

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 67 971

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o,23/03

Zgłoszono: 20.III.1968 (P. 125 926)

Pierwszeństwo: 23.III.1967 dla zastrz. 1
31.III.1967 dla zastrz. 2
06.IV.1967 dla zastrz. 3
Francja

MKP C07c 143/80

Opublikowano: 10.VIII.1973

CZYTELNIĄ

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Gérard Bulteau

Właściciel patentu: Société d'Études Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-alkoksy-5-sulfamidobenzoesowego, ewentualnie podstawionych przy azocie

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-alkoksy-5-sulfamidobenzoesowego, ewentualnie podstawionych przy azocie, o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym A oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkenyloxy o 1—2 atomach węgla, zaś B oznacza grupę aminową lub mono- albo dwumetyloaminową, przy czym rodniki metylowe są ewentualnie połączone ze sobą za pomocą pośrednich grup —CH₂— oraz ewentualnie atomu tlenu, a tworzące się w ten sposób pierścienie są pierścieniami heterocyklicznymi pięcio- lub sześcioczłonowymi, zawierającymi atom azotu oraz ewentualnie atom tlenu, takimi jak na przykład pierścień pirolidynyloxy lub morfolinyloxy.

W sposobie według wynalazku kwas p-hydroksybenzenosulfonowy, otrzymany przez działanie kwasem siarkowym na fenol poddaje się najpierw reakcji nitrowania. Reakcję nitrowania prowadzi się za pomocą stężonego, dymiącego kwasu azotowego, lub mieszaniny sulfonitrującej, albo azotanem sodowym i kwasem siarkowym. Wytworzony kwas 3-nitro-4-hydroksy-benzenosulfonowy alkuluje się następnie w pozycji 4. Jako czynnik alkilujący stosuje się halogenek alkilowy, na przykład bromek etylu, siarczan alkilowy na przykład siarczan metylu lub etylu lub ewentualnie podstawiony arylosulfonian alkilowy na przykład benzenosulfonian metylu. Wytwarzany kwas 3-nitro-4-alko-

2

ksybenzenosulfonowy poddaje się następnie chlоровaniu za pomocą tlenochlorku fosforu i pięciochlorku fosforu, a otrzymany 2-alkoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzen aminuje się działając amoniakiem, węglanu amonowym lub aminą, na przykład dwumetyloaminą, pirolidyną lub morfoliną. Można również stosować sole tych amin, uwalniając z nich uprzednio wolną aminę przez działanie środka alkalicznego. Wytworzony 2-alkoksy-5-sulfamidonitrobenzen, ewentualnie podstawiony przy azocie w pozycji 5 redukuje się następnie do pochodnej aminowej. Redukcję grupy nitrowej prowadzi się na drodze katalitycznego uwodornienia za pomocą wodoru pod ciśnieniem, stosując jako katalizator na przykład zredukowaną platynę, nikiel Raneya lub też na drodze chemicznej, na przykład działając żelazem i kwasem solnym, chlorkiem cynowym, cyną albo cynkiem i kwasem solnym. Pochodną aminową dwuazuje się i przekształca metodą Sandmeyera w nityl, który następnie poddaje się hydrolizie. Hydrolizę nitylu prowadzi się w środowisku kwaśnym, na przykład w środowisku kwasu solnego lub siarkowego, względnie w środowisku słabo alkalicznym. W wyniku hydrolizy otrzymuje się związek o wzorze przedstawionym na rysunku.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na nitrowaniu p-chlorosulfonyloalkoksybenzenem, o-
trzymanego na drodze chlorosulfonowania alkoksy-

benzenem. Chlorosulfonowanie prowadzi się działając na alkoksybenzen sulfochlorohydryną, a nitrowanie w sposób wyżej opisany. Wytworzony 2-alkoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzen poddaje się dalszym reakcjom w sposób wyżej opisany.

Inna odmiana sposobu według wynalazku polega na alkilowaniu za pomocą wyżej opisanych czynników alkilujących o-nitrofenolu, a otrzymany o-alkoksynitrobenzen sulfonuje się następnie za pomocą sulfochlorohydryny. Otrzymany kwas 3-nitro-4-alkoksybenzenosulfonowy poddaje się dalszym reakcjom w sposób wyżej opisany.

Reakcje zachodzące w sposobie według wynalazku są przedstawione na schemacie podanym na rysunku.

2-alkoksy-5-sulfamidobenzonitryle, ewentualnie podstawione przy azocie będące produktem pośrednim w sposobie według wynalazku są związkami nowymi. Kwasy 2-alkoksy-5-sulfamidobenzoesowe, ewentualnie podstawione przy azocie, są cennymi związkami pośrednimi przy wytwarzaniu 2-alkoksy-5-sulfamidobenzamidów, stosowanych jako środki lecznicze, na przykład jako środki przeciw wymiotom, neuroleptyczne i do miejscowego znieczulenia.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Otrzymywanie kwasu 2-metoksy-5-sulfamidobenzoesowego.

Wytwarzanie 2-metoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzeny. Rozwiązanie pierwsze, przy użyciu o-nitrofenolu jako materiału wyjściowego.

Otrzymywanie 2-nitroanizolu.

W trójszyjnej kolbie o pojemności 2 litry, wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, umieszcza się 278 g (2 mole) o-nitrofenolu, 900 ml wody i 200 ml (2 mole) wodorotlenku sodowego w postaci roztworu o gęstości 36°Bé. Mieszaninę rozpuszcza się mieszając i ogrzewając do temperatury 30°C, po czym wkrapla się w ciągu 15 minut 252 g (2 mole) siarczanu metylu i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 10 minut chłodzi się do temperatury 30°C i do roztworu o pH wynoszącym 7 dodaje się 100 ml roztworu wodorotlenku sodowego o gęstości 36°Bé oraz 126 g siarczanu metylu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, sprawdzając, czy pH mieszaniny jest wyższe niż 7. Następnie chłodzi się do temperatury otoczenia i pozostawia w celu rozdzielenia się 2 warstw. Warstwę organiczną dekantuje się, a warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie 500 ml eteru. Wyciągi eterowe łączy się z fazą organiczną i przemycza 300 ml wody, a następnie suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje najpierw eter, a następnie produkt pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 213 g (wydajność wynosi 70% wydajności teoretycznej) 2-nitroanizolu o temperaturze wrzenia 90°C pod ciśnieniem 2—3 mm Hg.

Otrzymywanie 2-metoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzeny.

W trójszyjnej kolbie o pojemności 500 ml, wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, u-

mieszcza się 60 g 2-nitroanizolu i mieszając w temperaturze 18—23°C dodaje 46 g sulfochlorohydryny, a następnie miesza jeszcze w ciągu kilku minut i pozostawia w spokoju i w ciemności na noc. Zestaloną mieszaninę ogrzewa się w celu jej stopienia i przepuszcza przez nią strumień suchego wodoru tak, aby całkowicie odpędzić chlorowodór. Pozostałą ciecz wlewa się do 1000 ml 34%-owego amoniaku, otrzymany roztwór odparowuje i pozostałość suszy w suszarce w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 85 g 3-nitro-4-metoksybenzenosulfonianu amonowego. Produkt ten rozpuszcza się w 130 ml tlenochloru fosforu, dodaje 85 g pięciochloru fosforu i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie oddestylowuje się tlenochlorek fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do otrzymania gęstej pasty, którą wylewa się na 500 g lodu. Wykryształizowany produkt suszy się bez ogrzewania, przemycza wodą ochłodzoną lodem i suszy w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 2-metoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzen.

Rozwiązanie drugie, przy użyciu fenolu jako materiału wyjściowego.

Otrzymywanie soli sodowej kwasu 3-nitro-4-hydroksybenzenowego.

W kolbie kulistej o pojemności 2 litry, wyposażonej w mieszadło i termometr, umieszcza się 470 g fenolu i 650 g kwasu siarkowego o gęstości 1,84. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 125—130°C mieszając w ciągu 6 godzin, a następnie chłodzi do temperatury 30°C i powoli dodaje 600 ml wody, przy czym temperatura wzrasta, osiągając 60°C. Otrzymany roztwór wprowadza się do naczynia o pojemności 5 litrów, wyposażonego w mieszadło i zawierającego roztwór 535 g azotanu sodowego w 1000 ml wody. Temperatura roztworu wynosi 40°C i rozpoczyna się krystalizacja, po czym kryształy rozpuszczają się ponownie i roztwór nabiera barwy czerwonej. Temperatura roztworu wynosi 44°C i po upływie 2 godzin zaczyna opadać. Roztwór ten chłodzi się do temperatury 4°C w ciągu 48 godzin, przy czym otrzymuje się ceglasto-czerwony produkt krystaliczny, który suszy się bez ogrzewania i przemycza bardzo małą ilością wody, a następnie suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 605 g soli sodowej kwasu 3-nitro-4-hydroksybenzenosulfonowego, co stanowi 50% wydajności teoretycznej. Produkt ten zawiera 13,9% S, podczas gdy według obliczenia teoretycznego zawartość siarki w tym związku wynosi 13,6%.

Otrzymywanie soli sodowej kwasu 3-nitro-4-metoksybenzenosulfonowego. Do trójszyjnej kolby o pojemności 2 litrów, wyposażonej w mieszadło, termometr i chłodnicę zwrotną, wprowadza się 241 g soli sodowej kwasu 3-nitro-4-hydroksybenzenosulfonowego, 150 ml roztworu wodorotlenku sodowego o 36°Bé oraz 900 ml wody i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu około 30 minut, aż do rozpuszczenia się składników. Następnie dodaje się 126 g siarczanu metylu i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu, do mieszaniny o odczynie obojętnym dodaje się 50 ml roztworu wodorotlenku sodowego o 36°Bé i 63 g siarczanu metylu, ogrzewa do wrze-

nia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, a następnie chłodzi do temperatury 0°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Wykryształizowany produkt suszy się bez ogrzewania i bez przemywania, a następnie suszy w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 80 g soli sodowej kwasu 3-nitro-4-metoksybenzenosulfonowego. Produkt ten zawiera 12,7% S, podczas gdy wzorowi odpowiada zawartość 12,55% S.

Otrzymywanie 2-metoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzenu. W kulistej kolbie o pojemności 500 ml umieszcza się 51 g soli sodowej kwasu 3-nitro-4-metoksybenzenosulfonowego i 80 ml tlenochloru fosforu i dodaje 50 g pięciochloru fosforu. Reakcja rozpoczyna się natychmiast i masa staje się ciekła. Mieszaninę tę utrzymuje się w łagodnym wrzeniu w ciągu 2 godzin, przy czym większa część produktu ulega rozpuszczeniu. Z mieszaniny oddestylowuje się tlenochlorek fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wlewa na 500 g lodu. Produkt, będący początkowo lepkiem olejem, krystalizuje się po upływie około 15 minut. Produkt ten suszy się bez ogrzewania, przemywa 4–5 razy wodą chłodzoną lodem i suszy w temperaturze 40°C, a następnie rozpuszcza na gorąco w 50 ml benzenu, dodaje 4 g węgla aktywowanego i przesącza. Do przesączu dodaje się 120 ml eteru naftowego i pozostawia do ochłodzenia. Otrzymany osad 2-metoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzenu suszy się najpierw bez ogrzewania, a następnie w temperaturze 40°C. Temperatura topnienia produktu wynosi 66°C.

Wytwarzanie kwasu 2-metoksy-5-sulfamidobenzoesowego.

Otrzymywanie 2-metoksy-5-sulfamidonitrobenzenu. W kolbie o pojemności 2 litrów umieszcza się 600 g rozdrobnionego węglanu amonowego i 200 g 2-metoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzenu, umieszcza kolbę na łaźni wodnej i miesza jej zawartość w ciągu 2 godzin, a następnie wylewa do 2 kg wody z lodem i miesza w ciągu 15 minut. Następnie oddziela się powstały osad i suszy go bez ogrzewania. Pozostały węglan amonowy usuwa się zagniatając produkt kilkakrotnie z 200 ml 0,1 n kwasu solnego, aż do zaniku powstawania piany, po czym produkt miesza się na pastę z małą ilością wody, powtarzając tę czynność parokrotnie. Produkt suszy się w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 172 g 2-metoksy-5-sulfamidonitrobenzenu.

Otrzymywanie 2-metoksy-5-sulfamidoaniliny. W kolbie wyposażonej w mieszadło, termometr i chłodnicę zwrotną mającej pojemność 4 litry, umieszcza się 158 g 2-metoksy-5-sulfamidonitrobenzenu i 800 ml bezwodnego alkoholu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając do temperatury 60°C i po rozpuszczeniu się składnika stałego dodaje się 800 ml wody i sproszkowanego żelaza. Przy energicznym mieszanii podwyższa się temperaturę do 80°C i do zawiesiny dodaje się kilka mililitrów roztworu kwasu solnego, zawierającego 20 ml kwasu o gęstości 1,19 oraz 80 ml wody. Reakcja zachodzi dość gwałtownie, w związku z czym kolbę chłodzi się wodą z lodem, aby nie dopuścić do podwyższenia się temperatury powyżej 90°C. Gdy tempo reakcji słabnie, dodaje się drugą porcję

wspomnianego wyżej roztworu kwasu solnego i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 80–85°C w ciągu 3 godzin. Następnie bez chłodzenia doprowadza się pH mieszaniny do wartości 7,5 dodając kilka mililitrów mieszaniny, zawierającej 20 g węglanu potasu, 50 ml wody i 50 ml alkoholu. Oddziela się powstały brązowy osad, suszy go bez ogrzewania i dwukrotnie rozrabia na pastę, dodając po 500 ml wrzącego alkoholu i odsączając. Oba przesącze dodaje się do głównego roztworu i całość chłodzi na łaźni z lodem w ciągu 1 godziny. Po odsączeniu osad suszy się bez ogrzewania. Otrzymuje się 90 g 2-metoksy-5-sulfamidoaniliny. Ługi macierzyste zatęże się pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do usunięcia alkoholu, przy czym tworzą się obficie kryształy. Mieszaninę chłodzi się lodem w ciągu 12 godzin, odsącza, suszy bez ogrzewania, przemywa wodą i suszy w temperaturze 60°C. Łącznie otrzymuje się 119 g 2-metoksy-5-sulfamidoaniliny, a więc wydajność procesu wynosi 86% wydajności teoretycznej. Produkt topi się w temperaturze 142°C.

Otrzymywanie 2-metoksy-5-sulfamidobenzonitrylu. W trójszyjnej kolbie o pojemności 1 litra, wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, umieszcza się 81 g 2-metoksy-5-sulfamidoaniliny, 424 ml wody i 77 ml kwasu solnego o gęstości 1,19. Całość miesza się, aż do otrzymania roztworu, po czym chłodzi się do temperatury 0°C i w temperaturze 0–5°C dodaje się 32,3 g azotynu sodowego rozpuszczonego w 108 ml wody, po czym w tej temperaturze miesza się jeszcze w ciągu 30 minut. W trójszyjnej kolbie o pojemności 2 litrów, wyposażonej w mieszadło i termometr, umieszcza się 645 ml wody i 107,2 g krystalicznego siarczanku miedziowego i miesza do uzyskania roztworu. Do roztworu dodaje się małymi porcjami 89,2 g cyjanku sodowego, przy czym pod koniec dodawania temperatura osiąga 50°C. Powstaje brązowy osad, który następnie rozpuszcza się ponownie i otrzymuje się ciemnobrązowy roztwór. Roztwór ten ogrzewa się do temperatury 90°C i w ciągu około 15 minut wkrapla do niego otrzymany wyżej roztwór związku dwuazowego, utrzymując temperaturę 85–90°C. Wydziela się obficie gaz a pod koniec wkraplania powstają kryształy. Miesza się jeszcze w ciągu 20 minut w tej temperaturze i następnie chłodzi, utrzymując w ciągu 2 godzin w temperaturze 0–5°C. Mieszaninę suszy się bez ogrzewania, przemywa dwukrotnie wodą i suszy w temperaturze 60°C. Surowy produkt ogrzewa się do wrzenia w 1650 ml bezwodnego etanolu, odsącza nierozpuszczalną pozostałość, a do przesączu dodaje się 5,5 g węgla aktywowanego, ogrzewa do wrzenia w ciągu 30 minut, odsącza od węgla i przesącz odparowuje pod normalnym ciśnieniem do objętości 600 ml. Pozostałość chłodzi się lodem w ciągu 1 godziny, suszy wykryształizowany produkt bez ogrzewania, a następnie w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 41 g (wydajność 48,5%) 2-metoksy-5-sulfamidobenzonitrylu o temperaturze topnienia 180–181°C.

Otrzymywanie kwasu 2-metoksy-5-sulfamidobenzoesowego. W kolbie trójszyjnej o pojemności 250 ml, wyposażonej w mieszadło i termometr, umiesz-

Otrzymywanie kwasu 2-etoksy-5-dwumetylosulfamidobenzoesowego.

W trójszyjnej kolbie o pojemności 250 ml, wyposażonej w mieszadło, umieszcza się 12 g 2-etoksy-5-dwumetylosulfamidobenzonitrylu, 70 ml wody i 65 ml kwasu siarkowego o gęstości 1,84 i utrzymuje w temperaturze 130 — 140°C, przy czym już w temperaturze 120°C otrzymuje się roztwór. Roztwór ten chłodzi się do temperatury 0—5°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Otrzymaną mieszaninę suszy się bez ogrzewania, a następnie czterokrotnie wyrabia z wodą na pastę, susząc za każdym razem i ostatecznie suszy się w temperaturze 60°C. Produkt rozpuszcza się ostrożnie w 100 ml nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, otrzymując mętny, różowy roztwór, do którego dodaje się 2,5 g węgla aktywowanego i po upływie 1 godziny przesącza, przelewając paroma mililitrami wody. Do przesącza dodaje się 15 ml kwasu solnego o gęstości 1,19 przy czym pH mieszaniny wynosi 1. Odsącza się otrzymany osad, przelewa go wodą do zaniku jonów chloru i suszy w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 6 g kwasu 2-etoksy-5-dwumetylosulfamidobenzoesowego o temperaturze topnienia 123°C.

Przykład III. Otrzymywanie kwasu 2-metoksy-5-morfolinosulfonylobenzoesowego.

W kolbie o pojemności 1 litra, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, umieszcza się 100 g 2-metoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzenu rozpuszczonego w 300 ml acetonu. Zawartość kolby oziębia się do temperatury 0°C i powoli wkrapla się 110 g morfoliny. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do naczynia z lodem. Wytrącony osad odsącza się i przelewa wodą. Otrzymuje się 88 g (73% wydajności teoretycznej) 2-metoksy-5-morfolinosulfonylonitrobenzenu.

Następnie postępuje się w sposób opisany w przykładzie II. Najpierw otrzymany produkt uwodornia się w absolutnym alkoholu do 2-metoksy-5-morfolinosulfonyloaniliny którą następnie przeprowadza się w nitryl. Nitryl o temperaturze topnienia 172°C hydrolizuje się za pomocą kwasu siarkowego. Po przemyciu produktu wodą do zaniku jonów chloru i wysuszeniu w suszarce w temperaturze 50°C otrzymuje się 70 g białych kryształów kwasu 2-metoksy-5-morfolinosulfonylobenzoesowego o temperaturze topnienia 181°C.

Przykład IV. Otrzymywanie kwasu 2-metoksy-5-pirolidynosulfonylobenzoesowego.

Podaje się reakcji równomolowe ilości pirolidyny w roztworze wodnym i 2-metoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzenu, otrzymanego w sposób opisany w przykładzie I. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 5°C i w czasie trwania reakcji utrzymuje ją poniżej 10°C za pomocą łaźni lodowej. Roztwór pirolidyny wkrapla się powoli, a po zakończeniu dodawania temperaturę podwyższa się do 15°C. Następnie postępuje się w sposób opisany w przykładzie I: produkt przelewa się kwasem solnym, wodą i poddaje uwodornieniu. Następnie otrzymuje się nitryl, który poddaje się hydrolizie. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się kwa-

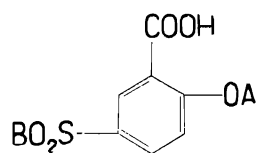
sem solnym i otrzymuje kwas 2-metoksy-5-pirolidynosulfonylobenzoesowy, który wydziela się z mieszaniny przez filtrację. Produkt przelewa się na filtrze wodą do zaniku jonów chloru i suszy w suszarce w temperaturze 40°C. Otrzymuje się kwas z wydajnością 86%, o temperaturze topnienia 156°C.

Zastrzeżenia patentowe

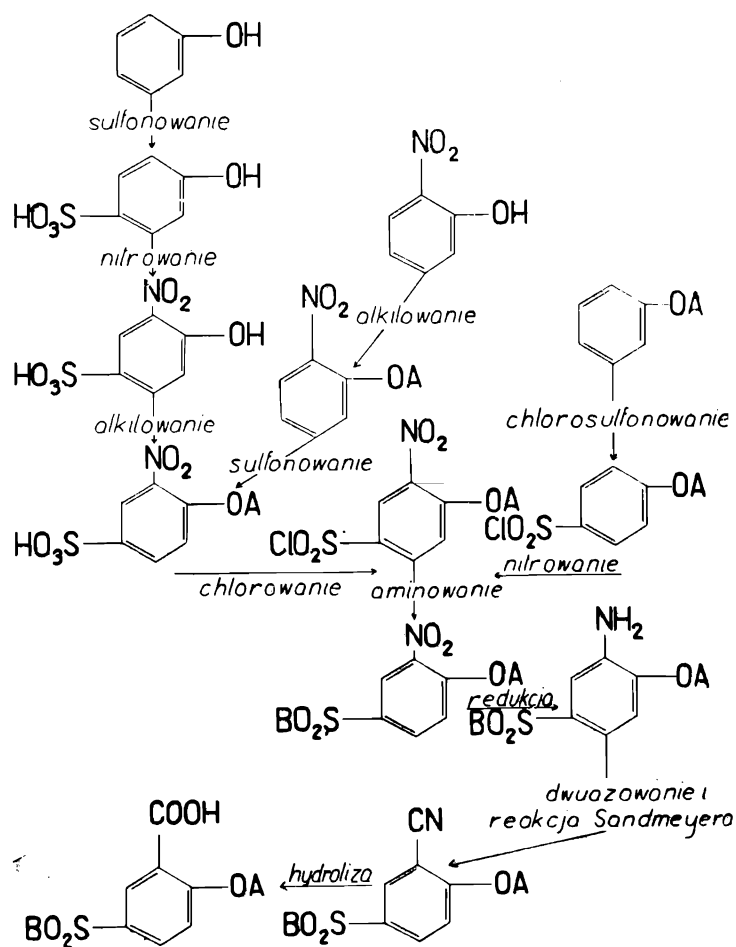
1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-alkoksy-5-sulfamidobenzoesowego, ewentualnie podstawionych przy azocie, o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym A oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkenyowy o 1—2 atomach węgla, zaś B oznacza grupę aminową lub mono- albo dwumetyloaminową, przy czym rodniki metylowe są ewentualnie połączone ze sobą za pomocą pośrednich grup—CH₂— oraz ewentualnie atomu tlenu a tworzące się w ten sposób pierścienie są pierścieniami heterocyklicznymi pięcio- lub sześcioczłonowymi zawierającymi atom azotu oraz ewentualnie atom tlenu, takimi jak na przykład pierścień piroolidynyowy lub morfolinowy, **znamienny tym**, że kwas p-hydroksybenzenosulfonowy, otrzymany przez działanie kwasu siarkowego na fenol, nitruje się stężonym, dymiącym kwasem azotowym lub mieszaniną kwasu azotowego z kwasem siarkowym, albo azotanem sodowym i kwasem siarkowym, po czym wytworzony kwas 3-nitro-4-hydroksybenzenosulfonowy alkiluje się w pozycji 4 za pomocą czynnika alkilującego, zwłaszcza halogenku alkilowego, siarczenu alkilowego lub arylosulfonianu alkilowego, ewentualnie podstawionego i wytworzony kwas 3-nitro-4-alkoksybenzenosulfonowy poddaje się chlorowaniu, zwłaszcza za pomocą tlenochloru fosforu i pięciochloru fosforu, po czym otrzymany 2-alkoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzen aminuje się za pomocą amoniaku lub aminy i wytworzony 2-alkoksy-5-sulfamidonitrobenzen, ewentualnie podstawiony przy azocie w pozycji 5, redukuje do pochodnej aminowej, którą dwuazuje się i przekształca metodą Sandmeyera w nitryl, który następnie poddaje się hydrolizie na związek o wzorze przedstawionym na rysunku.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że p-chlorosulfonyloalkoksybenzen, otrzymany przez chlorosulfonowanie alkoksybenzenu, nitruje się w sposób opisany w zastrz. 1, po czym wytworzony 2-alkoksy-5-chlorosulfonylonitrobenzen poddaje się dalszym reakcjom w sposób opisany w zastrz. 1 do otrzymania związku o wzorze podanym na rysunku, w którym symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że o-nitrofenol alkiluje się za pomocą czynnika alkilującego i otrzymany o-alkoksynitrobenzen sulfonuje za pomocą sulfochlorohydryny, po czym otrzymany kwas 3-nitro-4-alkoksybenzenosulfonowy poddaje się dalszym reakcjom w sposób opisany w zastrz. 1 do otrzymania związku o wzorze podanym na rysunku, w którym symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.



WZn:



Schemat