

Darstellung verschiedener 2,6-disubstituierter 4-Sulfanilamidopyrimidine

7. Mitt. über neue N₁-substituierte Sulfanilamide

Von

G. Spiteller und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(Eingegangen am 19. Dezember 1960)

Im 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin wurden die beiden Chloratome wahlweise gemeinsam oder zweistufig gegen Alkoxy- oder Alkylmercaptoreste ausgetauscht. Partiiell reagiert bevorzugt das 2-ständige Halogenatom, während das 6-ständige derberer Bedingungen zum Umsatz bedarf. Die so erhaltenen gleichartig oder verschieden in 2,6-Stellung durch Alkoxy- bzw. Alkylmercaptoreste substituierten 4-Aminopyrimidine wurden mit N-Carbäthoxysulfanilsäurechlorid acyliert und durch alkal. Verseifung die entsprechenden 2,6-disubstituierten 4-Sulfanilamidopyrimidine gewonnen.

Wie in einer vorausgehenden Arbeit¹ gezeigt wurde, werden im 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin (I) beide Chloratome bei Behandlung mit überschüssiger Natriummethylatlösung unter Druck und bei erhöhter Temperatur gegen Methoxylreste ausgetauscht.

Bei drucklosem Umsatz von 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin mit nur etwas mehr als einem Mol Natriummethylat in methanol. Lösung fand unter Selbsterwärmung des Reaktionsgemisches und anschließendem Erwärmen auf max. 50° der Austausch von nur einem Chloratom zu (III) statt (Vers. 1). Eine genaue Einhaltung der Versuchsbedingungen ist unbedingt erforderlich, da sowohl geringfügige Temperaturerhöhungen als auch zu hohe Methylatkonzentrationen die Bildung von schwer abtrennbarem 2,6-Dimethoxy-4-aminopyrimidin (II) zur Folge haben.

¹ Vgl. 6. Mitt.: H. Bretschneider, W. Klötzer und G. Spiteller, Mh. Chem. **92**, 128 (1961); in der 6. Mitt. sind die Substituenten anders beziffert als in der vorliegenden 7. Mitt.

Zur Festlegung der Stellung der Methoxylgruppe wurde das erhaltene Monochlor-monomethoxy-4-aminopyrimidin der katalytischen Reduktion mit $\text{Pd}/\text{CaCO}_3^2$ unterworfen. Dabei wurde unter Aufnahme von 1 Mol H_2 das Chloratom durch Wasserstoff ersetzt (Vers. 2). Das Reaktionsprodukt konnte durch Mischschmelzpunktsprobe mit einem nach *Johnson*³ dargestellten Präparat als 2-Methoxy-4-aminopyrimidin (IV) identifiziert werden, so daß es sich bei dem Monochlormonomethoxykörper um das 6-Chlor-2-methoxy-4-aminopyrimidin (III) handeln muß.

Im 6-Chlor-2-methoxy-4-aminopyrimidin (III) ließ sich durch Umsatz mit überschüssigem Natrium-äthylmercaptid in absol. methanolischer Lösung unter Druck und bei erhöhter Temperatur (100°) das 6-ständige Cl-Atom gegen den Äthylmercaptorest austauschen (Vers. 3), so daß ein 6-Äthylmercapto-2-methoxy-4-aminopyrimidin (V) entstand.

In Umkehrung der Reaktionsschrittfolge wurde ferner das 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin (I) zuerst mit 1 Mol Natrium-äthylmercaptid bei 80° in Methanol zu einem Äthylmercapto-4-amino-chlorpyrimidin (VI) umgesetzt (Vers. 4), in welchem das Chloratom mit CH_3ONa /Methanol unter Druck gegen den Methoxyrest ausgetauscht wurde (Vers. 5). Die erhaltene Verbindung (VII) erwies sich nach der Analyse als isomer zu der vorhin beschriebenen Verbindung (V), deren Konstitution festgelegt ist, und war nach Schmp. und Mischprobe verschieden von dieser. Danach und auf Grund der Synthese muß es sich um das 2-Äthylmercapto-4-amino-6-methoxypyrimidin (VII) handeln.

Die Darstellung des 2,6-Diäthylmercapto-4-aminopyrimidins (VIII) aus 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin ließ sich in einem Schritt durch Erhitzen mit überschüssigem Natrium-äthylmercaptid in methanolischer Lösung im Autoklaven bei 110° erzielen (Vers. 6).

In gleicher Weise wurde durch Umsatz der Natriumalkoholate des Allylkohols und des Glykolmonomethyläthers (Methylcellosolve) das 2,6-Diallyloxy-4-aminopyrimidin (IX) und das 2,6-Di-(β -methoxy)-äthoxy-4-aminopyrimidin (X) erhalten (Vers. 7 und 8).

Die Aminopyrimidine (V), (VII), (VIII) und (IX) wurden in Pyridin bei 80° Badtemperatur mit N-Carbäthoxysulfanilsäurechlorid, (X) mit N-Acetyl-sulfanilsäurechlorid, acyliert (Vers. 10a, b, c, d, e).

Da in der Literatur genaue Herstellungsvorschriften für Phenylurethan⁴ und N-Carbäthoxysulfanilsäurechlorid⁵ zu fehlen scheinen, seien hiefür dienliche Angaben, auf Versuchen von *J. Bader* beruhend, im Versuch 9 zusammengefaßt.

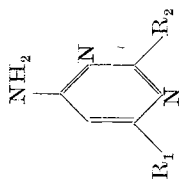
² *M. Busch* und *H. Stöve*, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1063 (1916).

³ *G. E. Hilbert* und *T. B. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 1152 (1930).

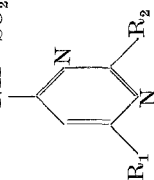
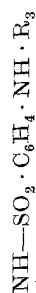
⁴ *Th. Wilm* und *G. Wischin*, Ann. Chem. **147**, 157 (1868).

⁵ *R. Adams*, *P. H. Long* und *A. J. Johanson*, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2342 (1939).

Formelübersicht I. 2,6-disubstituierte 4-Aminopyrimidine

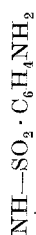


Nr.	R ₁	R ₂	Schmp.	Vers.	Analysenbeleg
(I)	Cl	Cl	—	vgl. 1	
(II)	CH ₃ O	CH ₃ O	—	vgl. 1	
(III)	Cl	CH ₃ O	130°	1	C ₅ H ₆ ClN ₃ O. Ber. CH ₃ O 19,45. (159,6) Gef. CH ₃ O 19,44.
(IV)	H	CH ₃ O	169°	2	
(V)	C ₂ H ₅ S	CH ₃ O	83—84°	3	
(VI)	Cl	C ₂ H ₅ S	78—79°	4	
(VII)	CH ₃ O	C ₂ H ₅ S	117—118°	5	
(VIII)	C ₂ H ₅ S	C ₂ H ₅ S	72—73°	6	
(IX)	CH ₂ :CHCH ₂ O	CH ₂ :CHCH ₂ O	52—54°	7	
(X)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	63—64° u. 84—85°	8	

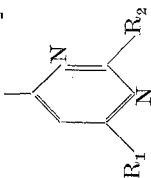
Formelübersicht II. 2,6-disubstituierte 4-(N₄-Acylsulfonylamido)-pyrimidineVgl. Allgemeine Vorschrift
zu Versuch 10 a—e

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Vers. 10	Ausb. %	Schmp. umgel. aus	Analysenbeleg
(XI)	C ₂ H ₅ S	CH ₃ O	C ₂ H ₅ OCO	a	94	172—173° Alkohol	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂ . (412,52) Ber. N 13,59, S 15,54. Gef. N 13,26, S 15,54.
(XII)	CH ₃ O	C ₂ H ₅ S	C ₂ H ₅ OCO	b	82	188—189° Alkohol	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂ . (412,52) Ber. N 13,59, S 15,54. Gef. N 13,54, S 15,34.
(XIII)	C ₂ H ₅ S	C ₂ H ₅ S	C ₂ H ₅ OCO	c	88	167—168° Alkohol	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₃ . (442,61) Ber. S 21,73. Gef. S 21,59.
(XIV)	CH ₂ :CHCH ₂ O	CH ₂ :CHCH ₂ O	C ₂ H ₅ OCO	d	94	164—165° Alkohol	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₆ S. (434,51) Ber. N 12,90, S 7,38. Gef. N 12,89, S 7,46.
(XV)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ CO	e	60	164—165° Methanol	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₇ S. (440,52) Ber. N 12,72, S 7,28. Gef. N 12,45, S 7,31.

Formelübersicht III. 2,6-disubstituierte 4-Sulfanilamidopyrimidine



Vgl. Allgemeine
Vorschrift zu
Vers. 11.



Nr.	R ₁	R ₂	Vers. 11	Ausb. %	Schmp.*	Analysenbeleg
(XVI)	C ₂ H ₅ S	CH ₃ O	a	97	178—179°	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₂ . (340,45) Ber. N 16,46, S 18,83, Gef. N 16,28, S 18,91.
(XVII)	CH ₃ O	C ₂ H ₅ S	b	75	181—182°	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₂ . (340,45) Ber. N 16,46, S 18,83, Gef. N 16,41, S 18,88.
(XVIII)	C ₂ H ₅ S	C ₂ H ₅ S	c	94	176—177°	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃ . (370,54) Ber. N 15,13, S 25,96, Gef. N 14,96, S 25,83.
(XIX)	CH ₂ =CHCH ₂ O	CH ₂ =CHCH ₂ O	d	90	163—164°	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S. (362,44) Ber. N 15,46, S 8,85, Gef. N 15,32, S 8,91.
(XX)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O	e			Isolierung via Ag- und Na-Salz Vgl. Vers. 11e, 12, 13, 14

* Umgelöst aus Alkohol

Die auf diesem Weg dargestellten 2,6-disubstituierten 4-(4-N-Carbäthoxysulfanilamido)-pyrimidine XI, XII, XIII, XIV und das 2,6-Di-(β -methoxy)-äthoxy-4-(4-N-acetyl-sulfanilamido)-pyrimidin XV wurden mit 5 Mol n NaOH zu den Sulfonamiden (XVI, XVII, XVIII, XIX und XX) verseift (Vers. 11 a, b, c, d, e).

Das 2,6-Di-(β -methoxy)-äthoxy-4-(sulfanilamido)-pyrimidin (XX) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Wie *Rose*⁶ angibt, ließen sich auch von dem analog gebauten 4,6-Di-(β -äthoxy)-äthoxy-2-(sulfanilamido)-pyrimidin nur kristalline Na-Salze herstellen.

Der Nachweis, daß es sich bei der öligen Verbindung (XX) um das gesuchte Sulfonamid handelt, wurde durch die Darstellung eines Silber-salzes (Vers. 12), dessen Zerlegung mit H₂S und Reacetylierung zu (XV) erbracht (Vers. 13). Auch ein Natriumsalz ließ sich von (XX) darstellen (Vers. 14).

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

Experimenteller Teil

Vers. 1: *Darstellung von 2-Methoxy-4-amino-6-chlorpyrimidin (III)*

Zu 21,2 g rohem 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin (I) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen war, unter kräftigem Rühren 50 ml einer Na-Methylatlösung, die 3,14 g Na enthielt, rasch zugetropft. Dann wurde mit 15 ml absol. Methanol nachgespült. Die Temp. des Reaktionsgemisches stieg innerhalb von 10 Min. auf 35°. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde am Wasserbad innerhalb 30 Min. die Temp. auf 50° erhöht und weitere 30 Min. bei gleicher Temperatur weitergerührt. Darauf wurde das überschüssige Methanol im Vak. bei 40° abgezogen und der ölige, rötliche Rückstand mit 30 ml Wasser angerieben. Die gelblich gefärbten Kristalle (18 g) wurden abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Rohausb.: 87%.

Zur Reinigung wurde unter Kohlezusatz aus Wasser umkristallisiert. Die in seidigen, weißen Nadeln ausfallende Verbindung (14,2 g = 69%, bez. auf rohes Dichloraminopyrimidin) schmolz bei 127—129° und war leicht löslich in Benzol und Alkohol, schwer löslich in Äther; in Petroläther und kaltem Wasser sehr schwer löslich. Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert und dann im Vak. (120°/0,5 mm) sublimiert; Schmp. 130°.

C₅H₆ClN₃O (159,6). Ber. OCH₃ 19,45. Gef. OCH₃ 19,44.

Vers. 2: *Katalytische Reduktion von 2-Methoxy-4-amino-6-chlorpyrimidin (III) zu 2-Methoxy-4-aminopyrimidin (IV)*

1,3 g CaCO₃/Pd-Katalysator, der nach *Busch*² bereitet worden war, wurde in 10 ml absol. Methanol aushydriert. Zur Katalysatorsuspension wurden 798 mg 2-Methoxy-4-amino-6-chlorpyrimidin (III) (5 m Mol), die in 35 ml

⁶ F. L. Rose und G. A. P. Tuey, J. Chem. Soc. [London] **1946**, 81.

absol. methanol. NaOH (1 g) gelöst worden waren, und 10 ml Methanol zum Nachspülen zugefügt. Es wurden innerhalb von 15 Min. 134,5 ml H_2 aufgenommen (ber. für Versuchsbedingungen 128 ml). Dann stoppte die H_2 -Aufnahme. Das im Vak. zur Trockene gebrachte Katalysatorfiltrat wurde mit etwas Wasser angerieben. Es kristallisierten 510 mg (81,5%) weiße Kristalle vom Schmp. 160—167° aus. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmolz die Verbindung IV bei 169°. Mit einem nach *Johnson*² dargestellten authentischen Präparat trat bei der Mischschmelzpunktsprobe keine Depression ein.

Vers. 3: *Darstellung von 2-Methoxy-4-amino-6-äthylmercaptopyrimidin (V)*

13,4 g 2-Methoxy-4-amino-6-chlorpyrimidin (III) wurden zu 20 ml Na-Methylatlösung, die 113 mg Na pro ml enthielt, und 10 ml 90proz. Äthylmercaptan zugefügt. Das inhomogene, im Autoklaven befindliche Gemisch wurde im Ölbad während 2 Stdn. auf 100° erhitzt, wobei sich am Boden NaCl kristallin abschied, während gleichzeitig das 2-Methoxy-4-amino-6-chlorpyrimidin (III) in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde das überschüssige Äthylmercaptan und Methanol im Vak. abgezogen und der ölige Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt. Das abgeschiedene Öl wurde in 150 ml Äther aufgenommen. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung wurde stark konzentriert und mit der mehrfachen Menge Petroläther versetzt. Beim Anreiben kristallisierten 13,1 g (84% d. Th.) weiße Kristalle aus, die zunächst durch Destillation bei 140° und 0,5 mm Druck gereinigt wurden.

Zur weiteren Reinigung wurde nochmals aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Die Verbindung war in Alkohol, Benzol und Äther sehr leicht, in Petroläther schwer löslich. Das analysenreine Produkt schmolz bei 83—84°.

$C_7H_{11}N_3OS$ (185,27). Ber. N 22,69, S 17,30. Gef. N 22,74; S 17,23.

Vers. 4: *Darstellung von 2-Äthylmercapto-4-amino-6-chlorpyrimidin (VI)*

Zu einer Lösung von 20 ml Äthylmercaptan und 48 ml absol. Methanol, in dem 3,75 g Na (ber. 3,45 g) enthalten waren, wurden 24,6 g 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin (I) zugefügt. Darauf wurde die inhomogene Mischung im Autoklaven 1 Stde. auf 50° (Ölbadtemp.) erwärmt. Das Dichloraminopyrimidin ging unter gleichzeitiger Abscheidung von NaCl in Lösung. Darauf wurde das überschüssige Methanol und Äthylmercaptan im Vak. bei 50° abgezogen. Der ölige Rückstand wurde zwischen 20 ml H_2O und 200 ml Äther verteilt. Der ölige Rückstand der neutral gewaschenen und getrockneten Ätherlösung (24 g) lieferte nach Anreiben mit Petroläther 19,5 g einer Verbindung vom Schmp. 55—65° (69% d. Th.). Das Rohprodukt eignet sich bereits zur Weiterverarbeitung.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei 0,5 mm Druck und 130° destilliert. Das farblose Öl kristallisierte beim Anreiben mit Petroläther. Aus dem gleichen Lösungsmittel wurde zur Analyse umkristallisiert; Schmp. 78—79°.

Die Verbindung ist in Äther, Benzol und Alkohol sehr leicht löslich, schwer in Petroläther.

$C_6H_8ClN_3S$ (189,69). Ber. N 22,16, S 16,90. Gef. N 22,02, S 17,22.

Vers. 5: *Darstellung von 2-Äthylmercapto-4-amino-6-methoxypyrimidin (VII)*

17,5 g rohes 2-Äthylmercapto-4-amino-6-chlorpyrimidin (VI) wurden mit 30 ml Na-Methylatlösung, die 2,4 g (berechnet 2,1 g) Na enthielt, versetzt und 2 Stdn. im Autoklaven auf 100° erhitzt (rasche Lösung des Chlorpyrimidins

und NaCl-Abscheidung). Der Vakuum eindampfrest ergab mit etwas Wasser angerieben einen Kristallbrei, dessen Ätherlösung neutral gewaschen wurde. Der Ätherrückstand wurde bei 0,5 mm destilliert. Bei 135—140° ging ein farbloses Öl über, das in der Vorlage zu Kristallen vom Schmp. 94—105° erstarrte: 13,5 g (79,5% d. Th.). Die Verbindung ist löslich in Alkohol, schwerer in Äther und sehr schwer in Petroläther.

Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert. Schmp. 117—118°.

$C_7H_{11}N_3OS$ (185,27). Ber. N 22,69, S 17,30. Gef. N 22,70, S 17,31.

Vers. 6: *Darstellung von 2,6-Diäthylmercapto-4-amino-pyrimidin (VIII)*

8,4 g rohes 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin (I) wurden in einem Glasautoklaven mit 20 ml Äthylmercaptan (90proz.) übergossen. Dann wurden 38 ml Natriummethylatlösung, die 2,8 g Na enthielt, zugefügt und 6 Stdn. im Ölbad auf 110° erhitzt. Der dunkle Vakuum eindampfrest kristallisierte nach Verreiben mit 20 ml H_2O . Man nahm mit 200 ml Äther auf und wusch das klare Ätherfiltrat, welches nach dem Trocknen 8,6 g (77,5% d. Th.) an kristallisiertem VIII hinterließ. Nach einer Kugelrohrdestillation (bei 0,5 mm und 155—160° Luftbadtemp.) wurden 8 g (72% d. Th.) als zunächst farbloses Öl erhalten. Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Äther, Benzol und Alkohol, ziemlich schwer in Petroläther und Wasser. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert; Schmp. 72—73°.

$C_8H_{13}N_3S_2$ (215,36). Ber. S 29,77. Gef. 29,83.

Vers. 7: *Darstellung von 2,6-Diallyloxy-4-amino-pyrimidin (IX)*

8,2 g 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin (I) wurden im Autoklaven mit 60 ml absol. Allylkalkohol, der 4 g Na (berechnet 2,46 g) gelöst enthielt, als inhomogenes Gemisch 2 Stdn. auf 100° erhitzt (Kochsalzabscheidung). Nach Verjagen der leichtflüchtigen Anteile im Vak. wurde zwischen Wasser und Äther verteilt und der Ätherrest einer Vakuumdestillation (0,5 mm 120 bis 130° Luftbadtemp.) unterworfen. 7,5 g (72,5% d. Th.) farbloses Öl, das beim Anreiben mit Äther/Petroläther in Kristallen vom Schmp. 48—53° erstarrte, wurde erhalten. Die Verbindung ist in Petroläther sehr schwer, in Äther ziemlich leicht und in Alkohol äußerst leicht löslich. Zur Analyse wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert; Schmp. 52—54°.

$C_{10}H_{13}N_3O_2$ (207,23). Ber. N 20,28. Gef. N 20,42.

Vers. 8: *Darstellung von 2,6-Di-(β -methoxy)-äthoxy-4-amino-pyrimidin (X)*

In einem Autoklaven wurde die Auflösung von 5,5 g metallischem Na in 60 ml Methylcellosolve mit 16 g rohem 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin (I) während 3 Stdn. auf 100° erhitzt (Kochsalzabscheidung). Nun wurde das überschüssige Methylcellosolve im Vak. möglichst vollständig abdestilliert. (Das Methylcellosolve muß möglichst weitgehend entfernt werden, da ansonsten bei der späteren Aufarbeitung das Reaktionsprodukt in der wäßrigen Phase bleibt.) Der Rückstand wurde anteilweise mit 500 ml Benzol extrahiert, die neutral gewaschene Benzollösung mit Tierkohle aufgekocht und filtriert. Dann wurde das Benzol abdestilliert und der rötlich gefärbte Rückstand mit Äther angerieben (Rohausb.: 17,9 g = 76% d. Th.). Nach Umkristallisation aus Methanol/Äther zeigte die Verbindung einen Schmp. von 84—85°. Beim Umkristallisieren aus Petroläther/Äther wurde eine zweite Modifikation, die bei 63—64° schmolz, isoliert.

Zur Analyse wurde die Verbindung aus Äther umkristallisiert. Schmp. 84—85°.

$C_{10}H_{17}N_3O_4$ (243,26). Ber. N 17,28. Gef. N 17,38.

Vers. 9: a) *Phenylurethan*⁴

Zu 92 g frisch destilliertem Anilin, 150 ml Äther und 100 ml Wasser wurde unter kräftigem Rühren eine Mischung von 108 g Chlorkohlensäureäthylester in 50 ml Äther so zugetropft, daß die Temp. nie 5° überst. (Eis-Kochsalzkühlung, Zugabedauer 2 Stdn.). Nach Zugabe der Hälfte des Chlorkohlensäureesters wurde aus einem 2. Tropftrichter eine Lösung von 40 g NaOH in 60 ml Wasser so zugefügt, daß die Zugabe von NaOH und Chlorkohlensäureester gleichzeitig beendet war. Es wurde noch 15 Min. gerührt, dann abgetrennt, nachgeäthert. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung wurde im Vak. ohne Anwendung eines Kühlers destilliert. Nach Abtrennung eines Vorlaufs wurde das Urethan als wasserklares Öl vom Sdp.₁₁ 145—146° in 90% Ausb. erhalten. Das Destillat erstarrte in der Vorlage zu Kristallen vom Schmp. 53°. — Statt der Destillation kann bei gleichbleibender Ausbeute auch die Umkristallisation aus Wasser herangezogen werden.

b) *N₄-Carbäthoxysulfanilsäurechlorid*⁵

In einem mit Rührer und Thermometer versehenen Dreihalskolben (Korkverschluß) wurden 250 ml Chlorsulfonsäure mit einer Eis-Kochsalzmischung gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurden in 5 g-Anteilen 80 g feingepulvertes Phenylurethan so eingetragen, daß die Temp. nie über 5° stieg. Nach Beendigung der Zugabe wurde ¼ Stde. in der Kälte weitergerührt, über Nacht belassen, dann am Wasserbad 1 Stde. auf 75—80° erwärmt. Es wurde gekühlt und auf Eis gegossen. Das zunächst schmierig ausfallende Sulfochlorid erstarrte beim Anreiben. Es wurde filtriert, die Kristalle mit Wasser, NaHCO₃-Lösung und Wasser bis zum neutralen Ablauf gewaschen und in 600 ml Benzol gelöst. Die heiß gehaltene benzol. Schicht wurde rasch im Scheidetrichter abgetrennt und mit wenig MgSO₄ getrocknet. Nach dem Filtrieren kristallisierten 46 g Sulfochlorid aus. Durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere 12 g erhalten (Ausb.: 45%). Umkristallisieren aus Benzol, Schmp. 103°.

Vers. 10: *Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der N₄-Acylsulfanilamidopyrimidine* (vgl. Formelübersicht II)

Das Aminopyrimidin wurde in der 2½fachen Gewichtsmenge absol. Pyridin gelöst und die Lösung mit einem etwa 5—10proz. Überschuß an N₄-Carbäthoxysulfanilsäurechlorid versetzt, wobei sich die Lösung orange färbte. Nach kurzem Stehen wurde am Wasserbad während 1 Stde. auf 70—80° erwärmt, das Pyridin im Vak. abgezogen und der zähe honigartige Rückstand mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung behandelt. Das sich abscheidende Na-Salz wurde durch Erwärmen in viel Wasser gelöst und von Spuren Na₂CO₃-unlöslichen Rückstandes abfiltriert, (wahrscheinlich N,N-Disulfonylderivat). Das klare Filtrat wurde mit Eisessig angesäuert, wobei sich das acylierte Sulfonamid kristallin abschied.

Vers. 11: *Verseifung der Acylsulfonamide* (vgl. Formelübersicht III)

Allgemeine Vorschrift: Die nach Vers. 10 erhaltenen acylierten Sulfonamide wurden in 5 Mol n NaOH gelöst und 1 Stde. am Wasserbad erhitzt.

Dabei ging das evt. ausgefallene, schwer lösliche Na-Salz der Acylverbindung allmählich in Lösung. Die abgekühlte Lösung wurde tropfenweise mit 50proz. Essigsäure neutralisiert. Der meist schwach gefärbte Niederschlag des Sulfonamides wurde durch Umkristallisieren aus Alkohol unter Kohlezusatz gereinigt.

Vers. 12: *Darstellung eines Silbersalzes des öligen Sulfonamides XX*

Das durch Verseifen nach Vers. 11 aus 3 g XV erhaltene Öl wurde in verd. NH_3 gelöst und in der Kälte mit AgNO_3 gefällt. Das amorph ausfallende Ag-Salz (3,2 g = 93% d. Th.) wurde in etwas Dimethylformamid bei 30° gelöst und nach Filtration zur Kristallisation in den Tiefkühlschrank gestellt. Das Silbersalz kristallisierte in großen weißen Kristallen. Es ist sehr empfindlich gegen Erwärmen (Abscheidung von Ag) und zeigt einen Zersp. von 262 bis 264°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{AgN}_4\text{O}_6\text{S}$ (505,35). Ber. N 11,09. Gef. N 10,97.

Vers. 13: *Reacetylierung des Sulfonamids (XX)*

Durch die Suspension von 400 mg Ag-Salz von XX (Vers. 12) in 80 ml Alkohol wurde H_2S geleitet. Das ausgefallene Ag_2S wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Der zähe, honigartige Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Er wurde in ca. 1 ml Pyridin gelöst und 1 ml Essigsäureanhydrid zugefügt. Nach 2täg. Stehen bei Zimmertemp. wurde noch 20 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt, dann das überschüssige Pyridin und Essiganhydrid abgezogen und der braune Rückstand mit Sodalösung versetzt. Es wurde von einer Spur ungelöster, brauner schmieriger Substanz abfiltriert und mit Essigsäure neutralisiert. Nach kurzem Kratzen schieden sich 230 mg (65,5%) weiße Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 165° schmolzen und mit XV keine Depression zeigten.

Vers. 14: *Darstellung des Na-Salzes von 2,6-Di-(β -methoxy)-äthoxy-4-sulfanilamido-pyrimidins*

12,6 g Acetylsulfonamid XV wurden wie bei Vers. 11 beschrieben mit 143 ml n NaOH verseift. Das ölig ausfallende Sulfonamid wurde in Essigester gelöst, die Essigesterlösung mit Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und dann das Lösungsmittel entfernt. Es hinterblieb ein leicht gelb gefärbtes zähes Öl (11 g, 96% d. Th.).

Das Öl wurde in 10 ml absol. Methanol aufgenommen und mit einer Na-Methylatlösung, die 105 mg Na pro ml enthielt, bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Dazu waren 5,6 ml Lösung nötig (ber.: 6,0 ml). Nun wurde vorsichtig mit Äther gefällt. Das Na-Salz schied sich fein kristallin ab und wurde als leicht gelb gefärbtes Produkt vom Schmp. 80–100° erhalten (Ausb.: 11,5 g, 96% d. Th.).

Das Salz ist sehr leicht in H_2O und Alkohol löslich. Die wäßrige Lösung zeigt neutrale Reaktion und schmeckt bitter.

Die auf Lösungsmittelfreie Substanz umgerechneten Analysenwerte zeigen, daß noch kein ganz reines Salz vorlag.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{NaO}_6\text{S}$. Ber. N 13,32, S 7,62, Na 5,47.
Gef. N 13,32, S 6,80, Na 4,56.