N¹-(5-ハロゲノピリミジニル) スルファニルアミド誘導体の合成¹⁾

平田三四司, 磯田純郎, 金尾宗史, 清水弘也

第一製薬株式会社総合研究所²⁾

Synthesis of N¹-(5-Halogenopyrimidinyl) sulfanilamide Derivatives¹⁾

MIYOSHI HIRATA, SUMIRO ISODA, MUNEFUMI KANAO and HIROYA SHIMIZU

Research Laboratories, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received August 27, 1971)

A series of 5-halogenopyrimidinylsulfanilamides (I), possessing methyl, alkoxy, and/or alkylthio groups in the pyrimidine ring, were prepared from the corresponding N⁴-acetyl derivatives (II) by alkaline hydrolysis. Most of II were prepared from N⁴-acetyl-pyrimidinylsulfanilamide derivatives by halogenation with NBS or NCS, and the effect of substituents in the pyrimidine ring upon the halogenation reaction was clarified.

ピリミジン核にメチル基およびメトキシ基を有するピリミジン系スルファニルアミド誘導体は多数合成され、現在化学療法薬として使用されているものも少なくない。われわれもさきにピリミジン核にメチル基およびメトキシ基を有する一連のピリミジン系スルファニルアミド誘導体の合成および抗菌性について報告した。³⁾ 一方ピリミジン核 5 位にブロム基を有し、さらにメチル基、メトキシ基およびメチルチオ基を有するピリミジン系スルファニルアミド誘導体としては、N¹-(5-bromo-2-pyrimidinyl)sulfanilamide,⁴⁾ N¹-(5-bromo-4-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide,⁵⁾ N¹-(5-bromo-4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide,⁶⁾ N¹-(5-bromo-2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)sulfanilamide,⁷⁾ および N¹-(5-bromo-4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide⁸⁾ が報告されているにすぎない。

今回われわれは 5 位に主としてブロム基を有し、他にメチル基、メトキシ基およびメチルチオ基などを有するピリミジン系スルファニルアミド誘導体 27 種の合成を行ない、その間若干の新知見が得られたので報告する。合成を行なった化合物は一括して Table I に示す。

合成方法

上記 27 種の化合物はいずれも N⁴-acetyl-N¹-(5-halogeno-substd. or unsubstd. -pyrimidinyl)sulfanilamide の合成およびその加水分解による N¹-(5-halogeno-substd. or unsubstd. -pyrimidinyl)sulfanilamide の合成の 2 工程を経て合成された。

N⁴-Acetyl-N¹-(5-halogeno-substd. or unsubstd. pyrimidinyl)sulfanilamide 誘導体の合成

合成は次の 4 方法により行なった。

- 5-Halogeno-aminopyrimidine 類と N-acetyl sulfanilyl chloride (ASC) との反応。
- N⁴-Acetyl-N¹-(substd. or unsubstd. purimidinyl)sulfanilamide のハロゲン化。
- 5-Halogeno-chloropyrimidine 類と N⁴-acetylsulfanilamide Na 塩 (AcSulNa) との反応。
- N⁴-Acetyl-N¹-(5-halogeno-chloropyrimidinyl)sulfanilamide と MeO⁻ との反応。

1) 一部は日本薬学会第 91 年会で発表, 福岡, 1971 年 4 月。

2) Location: Minamifunabori-cho, Edogawaku, Tokyo.

3) 平田三四司, 長崎泉吉, 磯田純郎, 中沢信彦, 小林利彦, 大島康夫, 内藤武男, 薬誌, **87**, 410 (1967).

4) H. Horstmann, T. Knott, W. Scholtan, E. Schraufstätter, A. Walter, U. Wörfel, *Arzneimittel-Forschung*, **11**, 682 (1961).

5) J.M. Sprague, U.S. Patent 2494524 (1950) [C.A., **44**, 5388 (1950)].

6) J.P. English, J.H. Clark, J.W. Clapp, D. Seeger, R.H. Ebel, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 453 (1946).

7) VEB Fabenfabrik Wolfen, Brit. Patent 940535 (1963) [C.A., **60**, 2973 (1964)].

8) E. Hannig, E. Baeselt, *Pharmazie*, **23**, 701 (1968) [C.A., **70**, 87737 (1969)].

TABLE I. N¹-(5-Halogeno substd. or unsubstd. -pyrimidinyl)sulfanilamide

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Starting material	Yield (%)	Recryst. solvent	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
										Calcd.			Found		
										C	H	N	C	H	N
1	Sul. ^{a)}	OCH ₃	Br	H	28	50	MeOH	236—238 (decomp.)	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₄ SBr	36.78	3.05	15.60	36.33	3.00	15.34
2	Sul.	OH	Br	H	28	63	MeOH	259 (decomp.)	C ₁₀ H ₉ O ₃ N ₄ SBr	34.79	2.63	16.23	34.38	2.63	16.47
3	Sul.	SCH ₃	Br	H	29	74	MeOH	222—225	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₄ S ₂ Br	35.20	2.96	14.93	34.80	3.35	14.32
4	Sul.	CH ₃	Br	OCH ₃	30	78	MeOH	232—234 (decomp.)	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₄ SBr	38.61	3.51	15.01	38.51	3.68	14.82
5	Sul.	CH ₃	Br	SCH ₃	31	78	acetone	240—242	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	37.02	3.31	14.39	37.55	3.26	14.52
6	Sul.	OCH ₃	Br	OCH ₃	32	64	MeOH	220—221 (decomp.)	C ₁₂ H ₁₃ O ₄ N ₄ SBr	37.03	3.37	14.40	36.85	3.83	14.17
7	Sul.	OCH ₃	Br	SCH ₃	33	42	aq. MeOH	218—220 (decomp.)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	35.56	3.23	13.82	35.52	3.35	13.63
8	Sul.	SCH ₃	Br	SCH ₃	34	44	MeOH	240	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	34.20	3.11	13.30	34.13	3.07	13.69
9	H	Sul.	Br	H	35	70	EtOH	233—235 (decomp.)	C ₁₀ H ₉ O ₃ N ₄ SBr	36.48	2.76	17.02	36.47	3.03	16.52
10	OCH ₃	Sul.	Br	H	36	77 ^{b)}	MeOH	183—185	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₄ SBr	36.78	3.09	15.60	36.95	3.18	15.37
11	SCH ₃	Sul.	Br	H	37	50	MeOH	198—201	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₄ S ₂ Br	35.20	2.96	14.93	35.72	2.97	15.28
12	OH	Sul.	Br	H	37	50	DMF-MeOH	241—243 (decomp.)	C ₁₀ H ₉ O ₃ N ₄ SBr	34.78	2.63	16.24	35.07	3.14	16.40
13	H	Sul.	Br	CH ₃	38	80	NaOH-AcOH	216—219	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₄ SBr	38.49	3.23	16.32	37.25	3.17	16.24
14	OCH ₃	Sul.	Br	CH ₃	39	46	aq. MeOH	201.5	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ SBr	38.61	3.51	15.01	38.89	3.38	15.10
15	SCH ₃	Sul.	Br	CH ₃	40	48	MeOH	194—195	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	37.02	3.37	14.39	36.63	3.21	13.90
16	H	Sul.	Br	OCH ₃	41	44	MeOH	203—205	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₄ SBr	36.78	3.09	15.60	36.58	3.02	15.53
17	CH ₃	Sul.	Br	OCH ₃	42	79	EtOH	233—234.5 (decomp.)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ SBr	38.61	3.51	15.01	38.28	3.60	15.20
18	OCH ₃	Sul.	Br	OCH ₃	43	36	MeOH	198—199	C ₁₂ H ₁₃ O ₄ N ₄ SBr	37.03	3.37	14.40	37.09	3.35	14.49
19	SCH ₃	Sul.	Br	OCH ₃	44	58	MeOH	178—181	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	35.56	3.23	13.82	35.62	3.25	13.28
20	H	Sul.	Br	SCH ₃	45	69	EtOH	232 (decomp.)	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₄ S ₂ Br	35.20	2.96	14.93	35.14	3.11	14.58
21	CH ₃	Sul.	Br	SCH ₃	46	67	EtOH	231.5 (decomp.)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	37.02	3.37	14.39	36.56	3.40	14.58
22	OCH ₃	Sul.	Br	SCH ₃	47	44	MeOH	199—202	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	35.56	3.23	13.82	34.91	3.10	13.70
23	SCH ₃	Sul.	Br	SCH ₃	48	77	MeOH	209—210	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	34.20	3.11	13.30	33.94	3.06	12.96
24	Sul.	CH ₃	Cl	SCH ₃	49	70	acetone	228—230	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Cl	41.79	3.80	16.25	41.80	3.93	15.94
25	Sul.	CH ₃	Cl	OCH ₃	50	76	DMF-MeOH	254—256	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Cl	43.83	3.99	17.04	43.82	4.04	16.73
26	Sul.	CH ₃	Cl	OC ₂ H ₅	51	40	MeOH	219—220	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₂ Cl	45.54	4.41	16.35	45.77	4.25	15.98
27	Sul.	CH ₃	Cl	SC ₂ H ₅	52	40	MeOH	185—186	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₂ Cl	43.51	4.21	15.61	43.88	4.45	15.16

a) sul. represents H₂N- -SO₂NH-

b) based on compound 53

TABLE II. N⁴-Acetyl-N¹-(5-halogeno substd. or

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Method	Starting material	Yield (%)	Recryst. solvent
28	AcSul. ^{a)}	OCH ₃	Br	H	A	59	63	MeOH
					B	60	95	
29	AcSul.	SCH ₃	Br	H	B	61	48	MeOH
30	AcSul.	CH ₃	Br	OCH ₃	A	62	80	aq. MeOH
					B	63	100	
31	AcSul.	CH ₃	Br	SCH ₃	A	64	74	aq. MeOH
					B	65	11	
32	AcSul.	OCH ₃	Br	OCH ₃	B	66	99	MeOH
33	AcSul.	OCH ₃	Br	SCH ₃	B	67	94	MeOH
34	AcSul.	SCH ₃	Br	SCH ₃	B	68	91	MeOH
35	H	AcSul.	Br	H	B	69	62	MeOH
36	OCH ₃	AcSul.	Br	H	B	70	— ^{b)}	acetone-AcOEt
					D	53	66	
37	SCH ₃	AcSul.	Br	H	B	71	50	acetone
38	H	AcSul.	Br	CH ₃	B	72	37	NaOH-AcOH
					C	73	66	
39	OCH ₃	AcSul.	Br	CH ₃	B	74	— ^{b)}	EtOH
					D	54	48	
40	SCH ₃	AcSul.	Br	CH ₃	B	75	33	MeOH
					C	76	63	
41	H	AcSul.	Br	OCH ₃	B	77	82	EtOH
42	CH ₃	AcSul.	Br	OCH ₃	B	78	67	EtOH
43	OCH ₃	AcSul.	Br	OCH ₃	B	79	83	EtOH
44	SCH ₃	AcSul.	Br	OCH ₃	B	80	90	MeOH
45	H	AcSul.	Br	SCH ₃	B	81	57	MeOH
46	CH ₃	AcSul.	Br	SCH ₃	B	82	60	DMF-EtOH
47	OCH ₃	AcSul.	Br	SCH ₃	B	83	33	MeOH
48	SCH ₃	AcSul.	Br	SCH ₃	B	84	42	MeOH
49	AcSul.	CH ₃	Cl	SCH ₃	A	85	50	AcOEt
50	AcSul.	CH ₃	Cl	OCH ₃	A	86	46	aq. EtOH
					B	78	98	
51	AcSul.	CH ₃	Cl	OC ₂ H ₅	A	87	62	aq. MeOH
52	AcSul.	CH ₃	Cl	SC ₂ H ₅	A	88	46	AcOEt
53	Cl	AcSul.	Br	H	C	89	35	EtOH
54	Cl	AcSul.	Br	CH ₃	C	90	65	EtOH
55	AcSul.	H	Br	H	A	91	12	MeOH
					B	92	32	
56	AcSul.	CH ₃	Br	H	A	93	44	MeOH
					B	94	— ^{b)}	
57	AcSul.	CH ₃	Br	CH ₃	A	95	36	aq. MeOH
					B	96	— ^{b)}	
58	CH ₃	AcSul.	Br	CH ₃	C	97	22	EtOH

^{a)} AcSul. represents CH₃CONH- -SO₂NH-.^{b)} Find on TLC.¹⁶⁾^{c)} mp are not reported.⁴⁾^{d)} Reported mp^a

mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
		Calcd.			Found		
		C	H	N	C	H	N
235—238	C ₁₃ H ₁₃ O ₄ N ₄ SBr	38.91	3.26	13.96	39.16	4.10	13.06
229—232 (decomp.)	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	37.41	3.14	13.43	37.49	3.30	13.90
231—234	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₄ SBr	40.49	3.64	13.49	40.41	3.44	14.32
237—238 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₂ Br	38.98	3.51	12.99	38.91	3.46	12.54
233—236 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₅ N ₄ SBr	38.99	3.51	12.99	38.90	3.89	12.99
134—136 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₄ S ₂ Br	37.59	3.38	12.52	37.52	3.69	11.93
199—203	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₃ Br	36.29	3.26	12.09	36.58	3.77	12.06
266—268 (decomp.)	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₄ SBr	38.82	2.99	15.09	38.93	3.22	15.31
206—208	C ₁₃ H ₁₃ O ₄ N ₄ SBr	38.91	3.27	13.96	39.10	3.23	13.45
234—238 (decomp.)	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	37.41	3.14	13.43	37.77	3.07	13.00
262—264 (decomp.)	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₄ SBr	40.53	3.40	14.54	40.28	3.45	14.35
234—235 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₄ SBr	40.49	3.64	13.49	40.18	3.75	13.49
215—218	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₂ Br	38.98	3.51	12.99	38.70	3.46	12.80
231—233	C ₁₃ H ₁₃ O ₄ N ₄ SBr	38.91	3.26	13.96	39.01	3.51	14.32
234—237.5 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₄ SBr	40.49	3.64	13.49	40.41	3.64	13.60
228 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₅ N ₄ SBr	38.99	3.51	12.99	39.00	3.80	13.10
223—226	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₄ S ₂ Br	37.59	3.38	12.52	37.58	3.27	12.74
252—253.5 (decomp.)	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₄ S ₂ Br	37.41	3.14	13.43	37.38	3.11	13.80
250 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₂ Br	38.98	3.51	12.99	39.02	3.53	13.21
226—227 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₄ S ₂ Br	37.59	3.38	12.52	37.05	3.45	12.48
224—225 (decomp.)	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₃ Br	36.29	3.26	12.09	36.39	3.43	12.89
233—234	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₄ S ₂ Cl	43.46	3.91	14.48	42.94	4.18	14.63
213—216	C ₁₄ H ₁₅ O ₄ N ₄ SCl	45.34	4.08	15.11	44.79	4.11	14.91
205—206	C ₁₅ H ₁₇ O ₄ N ₄ SCl	46.81	4.45	14.56	47.12	4.65	14.35
193—195	C ₁₅ H ₁₇ O ₃ N ₄ S ₂ Cl	44.94	4.27	13.98	45.37	4.79	13.61
237—239 (decomp.)	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ N ₄ SBrCl	35.53	2.48	13.81	35.62	2.80	13.77
245 (decomp.)	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₄ SBrCl	37.20	2.88	13.35	37.13	2.97	13.27
267.5 (decomp.) ^{e)}							
248 ^{d)}							
262—264 (decomp.) ^{e)}							
223—225.5	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₄ SBr · 3/4 C ₂ H ₅ OH	42.91	4.53	12.92	42.48	4.33	13.15

261—262^{e)}^{e)} mp are not reported.^{e)}

これら4方法により得られた化合物を Table II に示す。

A 法：この方法は一般的な sulfanilamide 誘導体の合成方法であるが、2-amino-5-bromopyrimidine (91)⁹⁾ では低収率であり、4-amino-5-bromo-2,6-dimethylpyrimidine⁹⁾ および 4-amino-5-bromo-6-methoxy-2-methylthiopyrimidine⁹⁾ と ASC との反応は進行しなかった。したがって本方法は 2-amino-5-halogenopyrimidine 誘導体についてのみ適用した。

B 法：Pyrimidine の 5 位の bromo 化は臭素によるのが一般的¹⁰⁾ であるが、Nishiwaki¹¹⁾ は methyl, methoxy, amino 基などを有する一連の pyrimidine 誘導体を N-bromosuccinimide (NBS) を使用して高収率にて 5-bromo 体を得ている。そこで NBS が N¹-(pyrimidinyl)sulfanilamide の pyrimidine 5 位の bromo 化に適用出来るか否かを、N¹-(6-methoxy-4-pyrimidinyl)sulfanilamide¹²⁾ を用いて検討したが目的物は得られなかった。しかし Chart 1 に示すように N⁴-acetyl-N¹-(4-methoxy-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (60)¹³⁾ を氷酢酸中 NBS 1.3 mole と 90° に 2.5 時間加熱反応させて mp 235—238° の無色結晶を 95% の収率で得た。これは 2-amino-5-bromo-4-methoxypyrimidine (59)¹⁴⁾ と ASC との縮合により別途合成した N⁴-acetyl-N¹-(5-bromo-4-methoxy-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (28) と同一物であることを、各種スペクトルおよび混融により確定した。これにより N⁴-acetyl-N¹-(pyrimidinyl)sulfanilamide 誘導体が NBS により pyrimidine 部 5 位に bromo 化されることが明らかとなったので一連の化合物について氷酢酸中 NBS による bromo 化を行なった。この反応により、pyrimidine 部に置換基がないかまたは methoxy, methylthio 基がある場合は pyrimidine 5 位に bromo 化が進行するが、pyrimidine 部の置換基が methyl 基のみの場合は pyrimidine 5 位と methyl 基の bromo 化が同時に進行することが判明した。

すなわち、N⁴-acetyl-N¹-(4-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (94)¹⁵⁾ を氷酢酸中 NBS 1.1 mole と反応

- 9) T. Nishiwaki, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **10**, 1029 (1962).
- 10) D.J. Brown, "The Pyrimidines," Interscience Publishers, New York, N.Y., 1962.
- 11) a) T. Nishiwaki; *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **9**, 38 (1961); b) *idem. Tetrahedron*, **22**, 2401 (1966).
- 12) 奥田教幸, 国吉家治, 大島康夫, 長崎泉吉, 薬誌, **82**, 1039 (1962).
- 13) R.O. Roblin, Jr., P.S. Winnek, J.P. English, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 567 (1942).
- 14) H. Bader, N. Spiere, *J. Org. Chem.*, **28**, 2155 (1963).
- 15) R.O. Roblin, Jr., J.H. Williams, P.S. Winnek, J.P. English, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2002 (1940).

させると薄層クロマトグラフィー (TLC)¹⁶⁾ により原料 **94** 以外に 2 つのスポットを示した。原料スポットが消失するまで NBS を追加し、計 2.1 mole の NBS を使用すると 1 スポットとなり、N⁴-acetyl-N¹-(5-bromo-4-bromomethyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (**99**) を単離した。**99** の構造は元素分析値および核磁気共鳴 (NMR)¹⁷⁾ において 6.88 (1H, d, $J=5$) の **94** の pyrimidine 5 位の H に由来するシグナルの消失と、2.32 (3H, s) の **94** pyrimidine 4 位の CH₃ に由来するシグナルの 4.52 (2H, s) へのシフトにより決定した。NBS 1.1 mole の際の原料以外の 2 スポットは **99** および別途合成した N⁴-acetyl-N¹-(5-bromo-4-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (**56**)⁵⁾ と一致した。N⁴-acetyl-N¹-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (**96**)¹⁸⁾ においても反応は同様な経過をたどったが、N⁴-acetyl-N¹-(2-methyl 又は 2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)sulfanilamide (**101**)¹⁹⁾ または (**102**)¹⁹⁾ の場合は、反応は単純ではなく前者では TLC で 7 スポットを、後者では 3 スポットを示し、成績体を単離することは出来なかった。

NBS による反応を N⁴-acetyl-N¹-(6-methoxy または 2,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl)sulfanilamide (**77**)¹²⁾ または (**79**)²⁰⁾ を用いて溶媒および反応条件の検討を行なったが Table IV に示すように氷酢酸中 100° 前後の加熱が最もすぐれていた。また NBS 以外の bromo 化剤として、N-bromoacetamide (NBA), 1,3-dibromo-3,5-dimethylhydantoin (NBMH) を使用して同様な氷酢酸中の bromo 化を検討したが、Table V に示すように高収率で反応は進行した。N-Chlorosuccinimide (NCS) も NBS と同様に使用し、pyrimidine 5 位が chloro 化された化合物を得た。

Chart 3

すなわち N⁴-acetyl-N¹-(4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (**78**)²¹⁾ を氷酢酸中 90° に加熱反応し N⁴-acetyl-N¹-(5-chloro-4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (**50**) を得た。**50** の構造は、元素分析値、各種スペクトルおよび 2-amino-5-chloro-4-methoxy-6-methylpyrimidine (**86**)^{11b)} と ASC との縮合による別途合成により確認した。

C 法 : 5-Bromo-4-chloro-6-methylpyrimidine (**73**)²²⁾ を acetamide 中 AcSulNa と 140—160° に加熱すると 4 位 chloro 基のみ反応した N⁴-acetyl-N¹-(5-bromo-6-methyl-4-pyrimidinyl)sulfanilamide (**38**) を得た。

また 5-bromo-2,4-dichloro-6-methylpyrimidine (**90**)²³⁾ と AcSulNa との反応で得られたもの **54** が pyrimidine 4 位と反応したことは **54** の接触還元で N⁴-acetyl-N¹-(6-methyl-4-pyrimidinyl)sulfanilamide (**72**)¹²⁾ を生ずることより明らかである。また同様に 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine (**89**)²⁴⁾ と AcSulNa との反応はその成績体 **53** を NaOCH₃ と反応させ **36** としたのち接触還元し N⁴-acetyl-N¹-(2-methoxy-4-pyrimidinyl)sulfanilamide (**70**)²⁵⁾ を生ずることより pyrimidine 4 位で反応が起っていることは明らかである。

D 法 : 上記 C 法で得られる化合物中 pyrimidine 2 位または 4 位に chloro 基を有するものは NaOMe と反応

16) Silca Reider(第一化学製)を用い、CHCl₃:cyclohexane:EtOH=3:3:1 で展開し I₂ の蒸気で検出。

17) 10% DMSO-d₆ 溶液として日本電子 JNM-4H-100 型で測定。Chemical Shift は TMS より δ 値で、J は Hz で示す。

18) J.M. Sprague, L. W. Kissinger, R.M. Lincoln, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3028 (1941).

19) 松川泰三, 太田武八郎, 白川研蔵, 薬誌, **70**, 283 (1950).

20) J. Wojciechowski, *Acta Polon. Pharm.* **19**, 121 (1962) [*C.A.*, **59**, 1633 (1963)].

21) H.J. Backer, A. B. Grevenstuk, *Rec. Trav. Chim.*, **61**, 291 (1942) [*C.A.*, **38**, 2326 (1944)].

22) H.C.V.D. Plas, *Rec. Trav. Chim.*, **84**, 1101 (1965).

23) 松川泰三, 太田武八郎, 薬誌, **70**, 134 (1950).

24) N. Whittaker, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1646.

25) W. Klötzer, J. Schantl, *Monatsh.*, **94**, 1178 (1963).

TABLE III. Starting Materials of the Compounds Listed in Table II

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	mp (°C)	
					Found	Reported
59	NH ₂	OCH ₃	Br	H	125—126	118 ¹⁴⁾
60	AcSul. ^{a)}	OCH ₃	H	H	239	— ^{b)} 13)
61	AcSul.	SCH ₃	H	H	249—253 (decomp.)	
62	NH ₂	CH ₃	Br	OCH ₃	245—248	153—155 ^{11b)}
63	AcSul.	CH ₃	H	OCH ₃	251—253	263—265 ²¹⁾
64	NH ₂	CH ₃	Br	SCH ₃	138—140	140—142 ²⁶⁾
65	AcSul.	CH ₃	H	SCH ₃	228—232	— ^{b)} 27)
66	AcSul.	OCH ₃	H	OCH ₃	235	235 ²⁸⁾
67	AcSul.	OCH ₃	H	SCH ₃	195—198	
68	AcSul.	SCH ₃	H	SCH ₃	196—200	
69	H	AcSul.	H	H	209—211 (decomp.)	215.5—217.5 ²⁹⁾
70	OCH ₃	AcSul.	H	H	221—222	228—231 ²⁵⁾
71	SCH ₃	AcSul.	H	H	242—243	210—211 ³⁰⁾
72	H	AcSul.	H	CH ₃	224—228	— ^{b)} 12)
73	H	Cl	Br	CH ₃	53—56	55—55.5 ²²⁾
74	OCH ₃	AcSul.	H	CH ₃	211—215	— ^{b)} 21)
75	SCH ₃	AcSul.	H	CH ₃	227—230	
76	SCH ₃	Cl	Br	CH ₃	72—73	69—70 ³¹⁾
77	H	AcSul.	H	OCH ₃	219—221	220—221 ¹²⁾
78	CH ₃	AcSul.	H	OCH ₃	211—213	211—213 ³²⁾
79	OCH ₃	AcSul.	H	OCH ₃	212—214	218—219 ³⁰⁾
80	SCH ₃	AcSul.	H	OCH ₃	227	226—227 ³⁰⁾
81	H	AcSul.	H	SCH ₃	230—235	230—235 ¹²⁾
82	CH ₃	AcSul.	H	SCH ₃	222—224	
83	OCH ₃	AcSul.	H	SCH ₃	218—220	— ^{b)} 33)
84	SCH ₃	AcSul.	H	SCH ₃	208—209	208—209 ³⁰⁾
95	NH ₂	CH ₃	Cl	SCH ₃	137—139	
96	NH ₂	CH ₃	Cl	OCH ₃	142—144	138—141 ^{11b)}
87	NH ₂	CH ₃	Cl	OC ₂ H ₅	123—125	
88	NH ₂	CH ₃	Cl	SC ₂ H ₅	125—127	
89	Cl	Cl	Br	H	92—93 (5 mmHg) ^{c)}	112—113 (12 mmHg) ^{c)} 24)
90	Cl	Cl	Br	CH ₃	42—43	42—43 ²³⁾
91	NH ₂	H	Br	H	235—237	242—244 ⁶⁾
92	AcSul.	H	H	H	258—259	258—259 ¹⁵⁾
93	NH ₂	CH ₃	Br	H	192—195	195 ³⁴⁾
94	AcSul.	CH ₃	H	H	241—242	248—249 ¹⁵⁾
95	NH ₂	CH ₃	Br	CH ₃	174—177	184 ³⁵⁾
96	AcSul.	CH ₃	H	CH ₃	240	246.8—247.4 ³⁶⁾
97	CH ₃	Cl	Br	CH ₃	45	45 ³⁷⁾

a) AcSul. represents CH₃CONH- -SO₂NH-

b) mp are not reported

c) bp

- 26) H.C. Koppel, R.H. Springer, R.K. Robins, C.C. Cheng, *J. Org. Chem.*, **26**, 792 (1961).
 27) H.J. Backer, A.B. Grevenstuk, *Rec. Trav. Chim.*, **64**, 115 (1945) [*C.A.*, **40**, 3412 (1940)].
 28) F.L. Rose, G.A.P. Tuey, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 81.
 29) R.G. Shepherd, W.E. Taft, H.M. Krazinski, *J. Org. Chem.*, **26**, 2764 (1961).
 30) 上田武雄, 辻 忠和, 特公昭 37—4894.
 31) H.C. Koppel, R.H. Springel, C.C. Cheng, *J. Org. Chem.*, **26**, 1884 (1961).
 32) 斎藤清一, 特公昭 37—987.
 33) G. Spiteller, H. Bretschneider, *Monatsh.*, **92**, 183 (1961).
 34) E. Benary, *Chem. Ber.*, **63**, 2601 (1930).
 35) C.C. Price, N.J. Leonard, R.L. Whittle, *J. Org. Chem.*, **10**, 327 (1945).
 36) W.T. Caldwell, E.C. Kornfeld, C.K. Donnel, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2188 (1941).
 37) 落合英二, 伊藤義弥, 薬誌, **57**, 579 (1937).

させ methoxy 置換体とした。

これら 4 種の合成反応の出発原料は特記した場合を除き、既知の方法により合成したものであり、出発原料を一括して Table III に示した。

N¹-(5-Halogeno-substd. or unsubstd. pyrimidinyl)sulfanilamide 誘導体の合成

これらの sulfanilamide 誘導体はいずれも N⁴-acetyl 体の加水分解により得られた。N⁴-acetyl 体の加水分解は常法により 1N または 2N NaOH を 3—18 mole 当量使用し 100° 以下で行なったが、この際 N⁴-acetyl-N¹-(5-bromo-4-methoxy-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (28) および N⁴-acetyl-N¹-(5-bromo-2-methylthio-4-pyrimidinyl)sulfanilamide (37) においては当量以上のアルカリの使用により methoxy 基、methylthio 基の加水分解が同時に起ることが見られた。

原料合成中に得られた 3 種の、pyrimidine 5 位が H の新規な sulfanilamide を一括して Table VI に示す。ここで得られた sulfanilamide 類の抗菌試験などについては、後日報告の予定である。

実験の部³⁸⁾

N¹-(5-Halogeno-substd. or unsubstd. pyrimidinyl) sulfanilamide 一般合成法——N⁴-Acetyl 体を 1N または 2N NaOH 3—18 当量にとかし、沸騰水浴上加温。冷却後 AcOH で pH 4.0 とし析出物を濾取し再結晶す。

N¹-(5-Bromo-4-hydroxy-2-pyrimidinyl) sulfanilamide (2) 28 4.5 g を 10% NaOH 30 ml に溶かし 80° に

38) 融点および沸点は未補正, IR は日立 EPI-G₂ 型で測定。

TABLE IV. Bromination of 77 or 79 by NBS

Compd. No.	Solvent	Condition		Yield (%)
		Temp. (°C)	Time (hr)	
77	AcOH	90	2	82
77	DMF	90	2	75
77	Pyridine	90	2	50
79	AcOH	r.t. ^{a)}	24	82
79	AcOH	50	3	65
79	AcOH	90	2	82
79	DMF	90	3	65
79	Pyridine	90	3	72
79	EtOH	reflux	2	37

a) room temperature.

TABLE V. Bromination of 77 or 79 in AcOH at 90°

Compd. No.	Reagent	Yield (%)
77	NBA	100
77	NBMH	98
79	NBA	95
79	NBMH	70

TABLE VI. N¹-(Substituted-pyrimidinyl)sulfanilamide

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Starting material	Yield (%)	Recryst. solvent	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
									Calcd.	(Found)	
103	Sul. ^{a)}	SCH ₃	H	61	31	MeOH	270—271 (decomp.)	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₄ S ₂	44.56 (44.62)	4.08 (4.11)	18.90 (18.77)
104	Sul.	OCH ₃	SCH ₃	67	58	aq. MeOH	159—162	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ N ₄ S ₂	44.16 (44.90)	4.32 (4.35)	17.17 (17.24)
105	CH ₃	Sul.	SCH ₃	82	58	MeOH	165	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₄ S ·CH ₃ OH	45.59 (45.11)	5.30 (5.14)	16.36 (16.09)

a) Sul. represents H₂N--SO₂NH-

3 hr 加温, AcOH にて pH 4.0 とし析出物を浮取. MeOH より再結晶. mp 259° (decomp.), 2.50 g, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1695.

N¹-(5-Bromo-2-hydroxy-4-pyrimidinyl) sulfanilamide (12) 37 1.0 g を 2N NaOH 10 ml と 90° に 3 hr 加温. AcOH にて pH 6.0 とし析出物を浮取. DMF-MeOH より再結晶. mp 241—243°, 0.42 g.

N⁴-Acetyl-N¹-(5-halogeno-substd. or unsubstd. pyrimidinyl) sulfanilamide 一般合成法—A法: 5-Halogeno-aminopyrimidine を pyridine に溶かし, 1.1 当量の ASC を加え 25—80° で 2—24 hr 反応. pyridine を減圧下留去し, 残留物を水にあげ析出物を浮取し再結晶す.

B法: N⁴-Acetyl-N¹-(substd. or unsubstd. -pyrimidinyl) sulfanilamide 10 mmole を AcOH 100 ml にとかし, NBS または NCS 1.1—2.1 当量を加え 90° で 2—6 hr 加温. 減圧下 AcOH を留去し, 残留物を水洗後再結晶す.

C法: 5-Halogeno-chloropyrimidine を AcSulNa 2 当量と DMF または acetamide 中 120° に 2 hr 加温. 減圧下溶媒を留去. 残留物を水にあげ析出する acetylsulfanilamide を浮別し, 浮液に AcOH を加え pH 4.0 と

析出物を濾取。水洗後再結晶す。

D法: N⁴-Acetyl-N¹-(5-halogeno-chloropyrimidinyl) sulfanilamide を Na 1.5—2 当量を溶かした MeOH に加え、耐圧びん中 100—140° に 2 hr 加温。MeOH を留去後水にあげ AcOH で pH 4.0 とす。析出物を濾取。水洗後再結晶す。

N⁴-Acetyl-N¹-(5-bromo-4-bromomethyl-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (99) 94 1.53 g, NBS 2.0 g を AcOH 15 ml にとかし 90° に 3 hr 加温。300 ml の氷水にあげ析出物を濾取。acetone より再結晶。mp >280°. 1.40 g. *Anal.* Calcd. C₁₃H₁₂O₃N₄SB₂·H₂O: C, 32.38; H, 2.92; N, 11.62. Found: C, 32.07; H, 2.61; N, 11.77.

N⁴-Acetyl-N¹-(5-bromo-4-bromomethyl-6-methyl-2-pyrimidinyl) sulfanilamide (100) 96 1.00 g, NBS 0.60 g を AcOH 25 ml にとかし 90° に 6 hr 加温。さらに NBS 0.40 g を加え 3 hr 加温。AcOH を減圧留去し、残留物を水にあげ析出物を濾取。水洗後 aq. MeOH より再結晶。mp 186—189° (decomp.), 0.33 g. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₄O₃N₄SB₂: C, 35.17; H, 2.95; N, 11.72; S, 6.70. Found: C, 35.05; H, 3.03; N, 11.74; S, 6.13.

NBS による 77, 79 の Bromo 化 溶媒の検討 77 または 79 1 mmole を溶媒 10 ml (EtOH のみ 40 ml) にとかし NBS 1.1 mmole (EtOH の場合のみ 1.7 mmole) を加え反応。溶媒を留去し残留物を水にあげ析出物を濾取。再結晶す。

NBA または NBMH による 77, 79 の Bromo 化 77 または 79 1 mmole を AcOH 10 ml にとかし NBA 1.0 mmole または NBMH 0.6 mmole を加え 90° に 2 hr 反応。溶媒を留去し残留物を水にあげ析出物を濾取。再結晶す。

N⁴-Acetyl-N¹-(5-bromo-2-chloro-4-pyrimidinyl) Sulfanilamide (54) AcSulNa 23.6 g を acetamide 50 g にとかし 90 12.1 g を加え 105° に 1 hr 加温攪拌す。水 500 ml にあげ pH 4.0 とし析出するシロップをわけ n-NaOH 50 ml にとかし AcOH で pH 4.0 とす。析出物を MeOH で洗ったのち、EtOH より再結晶。mp 245° (decomp.). 13.7 g.

54 の接触還元 54 0.84 g を 0.5 N NaOH 16 ml にとかし、10% Pd-CaCO₃ 0.80 g を加え還元すると 20 min で 65 ml の H₂ を吸収して止る。触媒を濾別。濾液に AcOH を加え pH 4.0 とし析出物を濾取。MeOH より 1 回、水より 1 回再結晶。mp 223—226°. 別途合成した 72 と混融し融点降下なし。

N⁴-Acetyl-N¹-(5-bromo-2-chloro-4-pyrimidinyl)sulfanilamide (53) 89 2.28 g と AcSulNa 4.54 g を DMF 20 ml と混合し 120° に 2 hr 加温。一夜室温に放置後 DMF を減圧下留去。残留物を氷水にあげ析出物を濾別。濾液に 2N-HCl を加え pH 4.0 とし析出物を濾取。EtOH より再結晶。mp 237—239° (decomp.). 0.80 g.

N⁴-Acetyl-N¹-(5-bromo-2-methoxy-4-pyrimidinyl) sulfanilamide (36) 53 2.03 g を Na 0.30 g を溶かした MeOH 25 ml に加え、耐圧びん中 100° に 3 hr 加温。MeOH を留去し残留物に水を加え AcOH で pH 4.0 とす。析出物を濾取。acetone-AcOEt より再結晶。mp 206—208°. 1.13 g.

N⁴-Acetyl-N¹-(2-methoxy-4-pyrimidinyl) sulfanilamide (70) 36 500 mg を MeOH 30 ml に溶かし 20% Pd-carbon 1.0 g を用いて接触還元。H₂ 吸収終了後触媒を濾別。濾液を乾固し EtOH より再結晶。mp 221—222°. 270 mg. NMR: 3.78 (3H, s, CH₃O-), 6.58 (1H, d, J=6, pyrimidine 5 位), 8.16 (1H, d, J=6, pyrimidine 6 位)。

N¹-(Substd.-pyrimidinyl)sulfanilamide (103)-(105) 61, 67, 82 を 2N NaOH 7.5 当量または 1N NaOH 6 当量と 70° に 3 hr 加温。AcOH で pH 4.0 とし析出物を濾取。再結晶す。

N⁴-Acetyl-N¹-(4-methylthio-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (61) 2-Amino-4-methylthiopyrimidine³⁹⁾ 0.70 g を pyridine 10 ml にとかし、ASC 1.17 g を加え 25° に 18 hr 放置後 pyridine を減圧留去。残留物を水にあげ析出物を濾取。n-NaOH にとかし AcOH で析出さす。mp 249—253.5° (decomp.). 1.35 g.

N⁴-Acetyl-N¹-(4-methoxy-6-methylthio-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (67) 2-Amino-4-methoxy-6-methylthiopyrimidine⁴⁰⁾ と ASC より 61 と同様にして 60° に 2 hr 加温し反応。MeOH より再結晶。mp 195—198°. 62%. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₆O₄N₄S₂: C, 45.64; H, 4.38; N, 15.21. Found: C, 45.78; H, 4.30; N, 14.71.

N⁴-Acetyl-N¹-(6-methyl-2-methylthio-4-pyrimidinyl)sulfanilamide (75) 4-Chloro-6-methyl-2-methylthiopyrimidine⁴⁰⁾ 3.7 g に 8% Et₃N-benzene 溶液 15 ml を加え室温に 91 hr 放置。析出物を濾取し acetamide 20 g に AcSulNa 15 g をとかし 110° に加温した溶液に加え 40 min 反応。氷冷後水を加え析出物を濾別。濾液に AcOH を加え pH 4.0 とし析出物を濾取。50% EtOH より再結晶。mp 226—230°. 2.30 g.

N⁴-Acetyl-N¹-(2-methyl-6-methylthio-4-pyrimidinyl)sulfanilamide(82) N⁴-Acetyl-N¹-(6-chloro-2-methyl-4-pyrimidinyl)sulfanilamide⁴¹⁾ 51 g を MeSNa 16.8 g をとこした MeOH 300 ml に加え、耐圧びん中 130° に 16 hr 加温。MeOH を留去し残留物に水 200 ml を加え AcOH で pH 4.0 とし析出物を濾取。MeOH より再結晶。mp 222—224°. 50 g. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₆O₃N₄S₂: C, 44.71; H, 4.58; N, 15.90; S, 18.20. Found: C, 47.47; H, 4.54; N, 15.86; S, 18.25.

N⁴-Acetyl-N¹-(4,6-bismethylthio-2-pyrimidinyl)sulfanilamide (68) 2-Amino-4,6-bismethylthiopyrimidine⁴⁰⁾ 1.9 g を pyridine 10 ml にとかし、攪拌しつつ ASC 2.5 g を加える。室温に 24 hr 放置。pyridine を減圧下

39) D.J. Brown, T. Teitei, *Australian J. Chem.*, **18**, 559 (1965). [*C.A.* **62**, 14667 (1965)].

40) K. Takagi, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 1382 (1963).

41) Nordmark-Werke G. m. b. H., Ger. Patent 926131 (1957), [*C.A.*, **52**, 7363 (1958)].

留去。残留物に水 20 ml を加え固化させる。析出物を汙取水洗後 EtOH より再結晶。mp 196—200°. 3.4 g.

2-Amino-5-chloro-6-methyl-4-methylthiopyrimidine (85) 2-Amino-6-methyl-4-methylthiopyrimidine⁴⁰⁾ 3.1 g および NCS 2.94 g を CHCl₃ 40 ml 中にけんだくさせ 30 min 還流さす。CHCl₃ を留去し残留物を水より再結晶す。mp 137—139°. 2.9 g.

2-Amino-5-chloro-6-methyl-4-ethoxypyrimidine (87) 2-Amino-6-methyl-4-ethoxypyrimidine⁴⁰⁾ と NCS より 85 と同様にして合成。mp 123—125°. 81%. *Anal.* Calcd. C₇H₁₀ON₃Cl: C, 44.81; H, 5.37; N, 22.40. Found: C, 44.58; H, 5.22; N, 21.93.

2-Amino-5-chloro-6-methyl-4-ethylthiopyrimidine (88) 2-Amino-6-methyl-4-ethylthiopyrimidine⁴⁰⁾ と NCS より 85 と同様にして合成。mp 125—127°. 55%. *Anal.* Calcd. C₇H₁₀N₃SCl: C, 41.27; H, 4.95; N, 20.63. Found: C, 41.22; H, 4.72; N, 20.18.

謝辞 本研究にあたり終始御鞭撻を賜わった第一製薬株式会社社長石黒武雄博士，同総合研究所長清水正夫博士，同総合研究所副所長内藤武男博士に深謝します。また元素分析，NMR の測定を担当された当研究所分析研究室の各位に感謝します。