



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.11.77 (P. 202399)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 27.08.79

Opis patentowy opublikowano: 20.01.1984

Int. Cl³ C07C 147/06
C07C 143/72
C07D 341/00
C07D 515/00

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Jerzy Goliński, Mieczysław Mąkosza

Uprawniony z patentu: Politechnika Warszawska, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania heterocyklicznych sulfonów oraz sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych sulfonamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania heterocyklicznych sulfonów i sulfonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza grupę aryłową lub dwualkiloaminową, R oznacza atom wodoru lub grupę aryłową, Ar oznacza aromatyczne ugrupowanie heterocykliczne, składające się z jednego pierścienia aromatycznego lub dwóch lub trzech skondensowanych pierścieni aromatycznych, zawierających w tych pierścieniach jeden lub więcej heteroatomów takich, jak atom azotu, siarki lub tlenu, niepodstawione lub podstawione jedną lub więcej grupami takimi, jak grupa alkoksylowa, cyjanowa, estrowa, sulfonowa, karbonylowa, amidowa, aminowa, karboksylowa, alkilowa, aryłowa, chlorowcowa, nitrowa.

Związki te wykazują aktywność biologiczną i stanowią produkty wyjściowe do syntezy wielu leków oraz mają duże znaczenie jako produkty pośrednie w syntezie organicznej.

Znane sposoby wytwarzania heterocyklicznych sulfonów o wzorze ogólnym 1 polegają na kondensacji kwasu sulfinowego i aldehydu z pochodnymi mocznika (opis patentowy NRD nr 99363). Natomiast heterocykliczne sulfonamidy o wzorze ogólnym 1 są związkami nowymi i nie zostały opisane w literaturze.

Heterocykliczne sulfony i sulfonamidy o wzorze ogólnym 1 wytwarza się sposobem według wynalazku przez reakcję α -chlorowcosulfonów i sulfonamidów o wzorze ogólnym 2, w którym R i Y ma-

2

ją wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca z aromatycznymi związkami heterocyklicznymi o wzorze ogólnym 3, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w obecności środków zasadowych, w rozpuszczalnikach organicznych, w temperaturze 20—100°C.

Istotą tego sposobu jest reakcja podstawienia anionu wodorowego w aromatycznym związku heterocyklicznym o wzorze ogólnym 3, przez karboanion otrzymany z sulfonu lub sulfonamidu o wzorze ogólnym 2. Jako środki zasadowe stosuje się korzystnie sproszkowane wodorotlenki, alkoholały lub wodorki metali alkalicznych, a jako rozpuszczalniki dwumetylosulfotlenek, dwumetylosulfon, N,N-dwumetyloformamid lub sześciometylotrójamid kwasu fosforowego. Otrzymane sposobem według wynalazku sulfony i sulfonamidy łatwo wydziela się przez krystalizację.

Przedmiot wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania, które jednakże nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład I. 2,0 g (0,01 m) chlorometanosulfomorfolidu, 1,35 g (0,01 m) benzotiazolu, 3 g (0,053) drobno sproszkowanego wodorotlenku potasu miesza się w 20 ml dwumetylosulfotlenku w temperaturze 40—50°C w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin. Mieszaninę wylewa się do 150 ml wody, wytrącony osad odsącza się i krystalizuje z benzenu. Otrzymuje się 2,1 g 2-benzotiazolometanosulfomorfolidu o temperaturze topnienia 153—154°C, co sta-

3

nowi 70% wydajności teoretycznej. Analiza elementarna: Dla wzoru $C_{12}H_{14}N_2S_2O_3$.

Otrzymano: C — 48,38, H — 4,81, N — 9,30, S — 21,62%.

Obliczono: C — 48,30, H — 4,72, N — 9,38, S — 21,49%.

Przykład II. 2,0 g (0,01) chlorometanosulfomorfolidu, 1,8 g (0,01 m) akrydyny, 2,4 g (0,06 m) drobno sproszkowanego wodorotlenku sodowego miesza się w 20 ml dwumetylosulfotlenku w temperaturze 40–50°C w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin. Mieszaninę wylewa się do 150 ml wody, wytrącony osad odsącza się i krystalizuje z acetonu. Otrzymuje się 9-akrydylometanosulfomorfolid o temperaturze topnienia 218°C w ilości 2,6 g, co stanowi 76% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna: Dla wzoru $C_{18}H_{18}N_2SO_3$.

Otrzymano: C — 62,87, H — 5,29, — 7,98, S — 9,39%.

Obliczono: C — 63,17, H — 5,26, N — 8,18, S — 9,35%.

Przykład III. 1,9 g (0,01) mola) sulfonu chlorometylowofenyłowego, 1,8 g (0,01 mola) akrydyny, 3 g (0,053 mola) drobno sproszkowanego wodorotlenku potasowego miesza się w 20 ml dwumetylosulfotlenku w temperaturze 40–50°C w atmosferze azotu przez 2 godziny. Mieszaninę wylewa się do 150 ml wody, wytrącony osad odsącza się i krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 9-(fenylosulfonylometylo)akrydynę o temperaturze topnienia 210°C (z rozkładem) w ilości 2,4 g, co stanowi 72% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna: dla wzoru $C_{20}H_{15}NO_2S$

Otrzymano: C — 71,8, H — 4,58, N — 4,22, S — 9,65%.

Obliczono: C — 72,1, H — 4,54, N — 4,20, S — 9,60%.

Przykład IV. 0,53 g (0,022 m) wodorku sodowego miesza się w 10 ml suchego N,N-dwumetyloformamidu i dodaje 2,45 g (0,01 m) bromometanofenylosulfomorfolidu w 5 ml tego samego rozpuszczalnika. Następnie mieszając wkrapla się roztwór 1,2 g benzoksazolu w 3 ml suchego N,N-dwumetyloformamidu i miesza się całość w temperaturze 20–30°C w atmosferze azotu w ciągu 2 godzin.

Następnie mieszaninę poreakcyjną wylewa się do 150 ml wody, produkt końcowy odsącza się i krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 2-benzoksazolo-metanosulfomorfolid o temperaturze topnienia 133–134,5°C w ilości 2,2 g, co stanowi 78% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{12}H_{14}N_2SO_4$

Otrzymano: C — 50,87, H — 5,10, N — 9,82, S — 11,20.

Obliczono: C — 51,06, H — 5,00, N — 9,92, S — 11,36%.

Przykład V. 2,67 g (0,01 m) α -chlorobenzylfenylosulfonu, 1,3 g (0,01 m) 2-nitrotiofenu, 3 g (0,053 m) drobno sproszkowanego wodorotlenku potasowego miesza się w 20 ml dwumetylosulfotlenku w temperaturze 20–30°C w ciągu 2 godzin w atmosferze azotu. Następnie mieszaninę wylewa się do 150 ml 0,1% wodnego roztworu kwasu solnego i wytrącony osad odsącza się. Po krystalizacji

4

z etanolu otrzymano α -[5-(2 nitrotiofeno)] benzylofenylosulfon o temperaturze topnienia 94–96°C w ilości 2,7 g, co stanowi 75% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{17}H_{13}NS_2O_4$

Otrzymano: C — 56,64, H — 3,60, N — 3,80, S — 17,70%.

Obliczono: C — 56,81, H — 3,64, N — 3,90, S — 17,84%.

Przykład VI. 1,75 g (0,01 m) — 6-nitrochinyliny, 1,6 g (0,01 m) N,N-dwumetylochlorometanosulfonamidu, 3 g (0,053 m) drobno sproszkowanego wodorotlenku potasu miesza się w 20 ml dwumetylosulfotlenku w atmosferze azotu w temperaturze 20–30°C przez 2 godziny. Mieszaninę poreakcyjną wylewa się do 150 ml wody, następnie zakwasza kwasem octowym, a wytrącony osad odsącza. Po krystalizacji z etanolu otrzymuje się N,N-dwumetylo-(6-nitro-7-chinolino)-metanosulfonamid o temperaturze topnienia 194–196° w ilości 2,4 g, co stanowi 81% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{12}H_{13}N_3O_4S$

Otrzymano: C — 48,65, H — 4,37, N — 14,13, S — 10,55%.

Obliczono: C — 48,8, H — 4,44, N — 14,23, S — 10,87%.

Przykład VII. 1,9 g (0,01 m) sulfonu chlorometylowofenyłowego, 2,8 g (0,01 m) 2,3 — dwufenylo-5-azachinoksaliny, 3 g (0,053 m) drobno sproszkowanego wodorotlenku potasu miesza się w 20 ml dwumetylosulfotlenku przez 1,5 godziny w atmosferze azotu w temperaturze 30–40°C. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do 150 ml wody i zakwasza kwasem octowym. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i otrzymany osad rozpuszcza się w 150 ml etanolu, dodaje niewielką ilość węgla aktywnego i ogrzewa się do wrzenia przez 15 minut, a następnie odsącza się węgiel na gorąco. Przesącz zateża się pod próżnią i po krystalizacji z etanolu otrzymuje się 2,3-dwufenylo-8-(fenylosulfonylometylo)-5-azachinoksalinę o temperaturze topnienia 176–178,5° w ilości 1,9 g, co stanowi 43% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{28}H_{19}N_3O_2S$

Otrzymano: C — 71,0, H — 4,28, N — 9,45, S — 7,50%.

Obliczono: C — 71,38, H — 4,38, N — 9,60, S — 7,33%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania heterocyklicznych sulfonów o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza grupę aryłową, R oznacza atom wodoru lub grupę aryłową, Ar oznacza aromatyczne ugrupowanie heterocykliczne, składające się z jednego pierścienia aromatycznego lub dwóch lub trzech skondensowanych pierścieni aromatycznych, zawierających w tych pierścieniach jeden lub więcej heteroatomów takich, jak atom azotu, siarki lub tlenu, niepodstawione lub podstawione jedną lub więcej grupami takimi, jak grupa alkoksylowa, cyjanowa, estrowa, sulfonowa, karbonylowa, amidowa, aminowa,

5

karboksylowa, alkilowa, aryłowa, chlorowcowa, nitrowa, **znamienny tym**, że sulfony o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chlorowca, a R i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aromatycznymi związkami heterocyklicznymi o wzorze ogólnym 3, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, w obecności środków zasadowych, w rozpuszczalniku organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki zasadowe stosuje się wodorotlenki, alkohole lub wodoroki metali alkalicznych.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się dwumetylosulfotlenek, dwumetylosulfon, N,N-dwumetyloformamid lub sześciometylotrójamid kwasu fosforowego.

4. Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych sulfonamidów o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza grupę dwualkiloamidową, R oznacza atom wodoru lub grupę aryłową, Ar oznacza aromatyczne ugrupowanie heterocykliczne, składające się z jednego pierścienia aromatycznego lub dwóch lub trzech skondensowanych pierścieni aromatycznych,

6

zawierających w tych pierścieniach jeden lub więcej heteroatomów takich, jak atom azotu, siarki lub tlenu, niepodstawione lub podstawione jedną lub więcej grupami takimi, jak grupa alkoksylowa, cyjanowa, estrowa, sulfonowa, karbonyłowa, amidowa, aminowa, karboksylowa, alkilowa, aryłowa, chlorowcowa, nitrowa, **znamienny tym**, że sulfonamidy o wzorze ogólnym 2, w którym R i Y mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z aromatycznymi związkami heterocyklicznymi o wzorze ogólnym 3, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, w obecności środków zasadowych, w rozpuszczalnikach organicznych.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako środki zasadowe stosuje się wodorotlenki, alkohole lub wodoroki metali alkalicznych.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się dwumetylosulfotlenek, dwumetylosulfon, N,N-dwumetyloformamid lub sześciometylotrójamid kwasu fosforowego.

