

COAc 143/80



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43698

Kl. 12 o, 23/03

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych benzofenonosulfonoamidów

Patent trwa od dnia 8 kwietnia 1959 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych benzofenonosulfonoamidów wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że benzofenonosulfonoamidy o wzorze ogólnym: (I) w którym R_1 oznacza atom chlorowca, grupę aminową albo niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksylową, R_2 oznacza wodór, atom chlorowca, niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksylową, grupę karboksylową, karbalkoksylową, karboksyalkosylową lub karbamyloalkoksylową, grupę sulfamylową albo też grupę sulfamylową lub karbamyloalkoksylową, podstawioną przez jedną lub dwie niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkenylowe, hydroksyalkilowe albo przez resztę polimetylenową lub 3-oksapentylenową-(1,5) albo również grupę karbamyloową podstawioną przez dwie niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkenylowe lub hydroksyalkilowe, R_3 oznacza wodór, atom chlorowca, grupę aminową, alkanoloaminową, nitrową lub wodorotlenową, niskocząsteczkową grupę alkilo-

wą lub alkosylową, grupę karboksylową, karbalkoksylową, karbamyloową lub karbamyloalkoksylową, grupę sulfamylową, albo też grupę sulfamylową, karbamyloową lub karbamyloalkoksylową podstawioną przez jedną lub dwie niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkenylowe, hydroksyalkilowe lub przez resztę polimetylenową albo przez resztę 3-oksapentylenową-(1,5) albo również grupę karboksyalkoksylową, przy czym R_3 , może się znajdować tylko w położeniu meta i para w stosunku do grupy ketonowej, a R_4 oznacza wodór, atom chlorowca lub niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksylową, wykazują bardzo dobre działanie diuretyczne. Wzajemny stosunek wydzielanych jonów jest przy tym w przypadku niektórych celów terapeutycznych bardzo korzystny, gdyż na przykład wydzielanie potasu jest w porównaniu z wydzielaniem sodu stosunkowo niewielkie, a z drugiej strony silnemu wydzielaniu sodu towarzyszy też znacznie zwiększone wydzielanie chloru i wody. Określone wyżej

związki nadają się też częściowo jako produkty pośrednie do wytwarzania dalszych substancji o działaniu diuretycznym.

Te określone wyżej związki można wytwarzać przez poddawanie reakcji z amoniakiem pochodnych kwasu benzofenonosulfonowego, o wzorze ogólnym: (II) w którym X oznacza chlor, brom lub grupę alkoksylową, R_2 oznacza resztę odpowiadającą definicji podanej dla R_2 albo resztę chloro — lub bromosulfonylową, a R_1 , R_3 i R_4 posiadają znaczenie podane wyżej.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym (II) można wytwarzać według różnych znanych metod. W celu wytworzenia substancji wyjściowych o wzorze ogólnym (II) można do benzofenonów, podstawionych w położeniu 4, wprowadzać grupę 3-chlorowcosulfonylową na przykład przez sulfonowanie i poddanie reakcji otrzymanej grupy sulfonowej z odpowiednim haloidekminem kwasu mineralnego albo przez nitrowanie, redukowanie grupy nitrowej, dwuazowanie otrzymanej grupy aminowej i rozkład haloideku dwuazonowego za pomocą dwutlenku siarki w obecności soli miedzi, jak chloru miedzi. W czasie takich reakcji podlega oczywiście często podstawieniu również druga reszta fenyłowa. Można na przykład grupę nitrową obecną już w drugiej reszcie fenyłowej przeprowadzić w resztę chlorosulfonylową równocześnie z grupą nitrową wprowadzoną w położenie 3. Poddając reakcji z amoniakiem takie substancje wyjściowe zawierające dwie grupy chlorosulfonyłowe otrzymuje się produkty końcowe, w których obecne są dwie niepodstawione grupy sulfamylowe.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym (II) do wytwarzania produktów końcowych z jedną podstawioną grupą sulfonoamidową R_2 można na przykład otrzymać zamieniając grupę nitrową zawartą już w drugiej reszcie fenyłowej, jeszcze przed wprowadzeniem grupy nitrowej w położenie 3, w taki sam sposób na grupę chlorosulfonylową. Z kolei można przeprowadzić nitrowanie, następnie grupę chlorosulfonylową drugiej reszty fenyłowej zamienić na podstawioną w myśl definicji grupę sulfamylową, przez reakcję z odpowiednią aminą alifatyczną, a wreszcie grupę nitrową w położeniu 3 przeprowadzić w podany wyżej sposób w grupę chlorosulfonylową. Jako aminy nadające się do przeprowadzenia reakcji z grupą chlorosulfonylową z drugiej reszty fenyłowej można wymienić metyloaminę, etyloaminę, izopropyloaminę, n-butyloaminę, allyloaminę, β -hydroksyetyloaminę, β -hydroksypropyloaminę,

dwymetyloaminę, dwuetyloaminę, dwu-n-butyloaminę, dwualyloaminę, bis-(β -hydroksyetylo)-aminę, pirolidynę, piperidynę i morfolinę. Można też na przykład otrzymać substancje wyjściowe do związków o dwóch niepodstawionych grupach sulfamylowych, jeśli odpowiednio podstawione benzofenony w celu wprowadzenia poszczególnych grup chlorowcosulfonyłowych w położeniu 3 i 3', traktuje się kwasem chlorosulfonowym albo sulfonuje się je lub nitruje najpierw w tych dwóch położeniach i otrzymane podstawione kwasy benzofenono — 3, 3' — dwusulfonowe lub podstawione 3, 3' — dwunitrobenzofenony zamienia według wyżej podanych metod na podstawie 3,3'-bis-chlorosulfonylobenzofenony.

Dalszą cenną grupę substancji wyjściowych otrzymuje się, jeśli chlorowco-lub alkilobenzenny poddaje się reakcji Friedel-Craftsa z ewentualnie podstawionymi bezwodnikami ftalowymi, otrzymane 4-chlorowco — lub 4-alkilo — 2' — karboksybenzofenony nitruje się i wytworzone 4-podstawione 3-nitro-2'-karboksybenzofenony przeprowadza według wyżej podanych metod w 4-podstawione 3-chlorosulfonylo-2'-karboksybenzofenony lub 4-podstawione 3-chlorosulfonylo-2'-chlorokarbonylobenzofenony.

Liczne odmiany w podstawnikach drugiej reszty fenyłowej, jak też wytwarzanie substancji wyjściowych, w których reszta ta jest niepodstawiona, umożliwia dalej kondensację podstawionych w położeniu 4 haloideków kwasu 3-nitrobenzoesowego z benzenem ewentualnie podstawionym odpowiednio do definicji R_2 , R_3 i R_4 .

Podane wyliczenie nie wyczerpuje w żadnym razie możliwości wytwarzania odpowiednich substancji wyjściowych o wzorze ogólnym (II) według znanych metod. Jako przykłady substancji wyjściowych można wymienić następujące związki:

4-chlorobenzofenono-3-sulfochlorek i -3-sulfobromek,

4-chloro-4'-metylobenzofenono-3-sulfochlorek
4-chloro-2', 4'-dwymetylobenzofenono-3-sulfochlorek,

4-chloro-2'-karboksybenzofenono-3-sulfochlorek,

4-chloro-2'-karboetoksybenzofenono-3-sulfochlorek,

ester etylowy kwasu 4-chloro-2'-karboetoksybenzofenono-3-sulfonowego,

4-metylo-2'-chlorokarbonylobenzofenono-3-sulfochlorek,

4-chloro-4'-nitrobenzofenono-3-sulfochlorek,

4-izopropylbenzofenono-3-sulfochlorek,
 4-chloro-4'-sulfamylbenzofenono-3-sulfochlorek,
 4-chlorobenzofenono-3, 4'-dwusulfochlorek,
 4-bromobenzofenono-3,4'-dwusulfochlorek,
 4-metylobenzofenono-3,4'-dwusulfochlorek,
 4,4' -dwuchlorobenzofenono-3,3'-dwusulfochlorek,
 4,4' - dwumetoksybenzofenono-3,3'-dwusulfochlorek,
 4-izopropoksy-4'-metylobenzofenono-3,3'-dwusulfochlorek,
 4-chloro-4'-aminobenzofenono - 3,3' - dwusulfochlorek.

Dalszy sposób wytwarzania benzofenonosulfonoamidów o określonym na początku wzorze ogólnym (I), z wyjątkiem takich związków, w których R_1 i (lub) R_3 oznaczają grupy aminowe, polega na tym, że związki o wzorze ogólnym: (III) w którym Y oznacza CH_2 — lub — CO —, Z oznacza — S — lub — SO_2 —, jednakże co najmniej jeden z obu symboli oznacza dającą się utlenić resztę, to znaczy — CH_2 — lub — S —, R_1' i R_3' oznaczają reszty odpowiadające wyżej podanym definicjom dla R_1 i R_3 z wyjątkiem grup aminowych, a R_2 i R_4 mają znaczenie podane wyżej, traktuje się na przykład roztworem nadmanganianu potasowego. Substancjami wyjściowymi, o wzorze ogólnym (III) są na przykład 3-sulfamyl-4-chloro-2'-karbamylodwufenylometan, 3-sulfamyl-4-chlorodwufenylometan i 3-aminosulfonyl-4-chlorodwufenylometan. Te i dalsze związki można otrzymać z odpowiednich 4-podstawionych 3-chlorowcosulfonyldwufenylometanów, 3-chlorowcosulfonylobenzofenonów lub chlorowcosulfonyldwufenylometanów przez reakcję z amoniakiem, analogicznie do wymienionego na początku sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym (I). Związki 3-aminosulfonylowe można ponadto otrzymywać np. przez traktowanie 3-merkapt- związków amoniakalnymi ługami chlorowymi lub bromowymi, o ile nie są pożądanymi produktami końcowymi zawierające jako podstawniki grupy karbamylowe.

Jak wspomniano wyżej, związki o wzorze ogólnym (I) można też stosować jako produkty pośrednie. Związki o tym wzorze ogólnym, w którym R_3 oznacza grupę nitrową albo R_3 i (lub) R_1 oznaczają grupy aminowe albo R_2 i (lub) R_3 oznaczają grupy metylowe, można zamienić w inne podpadające pod wzór ogólny (I). Można na przykład związki o wzorze ogólnym (I), w którym R_3 oznacza grupę nitrową, podczas gdy R_1 , R_2 i R_4 mają znacze-

nie podane wyżej, redukować do związków o grupie aminowej R_3 . Takie związki, jak również związki o grupie aminowej R_1 można przeprowadzać w sole dwuazoniowe, które według najrozszerzonych znanych metod można przerabiać dalej.

Można tu wymienić na przykład przemianę halodków dwuazoniowych na odpowiednie związki chlorowcowe (R_3 i (lub) R_1 = chlorowciec, zwłaszcza chlor (lub na związki cyjanowe przez traktowanie ich roztworów halodkiem miedzi, sproszkowaną miedzią lub cyjankiem miedziowo-potasowym, rozkładanie soli dwuazoniowych, np. siarczanów wodą lub rozcieńczone kwasami mineralnymi, do odpowiednich związków wodorotlenowych ($R_3 = OH$) albo niskocząsteczkowymi alkanolami do związków alkoksylowych (R_3 i (lub) R_1 = grupy alkoksyłowe) oraz zamianę grupy dwuazoniowej przez wodór przez traktowanie soli dwuazoniowych wodnym roztworem podfosforynu sodowego, kwasem mrówkowym, formamidem, dwumetyloformamidem lub alkoholem. Można wreszcie związki z grupą aminową R_3 przez reakcję z niskocząsteczkowymi kwasami tłuszczowymi lub ich zderzonymi do reakcji funkcyjnymi pochodnymi przeprowadzać w związki zawierające niskocząsteczkową grupę alkanoloaminową R_3 . Wszystkie wymienione produkty przemiany za wyjątkiem związków cyjanowych podpadają znów pod wzór ogólny (I), natomiast przez częściową lub całkowitą hydrolizę związków cyjanowych otrzymuje się podpadające również pod wzór ogólny (I) związki z grupą karbamylową lub karboksylową R_3 lub R_2 . Można dalej odpowiednie chlorki dwuazoniowe, analogicznie do wytwarzania substancji wyjściowych o wzorze ogólnym (II), przeprowadzać przez traktowanie dwutlenkiem siarki w sulfochlorki, a te ostatnie przez reakcję z amoniakiem albo odpowiednią alifatyczną aminą, to znaczy z niskocząsteczkową jedno- lub dwualkiloaminą, jednoalkanołaminą, dwualkanołaminą, N-alkanołaminą lub z pirolidyną, piperidyną lub morfoliną przeprowadzić w związki z grupą sulfamylową R_3 , ewentualnie podstawioną. Wreszcie można na przykład związki o jednej lub dwóch grupach metylowych R_2 i (lub) R_3 i najkorzystniej jednym atomie chlorowca R_1 utleniać do odpowiednich związków o jednej lub dwóch grupach karboksylowych, np. za pomocą roztworów nadmanganianu potasowego, a następnie ewentualnie odszpeci jedną z obu grup karboksylowych przez ogrzewanie.

Podane w dalszym ciągu przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych benzofenono-sulfonoamidów. Podane w nich części oznaczają części wagowe, a te mają się do części objętościowych jak g do cm³. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 24,6 części 3,4'-dwuamino-4-chlorobenzofenonu rozpuszcza się w 100 częściach kwasu octowego lodowatego przez ogrzanie do temperatury około 75°, po czym dodaje się 85,2 części kwasu solnego 37,5%-owego i oziębia do temperatury 5°. Otrzymaną papkę krystaliczną dwuazuje się chłodząc lodem w ciągu 15 minut przez wkraplanie 30 części objętościowych wodnego 46%-owego (objętościowo) roztworu azotynu sodowego, w temperaturze 5–10°, przy czym powstaje jasno-żółty roztwór soli bis-dwuazoniowej. Roztwór ten wlewa się w ciągu 2 minut do chłodzonej lodem mieszaniny 400 części objętościowych 30%-owego roztworu dwutlenku siarki w kwasie octowym lodowatym, 1 części krystalicznego chlorku miedziowego i 10 części wody. Wskutek ciepła reakcji temperatura wzrasta o około 10° i szybko wywiązuje się azot. Po jednej godzinie otrzymany w ten sposób roztwór zawiera się 2–3-krotną objętością wody. Wytrąca się przy tym 4-chlorobenzofenono-3,4'-dwusulfochlorek w postaci gęstej masy, która wnet zastyga krystalicznie. Po przemyciu wodą rozpuszcza się ją w około 100 częściach objętościowych chloroformu i wlewa do mieszaniny 150 części objętościowych wodnego stężonego amoniaku i 150 części objętościowych alkoholu. Do wytworzonej mieszaniny po jednej godzinie wpuszcza się tak długo parę wodną, aż rozpuszczalniki i nadmiar amoniaku znikną. 4-chlorobenzofenono-3,4'-dwusulfonoamid wypada przeważnie w postaci olejistej i krystalizuje po staniu przez jakiś czas. Oczyszcza się go przez przekrystalizowanie w alkoholu. Jego temperatura topnienia wynosi 201–202°.

Przykład II. Mieszaninę 23,2 części 4'-amino-4-chlorobenzofenonu, 200 części kwasu octowego lodowatego, 22 części 37%-owego kwasu solnego i 40 części lodu dwuazuje się w temperaturze 5–10°, w ciągu 5 minut za pomocą 15 części 46%-owego roztworu azotynu sodowego. Otrzymany roztwór soli dwuazoniowej wlewa się w ciągu 2 minut, w temperaturze 10°, do mieszaniny 200 części 30%-owego roztworu dwutlenku siarki w kwasie octowym lodowatym i 2 części krystalizowanego chlorku miedziowego w 10 częściach wody. Roztwór ogrzewa się samorzutnie do temperatury 25° i wydziela się szybko

azot. Po krótkim czasie wykrystalizowuje 4-chlorobenzofenono-4'-sulfochlorek. Odsąca się go, przemywa wodą, rozpuszcza w chloroformie, osusza za pomocą „sicconu” — bezwodnego siarczanu wapniowego i wydziela przez odparowanie chloroformu. Temperatura topnienia produktu wynosi 112–114°. 31,5 części 4-chlorobenzofenono-4'-sulfochlorku rozpuszcza się w 100 częściach jednowodzianu kwasu siarkowego i w temperaturze –5°–0° nitruje w ciągu 2 godzin za pomocą 13,9 części 50%-owego kwasu do nitrowania (gęstość 1,73). Po 14-godzinnym pozostawieniu w spokoju w temperaturze 0–5° wlewa się roztwór do 200 części wody i 200 części lodu, przy czym wypada 4-chloro-3-nitrobenzofenono-4'-sulfochlorek w postaci gęstej masy, krystalizującej przy mieszaniu. Odsąca się ją, przemywa wodą i rozpuszcza w 200 częściach chloroformu. W celu amidowania roztwór ten wlewa się w temperaturze pokojowej do mieszaniny 100 części stężonego wodnego amoniaku i 120 części alkoholu. Po jednogodzinnym staniu w spokoju w temperaturze 45° odparowuje się roztwór w próżni do sucha i pozostały 4-chloro-3-nitrobenzofenono-4'-sulfonoamid przemywa wodą i przekrystalizowuje w alkoholu. Temperatura topnienia produktu wynosi 166–169°.

30,9 części 4-chloro-3-nitrobenzofenono-4'-sulfamidu wprowadza się, przy gwałtownym mieszaniu, do wrzącej mieszaniny 25 części zmieszanych wiórków żelaza łanego, 2,5 części 37%-owego kwasu solnego, 150 części wody i 120 części alkoholu. Mieszaninę redukcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu dalszych dwóch godzin pod chłodnicą zwrotną, następnie alkalinizuje słabo wobec fenoloftaleiny ługiem sodowym, przesącza na gorąco i osad wygotowuje wielokrotnie z alkoholem. Zebrane przesącze stęży się i oziębia w celu krystalizacji. Otrzymany w ten sposób 4-chloro-3-aminobenzofenono-4'-sulfonoamid wykazuje temperaturę topnienia 176–178°. Mieszaninę 31,1 części 4-chloro-3-aminobenzofenono-4'-sulfonoamidu, 180 części kwasu octowego lodowatego i 25 części 37%-owego kwasu solnego dwuazuje się przez dodanie w ciągu 5 minut 15 części wodnego 46%-owego roztworu azotynu sodowego, w temperaturze 5–10°. Tak otrzymany roztwór soli dwuazoniowej wlewa się w ciągu 2 minut, w temperaturze 0°, do mieszaniny 200 części 30%-owego roztworu dwutlenku siarki w kwasie octowym lodowatym, 10 części wody i 2 części krystalizowanego chlorku miedziowego, przy czym wywiązuje się azot i temperatura wzras-

ta do około 10°. Po około 15 minutach zaczyna wykryształizować 4-chloro-4'-sulfamylbenzofenono-3-sulfochlorurek. Po upływie jednej godziny odsącza się go, przemywa wodą i osusza w eksykatorze. Temperatura topnienia produktu wynosi 188—191°. 39,4 części 4-chloro-4'-sulfamylbenzofenono-3-sulfochlorurek wprowadza się do mieszaniny 100 części wodnego 25%-owego roztworu amoniaku i 20 części alkoholu. Temperatura wzrasta przy tym z 10° do 20° i powstaje klarowny roztwór. Następnie odpędza się w próżni alkohol i nadmiar amoniaku, przy czym wykryształizowuje 4-chlorobenzofenono-3,4'-dwusulfonoamid. Jego temperatura topnienia, po przekryształizowaniu w wodzie lub w alkoholu, wynosi 201—202°.

Przykład III. Mieszaninę 27,5 części kwasu 4-chloro-3-aminobenzofenono-2'-karboksylowego, 200 części kwasu octowego lodowatego i 20 części 37%-owego kwasu solnego, zadaje się stopniowo w temperaturze 0—10°, 15 częściami wodnego 46%-owego roztworu azotynu sodowego. Roztwór soli dwuazoniowej wlewa się do chłodzonej lodem mieszaniny 200 części 30%-owego roztworu dwutlenku siarki w kwasie octowym lodowatym i 3 części kryształowanego chlorurek miedziowego w 15 częściach wody. Wywiązuje się azot i po krótkim czasie wykryształizowuje 4-chloro-2'-karboksylbenzofenono-3-sulfochlorurek. Po upływie jednej godziny odsącza się go i przemywa wodą. Jego temperatura topnienia wynosi 178—182°. 35,9 części 4-chloro-2'-karboksylbenzofenono-3-sulfochlorurek wprowadza się do 240 części 25%-owego wodnego roztworu amoniaku i 120 części lodu. Po zakwaszeniu tak otrzymanego roztworu wypada 4-chloro-2'-karboksylbenzofenono-3-sulfonoamid przeważnie najpierw w postaci olejistej, kryształizując następnie. Jego temperatura topnienia, po przekryształizowaniu w wodzie wynosi 223°.

Przykład IV. 29,1 części kwasu 4'-amino-4-metylobenzofenono-3-sulfonowego, który można łatwo otrzymać przez sulfonowanie 4'-nitro-4-metylobenzofenonu i następną redukcję grupy nitrowej, zawieszają się w 100 częściach wody, 25 częściach kwasu octowego lodowatego i 20 częściach 37%-owego kwasu solnego i dwuazuje, w temperaturze 10—15°, przez stopniowe dodawanie 15 części 46%-owego roztworu azotynu sodowego. Wydzieloną kryształiczną sól dwuazoniową odsącza się szybko i wprowadza do chłodzonej lodem mieszaniny 200 części 30%-owego roztworu dwutlenku siarki w kwasie octowym lodowatym, 0,5 części wodzianu chlorurek miedziowego w 50 częściach wodzia-

nu chlorurek miedziowego w 50 częściach wody i 10 części 37%-owego kwasu solnego. Sól dwuazoniowa rozkłada się wydzielając azot. Po dwugodzinnym staniu w temperaturze pokojowej otrzymany roztwór odparowuje się w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 80 częściach wody i zobojętnia za pomocą ługu sodowego. Przez odparowanie roztworu do sucha otrzymuje się sól dwusodową kwasu 4-metylobenzofenono-3,4'-dwusulfonowego.

35,2 części tej soli dwusodowej miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 105° z 300 częściami tlenochlorurek fosforu. Otrzymany roztwór wlewa się ostrożnie do 250 części wody, której temperaturę utrzymuje się na wysokości 30—35° przez stopniowe dodawanie lodu. Wypadający początkowo w postaci olejistej 4-metylobenzofenono-3,4'-dwusulfochlorurek szybko kryształizuje, po czym odsącza się go, przemywa wodą i do dalszej przeróbki rozpuszcza w 100 częściach chloroformu.

Chloroformowy roztwór dwusulfochlorurek wlewa się do mieszaniny 100 części alkoholu i 100 części 25%-owego wodnego roztworu amoniaku. Po pozostawieniu w spokoju w temperaturze 45° w ciągu 20 minut odparowuje się rozpuszczalniki i nadmiar amoniaku, przy czym wykryształizowuje 4-metylobenzofenono-3,4'-dwusulfonoamid. W celu oczyszczenia przekryształizowuje się go w rozcieńczonym alkoholu, po czym jego temperatura topnienia wynosi 114°.

W sposób opisany w podanych przykładach można na przykład otrzymać również następujące podstawione benzofenono-3-sulfonoamidy:

	Temperatura topnienia.
4-chlorobenzofenono-3,3'-dwusulfonoamid	236°
4-bromobenzofenono-3,4'-dwusulfonoamid	229,5°
4-metylo-2'-karboksylbenzofenono-3-sulfonoamid	202°
4,4'-dwuchlorobenzofenono-3,3'-dwusulfonoamid	237°
4,4'-dwubromobenzofenono-3,3'-dwusulfonoamid	
4,4'-dwufluorobenzofenono-3,3'-dwusulfonoamid	
4,4'-dwumetoksybenzofenono-3,3'-dwusulfonoamid	292°
4-chloro-4'-metylobenzofenono-3-sulfonoamid	167—168,5°
4-chloro-2',4'-dwumetylobenzofenono-3-sulfonoamid	173—175°
4-chloro-3',4'-dwumetylobenzofenono-3-sulfonoamid	185°

4-chloro-4'-metylobenzofenono-3,3'- dwusulfonoamid	216—219°
4-chloro-4',6'-dwumetylobenzofeno- no-3,3'-dwusulfonoamid	222,5—225°
4-chloro-4'-metoksybenzofenono-3- sulfonoamid	161°
4-chloro-4'-etoksybenzofenono-3-sul- fonoamid	161°
4-chloro-3'-metylo-4'-n-propoksy- benzofenono-3-sulfonoamid	186°
4-chloro-2'-karbometoksybenzofeno- no-3-sulfonoamid	178,5—182°
4-chloro-2'-karboetoksybenzofeno- no-3-sulfonoamid	150,5—153°
4-chloro-2'-karbomylometoksybenze- fenono-3-sulfonoamid	
4-chloro-2'-(dwuetylokarbamylome- toksy)benzofenono-3-sulfonoamid	
4-chloro-2'-(dwuallilokarbamylome- toksy)benzofenono-3-sulfonoamid	
4-chloro-4'-karbamylbenzofenono- 3-sulfonoamid	244—247°
4-chloro-4'-karbeksymetoksybenze- fenono-3-sulfonoamid	191—193,5°
4-chloro-4'-karbamylometoksybenze- fenono-3-sulfonoamid	233—237° (rozkł.)
4-chloro-4'-(dwumetylokarbamylome- toksy)benzofenono-3-sulfonoamid	144,5—147°
4-chloro-4'-(β-karbamylometoksy)- benzofenono-3-sulfonoamid	
4-chloro-4'-(β-dwuetylokarbamylome- toksy)benzofenono-3-sulfonoamid	

Przykład V. 26,1 części 4-chloro-3'-nitrobenzofenonu ogrzewa się z 61 częściami 26%-owego oleum i 190 częściami 100%-owego kwasu siarkowego do temperatury 140° i w tej temperaturze miesza w ciągu 5 godzin. Otrzymany roztwór wlewa się do 700 części mieszaniny wody z lodem i przez dodawanie kawałków lodu nie dopuszcza się do wzrostu temperatury powyżej 50°. Wykryształizowany kwas 4-chloro-3'-nitrobenzofenono-3-sulfonowy odsysa się, rozpuszcza w 400 częściach wody i zobojętnia ługiem sodowym. Wykryształizowuje przy tym sól sodową, która wysusza się w temperaturze 100° w próżni. 36,4 części soli sodowej wprowadza się do 77 części tlenochłorku fosforu i miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze 100—105°. Masę reakcyjną wlewa się do wody, której temperaturę utrzymuje się stale na wysokości 25—35° przez dodawanie kawałków lodu. Wykryształizowuje przy tym 4-chloro-3'-nitrobenzofenono-3-sulfochloręk, który po odsą-

czeniu i przemyciu wykazuje temperaturę topnienia 163—185°.

Sulfochloręk rozpuszcza się w 400 częściach objętościowych chloroformu i wlewa do mieszaniny 250 części objętościowych 25%-owego wodnego amoniaku i 500 części objętościowych etanolu. Rozpuszczalniki i nadmiar amoniaku odpędza się przez przepuszczenie pary wodnej, przy czym wykryształizowuje 4-chloro-3'-nitrobenzofenono-3-sulfonoamid, który po przekryształizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia 189—191°.

31,1 części tak otrzymanego związku nitrowego wprowadza się, dodając stopniowo, do wrzącej mieszaniny 120 części objętościowych etanolu, 120 części wody, 3 części stężonego kwasu solnego i 31,5 części sproszkowanego żelaza łanego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godzin, następnie słabo alkalizuje za pomocą ługu sodowego, przesącza na gorąco i osad wygotowuje z etanolem. Z połączonych przesączów otrzymuje się 4-chloro-3'-aminobenzofenono-3-sulfonoamid o temperaturze topnienia 175—176°.

31,1 części tak otrzymanego związku aminowego ogrzewa się do wrzenia z 120 częściami kwasu octowego lodowatego w ciągu 8 godzin pod chłodną zwrotną. Wykryształizowujący przy tym 4-chloro-3'-acetamidobenzofenono-3-sulfonoamid po oziębieniu odsącza się i przekryształizowuje w etanolu. Jego temperatura topnienia wynosi 231—232°.

Wychodząc z odpowiednich sulfochlorów otrzymuje się w analogiczny sposób 4-chloro-3'-nitro-4'-metylobenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 195—199° oraz 4-chloro-3'-nitro-4',6'-dwumetylobenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 193—197°, jak też przez analogiczną redukcję tego ostatniego — 4-chloro-3'-amino-4',6'-dwumetylobenzofenono-3-sulfonoamid o temperaturze topnienia 168—170°, a z niego przez analogiczne acetylowanie — 4-chloro-3'-acetamido-4',6'-dwumetylobenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 218,5—220,5°.

Przykład VI. 31,1 części 4-chloro-3'-aminobenzofenono-3-sulfonoamidu rozrabia się 100 częściami wody i 11,2 częściami 96%-owego kwasu siarkowego i w ciągu 15 minut, w temperaturze 0—10°, dwuazuje 15 częściami objętościowymi roztworu 46%-owego (objętościowo) azotynu sodowego. Roztwór soli dwuazonowej wlewa się do 200 części 5%-owego kwasu siarkowego, przy czym wypada 4-chloro-3'-hydroksybenzofenono-3-sulfonoamid w postaci oleistej.

Przemywa się go wodą do czasu aż wykrystalizuje. Surowy produkt oczyszcza się przez rozpuszczenie w roztworze węglanu sodowego, ponowne wytrącenie kwasem solnym i następne przekrystalizowanie w chlorobenzenie. Jego temperatura topnienia wynosi 133°.

Przykład VII. 31,1 części 4-chloro-3'-aminobenzofenono-3-sulfonoamidu rozpuszcza się w 200 częściach kwasu octowego lodowatego i 20 częściach objętościowych stężonego kwasu solnego. Po pewnym czasie wykrystalizowuje chlorowodorek tworząc gęstą papkę. Po dodaniu 50 części wody dwuazuje się w temperaturze 0—15° w ciągu 10 minut, za pomocą 16 części objętościowych wodnego roztworu 46%-owego (objętościowo) azotynu sodowego. Przezroczysty roztwór soli dwuazoniowej wlewa się do mieszaniny 100 części 30%-owego roztworu dwutlenku siarki w kwasie octowym lodowatym, 2 części dwuwodzianu chlorku miedziowego i 10 części wody, przy czym sól dwuazoniowa rozkłada się w ciągu 5—10 minut z wydzielaniem azotu. Po dodaniu 500 części wody wytrąca się 4-chlorobenzofenono-3-sulfonoamido-3'-sulfochlorek w postaci masy bezpostaciowej, która przy ugniataniu z wodą krystalizuje. Sulfochlorek rozpuszcza się w 100 częściach acetonu i wlewa do 100 części wodnego 25%-owego roztworu amoniaku. Po 30 minutach usuwa się aceton i nadmiar amoniaku przez wprowadzanie pary wodnej, przy czym wykrystalizowuje 4-chlorobenzofenono-3,3'-dwsulfonoamid. Jego temperatura topnienia, po przekrystalizowaniu w etanolu wynosi 236°.

Przy zastosowaniu odpowiednich amin zamiast amoniaku otrzymuje się w analogiczny sposób:

4-chloro-3'-etylosulfamylbenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 213°, 4-chloro-3'-dwuetylosulfamylbenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 163°, piperdyd kwasu 3-sulfamilo-4-chlorobenzofenono-3'-sulfonowego; morfolid kwasu 3-sulfamilo-4-chlorobenzofenono-3'-sulfonowego i 4-chloro-3'-(β-hydroksyetylosulfamilo)-benzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 149°. W ostatnim przypadku nadmiar aminy usuwa się za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego.

Przykład VIII. 31 części 4-chloro-4'-metylobenzofenono-3-sulfonoamidu rozpuszcza się w 220 częściach objętościowych 2-n ługu sodowego i ogrzewa do temperatury około 95°. Do tego roztworu wprowadza się, mieszając w ciągu jednej godziny 37 części nadmanganianu potasowego i całość miesza dalej do czasu aż barwa

roztworu będzie tylko zielonkawa. Następnie dodaje się jeszcze kilka części objętościowych stężonego roztworu dwusiarczyny sodowego, aż roztwór reakcyjny, pomijając osad dwutlenku manganu, będzie klarowny. Dodaje się nieco węgla zwierzęcego i przesącza przez „Hyflo”, po czym gorący jeszcze roztwór zadaje się stężonym kwasem solnym. Osad tworzący się po oziębieniu odsysa się, przemywa, rozpuszcza w roztworze kwaśnego węglanu sodowego i roztwór przesącza. Przy zakwaszaniu przesącza wytrąca się 4-chloro-4'-karboksybenzofenono-3-sulfonoamid w postaci czystej.

Przez przekrystalizowanie w kwasie octowym lodowatym, kwasie octowym lub wodzie można go jeszcze lepiej oczyścić i wykazuje wtedy temperaturę topnienia 277—278,5° z lekkim rozkładem. W analogiczny sposób przez utlenienie 4-chloro-3'-metylo-4'-n-propoksybenzofenono-3-sulfonoamidu otrzymuje się 4-chloro-3'-karboksy-4'-n-propoksybenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 188° i przez utlenienie 4-chloro-3'-nitro-4'-metylobenzofenono-3-sulfonoamidu-4-chloro-3'-nitro-4'-karboksybenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 213—215° (rozkład). Przez redukcję ostatniego związku według przykładu VI otrzymuje się 4-chloro-3'-amino-4'-karboksybenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 273°.

Przykład IX. 32,6 części 4-chloro-2'-karboksydwufenylometano-3-sulfonoamidu (temperatura topnienia 194,5°), który można łatwo otrzymać przez redukcję kwasu 4-chloro-3-aminobenzofenono-2'-karboksylowego za pomocą pyłu cynkowego i amoniaku i przeprowadzenie grupy aminowej w grupę sulfamylową według sposobu wielokrotnie wspomnianego w poprzednich przykładach, rozpuszcza się w 400 częściach 1%-owego ługu sodowego i utlenia przez stopniowe dodawanie 520 części 5%-owego wodnego roztworu nadmanganianu potasowego. Po dodaniu niewielkiej ilości dwusiarczyny sodowej, odsącza się wydzielony braunsztyn. Z przesącza przez zakwaszenie kwasem solnym wytrąca się 4-chloro-2'-karboksybenzofenono-3-sulfonoamid. Jego temperatura topnienia po wielokrotnym przekrystalizowaniu w wodzie wynosi 223°.

Przykład X. 100 części chlorku kwasu 4-chloro-3-sulfamylbenzofenono-2'-karboksylowego proszkuje się dokładnie i zawiesza w 100 częściach objętościowych chloroformu, po czym przy dobrym chłodzeniu, dodaje się go wolno do 200 części objętościowych dwuetylo-

aminy. Mieszanie miesza się jeszcze przez pewien czas, po czym ogrzewa się ją do temperatury 40° i usuwa w tej temperaturze w próżni części lotne. Pozostałość rozpuszcza się w ciepłej wodzie i roztwór zakwasza. Osad odsysa się i przemywa wodą oraz roztworem kwaśnego węgla sodowego, w trakcie mieszania w celu usunięcia powstałego ewentualnie kwasu karboksylowego, po czym przemywa się jeszcze raz wodą. Otrzymany 3-chloro-2'-dwuetylokarbamylbenzofenono-3-sulfonoamid oczyszcza się przez przekryształizowanie w 50%-owym kwasie octowym.

Wykazuje on temperaturę topnienia 202—204°.

W analogiczny sposób można wytworzyć na przykład 4-chloro-2'-dwumetylokarbamylbenzofenono-3-sulfonoamid, o temperaturze topnienia 173—175°.

Zastrzeżenia patentowe

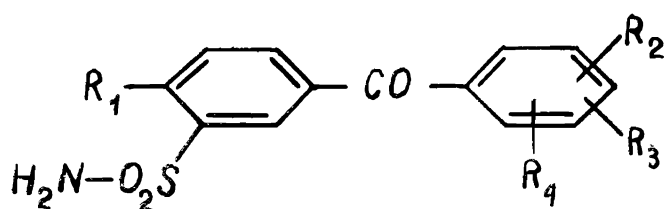
1. Sposób wytwarzania nowych benzofenono-sulfonoamidów, o wzorze ogólnym: (I) w którym R_1 oznacza atom chlorowca, grupę aminową albo niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksyłową, R_2 oznacza wodór, atom chlorowca, niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksyłową, grupę karboksylową, karboksylową, karboksylową lub karbamylową albo też grupę sulfamylową lub karbamylową podstawioną przez jedną lub dwie niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkenylowe, hydroksyalkilowe albo przez resztę polimetylenową lub 3-oksapentylenową-(1,5) albo również grupę karbamylową podstawioną przez dwie niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkenylowe lub hydroksyalkilowe, R_3 oznacza wodór, atom chlorowca, grupę

aminową, alkanoloaminową, nitrową lub wodorotlenową, niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksyłową, grupę karboksylową, karboksylową, karbamylową lub karbamylową albo też grupę sulfamylową, karbamylową lub karbamylową podstawioną przez jedną lub dwie niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkenylowe, hydroksyalkilowe lub przez reszty polimetylenową albo przez resztę 3-oksapentylenową-(1,5) albo również grupę karboksylową, przy czym R_3 może się znajdować tylko w położeniu meta i para w stosunku do grupy ketonowej, a R_4 oznacza wodór, atom chlorowca lub niskocząsteczkową grupę alkilową lub alkoksyłową, znamienny tym, że poddaje się reakcji z amoniakiem pochodne kwasu benzofenonosulfonowego, o wzorze ogólnym: (II) w którym R_1 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane wyżej, X oznacza chlor, brom lub grupę alkoksyłową, a R_2 oznacza resztę odpowiadającą definicji podanej dla R_2 albo resztę chloro-lub bromosulfonową.

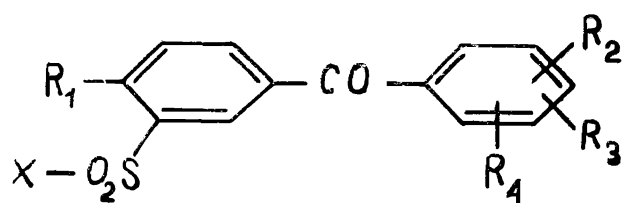
2. Odmiana sposobu według zastr. 1, znamienna tym, że związek o wzorze ogólnym: (III) w którym Y oznacza — CH_2 — lub — CO —, Z oznacza — S lub — SO_2 —, jednakże co najmniej jeden z obu symboli oznacza dającą się utlenić resztę, to znaczy — CH_2 — lub — S —, R_1' i R_3' oznaczają reszty odpowiadające podanym w zastr. 1 definicjom dla R_1 i R_3 z wyjątkiem grup aminowych, a R_2 i R_4 mają znaczenie podane w zastr. 1, traktuje się środkiem utleniającym.

J. R. Geigy A. G.

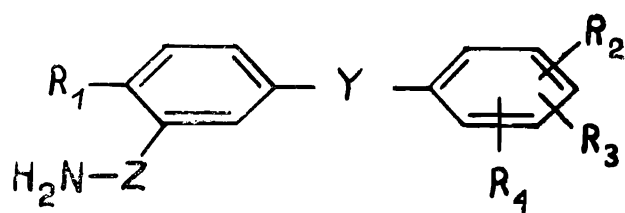
Zastępca: Gustaw Lauter
adwokat



Wzór I



Wzór II



Wzór III