g) schmolz nach Umkristallisieren aus Eisessig bei 216—217°.

$C_{18}H_{15}O_{10}N_5S_2$. Ber. C 41,15, H 2,87, S 12,20.
Gef. C 41,20, H 2,73, S 12,24.

18 g 4-[Bis-(4'-nitrobenzolsulfonyl)-amino]-5,6-dimethoxy-pyrimidin wurden in einer Lösung von 4,3 g NaOH in 200 ml absol. Methanol bis zur Lösung 15—30 Min. gekocht. Methanol wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst, die Lösung nach Behandlung mit etwas Kohle filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Das so erhaltene 4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5,6-dimethoxy-pyrimidin (13 g) zeigte nach Umkristallisieren aus Acetonitril den Schmp. 136—138°.

$C_{12}H_{13}O_6N_4S$. Ber. C 42,36, H 3,55, N 16,46.
Gef. C 42,43, H 3,58, N 16,36.

4-(N-1-Acetyl-4'-nitrobenzolsulfonamido)-5,6-dimethoxy-pyrimidin: 33 g 4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5,6-dimethoxy-pyrimidin wurden in 70 ml absol. Pyridin mit 33 ml Essigsäureanhydrid 3 Stdn. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Eindampfen im Vak. kristallisierte der Rückstand aus Alkohol. Es wurden 31 g der N¹-Acetyl-Verbindung erhalten; Schmp. nach Umkristallisieren aus Acetonitril: 160—162°.

$C_{14}H_{14}O_7N_4S$. Ber. C 43,97, H 3,69, N 14,65, S 8,38.
Gef. C 43,98, H 3,73, N 14,58, S 8,54.

4-(N-1-Acetylsulfanilamido)-5,6-dimethoxy-pyrimidin: 13 g 4-(N¹-Acetyl-4'-nitrobenzolsulfonamido)-5,6-dimethoxy-pyrimidin wurden in 540 ml Eisessig mit 13 g 5proz. Pd—C bei Raumtemp. hydriert. Die ber. Menge H₂ war nach 2 Stdn. aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde der Eisessig im Vak. bei 50° abgedampft, der Rückstand mit absol. Alkohol versetzt und das auskristallisierte 4-(N¹-Acetyl-sulfanilamido)-5,6-dimethoxy-pyrimidin abgenutscht (8,5 g); es schmolz nach Umkristallisieren aus Acetonitril bei 196—198°.

$C_{14}H_{16}O_5N_4S$. Ber. C 47,73, H 4,57, S 9,10.
Gef. C 47,94, H 4,63, S 9,10.

4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5-butoxy-6-chlor-pyrimidin: 44,2 g 4,6-Dichlor-5-butoxy-pyrimidin wurden in 270 ml DMF bei 50° mit 89,6 g p-Nitrobenzolsulfonamid-Natrium versetzt; weiter wurde analog der Herstellung des 4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlor-pyrimidins (X, R = CH₃) vorgegangen. Das 4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5-butoxy-6-chlorpyrimidin zeigte nach Umkristallisieren aus Acetonitril den Schmp. 165—168°.

$C_{14}H_{15}O_5N_4Cl$. Ber. C 43,48, H 3,90, N 14,49.
Gef. C 43,48, H 3,97, N 14,44.

4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5-butoxy-6-methoxy-pyrimidin (VIII, R = C₄H₉, R₁ = CH₃): 23,9 g 4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5-butoxy-6-chlorpyrimidin wurden in eine Lösung von 3,51 g Na in 110 ml absol. Methanol eingetragen und 44 Stdn. gekocht. Nach Abkühlen wurde mit Eisessig auf pH 6 gestellt und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Das 4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5-butoxy-6-methoxy-pyrimidin kristallisierte aus und schmolz nach Umlösen aus Alkohol bei 136—137°.

C₁₅H₁₈O₆N₄S. Ber. C 47,12, H 4,74, S 8,38.
Gef. C 47,02, H 4,81, S 8,48.

Das entspr. 4-(4'-Nitrobenzolsulfonamido)-5-methoxy-6-chlorpyrimidin schmolz nach dem Umlösen aus Acetonitril bei 193—194°.

C₁₁H₉O₅N₄S · Cl. Ber. C 38,33, H 2,63, N 16,25, S 9,30.
Gef. C 38,25, H 2,53, N 16,14, S 9,57.

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien (Leitung Dr. A. Dirscherl) ausgeführt.