

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,2

Zgłoszono: 21.XII.1967 (P. 124 250)

Pierwszeństwo: 23.XII.1966 Wielka
Brytania

MKP C07d 27/06

Opublikowano: 15.II.1974

Twórca wynalazku: Rolf Wilhelm Pfirrmann

Właściciel patentu: Ed Geistlich Sohne A. G. Für Chemische Industries,
Lucerna (Szwajcaria)Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów
farmakologicznie czynnych

1

Wynalazek dotyczy nowych sulfonamidów, stosowanych w leczeniu padaczki.

Okazało się, że stosowany α -etylo- α -metylosukcynimid jest skuteczny przeciwko padaczce przy jej postaci „Petit Mal”, natomiast jest dużo mniej skuteczny przy postaci „Grand Mal” i jego dawka skuteczna zbliża się wówczas do poziomu dawki toksycznej. Stwierdzono również, że pewne pochodne α -alkilosukcynimidulosulfonamidowe są bardziej przyswajalne pod względem fizjologicznym i mają doskonały stosunek aktywności przeciwpadaczkowej do efektów niepożądanych.

Obecnie stwierdzono, zgodnie z wynalazkiem, że jeśli wspomniane wyżej związki sulfonamidowe mają co najmniej jedną grupę aryłową w części sukcinimidowej, ich działanie fizjologiczne jest przynajmniej tego samego rzędu co odpowiednich związków bez grupy aryłowej, a w pewnych przypadkach mają one nawet niższą toksyczność.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sulfonamidów, farmakologicznie czynnych, o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę aryłową lub aryloalifatyczną podstawioną w pierścieniu aromatycznym co najmniej jedną grupą sulfonamidową, w której atom azotu ewentualnie jest połączony z innym podstawnikiem pierścieniowym, R^1 , R^2 , R^3 i R^4 są identyczne lub różne i oznaczają atomy wodoru, grupy alkilowe o 1—5 atomach węgla lub grupy aryłowe, przy czym co najmniej jeden z podstawników R^1 , R^2 , R^3 lub R^4

2

oznacza grupę aryłową, oraz ich addycyjnych soli kwasowych.

Związki o ogólnym wzorze 1, w których R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, posiadają szczególnie dobrą przyswajalność i odznaczają się dużą aktywnością w leczeniu padaczki oraz szczególnie dobrą przyswajalnością przez organizm. Ze względu na obecność w cząsteczce grupy sulfonamidowej wykazują również aktywność moczopędną.

Zgodnie z wynalazkiem, w związku o ogólnym wzorze 1, R może oznaczać np. grupę fenyłową, która oprócz grupy sulfonamidowej może zawierać jeden lub więcej podstawników, takich jak alifatyczne grupy węglowodorowe, np. niższe grupy alkilowe, jak metylowe, etylowe lub propylowe grupy eterowe, takie jak grupy alkoksylowe o 1—5 atomach węgla, np. grupy metoksylowe lub etoksylowe, grupy wodorotlenowe grupy acylamidowe, takie jak formamidowe, acetamidowe lub dwuacetamidowe, grupy nitrowe, aminowe, karboksylowe, grupy acylowe, takie jak acetylowe lub benzoylowe lub atomy chlorowca.

Szczególnie korzystne są związki, w których R oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R^5 oznacza jeden lub kilka atomów wodoru lub atomów chlorowca, np. atomy fluoru, chloru lub bromu lub alifatyczne grupy węglowodorowe, eterowe, hydroksylowe lub acyloaminowe, R^6 i R^7 są identyczne lub różne i oznaczają atomy wodoru, grupy

heterocykliczne, takie jak pirydylowe, pirymidylowe lub imidazoliowe, lub alifatyczne grupy węglowodorowe ewentualnie z podstawnikami, takimi jak grupy oksylowe, hydroksylowe, karboksylowe lub karboksylowe ekstryfikowane, lub grupy aminowe lub alkiloaminowe lub tworzą razem z atomem azotu, z którym są związane, grupę heterocykliczną, taką jak piperidylową lub piperazyłową, ewentualnie R^5 tworzy korzystnie z grupą NR^6R^7 łańcuch $CO-NH-SO_2 \cdot R^6$ i R^7 , może np. oznaczać grupy alkilowe o 1–5 atomach węgla, takie jak grupy: metylowa, etylowa, propylowa, butylowa lub amylowa, grupy acylowe, takie jak acetylowa lub benzoylowa, grupy karbamylowe, takie jak n-butyloaminokarbonylowa, grupy hydroksyalkilowe, takie jak β -hydroksyetylowa lub grupy karboksylowe estryfikowane, takie jak grupy etoksykarbonyloetylowe. Korzystnymi związkami są takie, w których R^6 i R^7 oznaczają atomy wodoru. Korzystnie jest, gdy grupa sulfonamidowa znajduje się w pozycji 4 do grupy sukcydimidowej.

Jak wskazano wyżej, przynajmniej jeden z podstawników R^1 , R^2 , R^3 i R^4 oznacza grupę aryłową, a więc aromatyczną grupę węglowodorową niepodstawioną, ewentualnie z jednym lub kilku podstawnikami, takimi jak grupy: alkoksylowa, metylenodwukoksylowa, nitrowa, cyjanowa, acylowa, karboksylowa ewentualnie zestryfikowane, aminowa, alkiloaminowa, sulfonamidowa lub acyloamidowa albo atomy chlorowców.

Aromatyczna grupa węglowodorowa może być wielopierścieniowa, lub korzystnie jednopierścieniowa, ewentualnie z jedną lub kilkoma grupami alkilowymi, alkenylowymi lub aralkilowymi. Korzystnie jest, jeśli grupy alkoksylowe, alkilowe, alkenylowe, aralkilowe lub zestryfikowane karboksylowe zawierają 1–5 atomów węgla w ich części alifatycznej.

Zgodnie z wynalazkiem szczególnie wyróżnia się związek 1-N-(α -metylo- α -fenylosukcydimido)-4-sulfonamidobenzen.

Spśród innych należy wymienić:

1-N-[α -(p-chlorofenylo)- α -metylosukcydimido]-4-sulfonamidobenzen,

1-N-[α -(p-fluorofenylo)- α -metylosukcydimido]-4-sulfonamidobenzen,

1-N-[α -(p-metoksyfenylo)- α -metylosukcydimido]-4-sulfonamidobenzen,

1-N- α -fenylosukcydimido-4-sulfonamidobenzen,

1-N-(α -fenylo- α -butylosukcydimido)-4-sulfonamidobenzen,

1-N-(α , α -dwufenylosukcydimido)-4-sulfonamidobenzen,

1-N-[α -(p-nitrofenylo)- α -metylosukcydimido]-4-sulfonamidobenzen,

oraz 1-N-(α -fenylo- α -etylosukcydimido)-4-sulfonamidobenzen.

Związek 1-N-(α -metylo- α -fenylosukcydimido)-4-sulfonamidobenzen wykazał doskonałą aktywność przeciwskurczową przy próbach elektrowstrząsowych na myszach i szczurach, przy czym jego wartość LD_{50} wynosi prawdopodobnie co najmniej 5000 mg/kg. Można też zaobserwować pewną aktywność uspokajającą. Odpowiedni związek α -etylowy posiada pewną, dającą się zmierzyć toksycz-

ność, lecz jest ona jeszcze bardzo niska, przy czym wartość LD_{50} jest rzędu 3000 mg/kg, podczas gdy jego aktywność przeciwskurczowa jest tego samego rzędu co dla związku metylowego.

Na ogół związki sukcydimidowe z podstawnikiem aryłowym, według niniejszego wynalazku, odznaczają się, w porównaniu z odpowiednimi pochodnymi alkilosukcydimidowymi, działaniem bardziej długotrwałym.

Nowe związki, jako sulfonimidy, tworzą sole z zasadami, np. sole metali alkalicznych, takie jak sole sodowe, albo też sole z amoniakiem lub aminami.

Nowe związki, wytworzone zgodnie z wynalazkiem, mają znaczenie farmakologiczne w postaci mieszanek, zawierających jeden lub więcej tych związków w połączeniu z jednym lub wieloma nośnikami lub podłożami.

Mieszanki te mogą mieć postać np. tabletek, drażetek, kapsulek, pastylek, czopków, ampułek zastrzykowych, roztworów itd.

Nośniki lub podłoża tych mieszanek mogą np. mieć postać konwencjonalną dla tych przypadków i mogą zawierać skrobię, laktozę, stearynian magnezowy, talk, żelatynę, wodę wyjałowioną lub środki emulgujące, rozpraszające, zagęszczające i zapachowe.

Korzystną postacią stosowania są dawki w postaci tabletek, kapsulek, czopków i ampułek, o wartości 10–1000 mg substancji aktywnych, zwłaszcza 100–300 mg.

Pożądane jest, aby mieszanki zawierały w jednostce dozowanej substancję aktywną o stężeniu wagowym 0,10–80,0%.

Zgodnie z wynalazkiem, sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R , R^1 , R^2 , R^3 i R^4 ma wyżej podane znaczenie, polega na poddaniu reakcji związku o ogólnym wzorze RNH_2 , w którym R ma wyżej podane znaczenie, z pochodną kwasu bursztynowego o wzorze ogólnym $HOOC-CR^1R^2-CR^3R^4-COOH$, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, albo z pochodną tego związku.

Powyższą reakcję można przeprowadzić w jednym lub w dwóch stadiach. W tym ostatnim przypadku produktem wyjściowym jest związek o wzorze ogólnym 3 lub jego izomer, w którym grupa hemisukcynilowa związana jest z karbonyłem przyległym do grup R^3 i R^4 i można go w razie potrzeby wyodrębnić przed końcową cyklizacją. Na ogół reakcja końcowej kondensacji wymaga temperatur rzędu 200°C i proces kondensacji jednostopniowych należy prowadzić w temperaturze tego rzędu. Kondensacja półcząsteczkowa kwasu bursztynowego o ogólnym wzorze $HOOC-CR^1R^2-CR^3R^4-COOH$ przebiega zwykle w granicach 80–100°C.

Podobnie, początkową kondensację, w celu utworzenia związku o ogólnym wzorze 3, prowadzi się łatwo przez ogrzewanie w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak węglowodór, nitrowęglowodór, chlorowęglowodór, eter lub tlenek pierścieniowy. Drugie stadium polegające na cyklizacji, prowadzi się np. w obecności środka odwadniającego, takiego jak sól bezwodna, np. octan sodowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas polifosforowy lub pięciotlenek fosforu, albo też tylko przez ogrze-

wanie w temperaturze około 200°C bez obecności rozpuszczalnika, przy zastosowaniu próżni lub bez jej stosowania.

Czas trwania reakcji z wolnym kwasem wynosi 1 — 5 godzin, w korzystnym przypadku około 2 godzin. Reakcję jednostopniową przeprowadza się w krótkim czasie, w temperaturze około 200°C.

W odmianie sposobu według wynalazku w amine o ogólnym wzorze RNH_2 zdolne do przemiany podstawniki ulegają po cyklizacji przemianie w odpowiednie podstawniki w rodniku R. Można np. poddać reakcji 6-aminosacharynę z kwasem o ogólnym wzorze $HOOC-CR^1R^2-CR^3R^4-COOH$ lub z jego bezwodnikiem, w celu otrzymania związku, w którym R zawiera przyległe grupy: sulfonamidową i karboksylową, ponieważ pierścień cyklicznego amidu uległ podczas reakcji rozerwaniu. Wyjściową grupę nitrową, należącą początkowo do grupy R, można zredukować przez katalityczne uwodornianie do grupy aminowej, którą z kolei można zalkilować lub zacylować, stosując czynnik alkilujący lub acylujący.

Zgodnie z niniejszym wynalazkiem, związki sulfonamidowe można również wytwarzać z odpowiednich związków nie zawierających grupy sulfonamidowej, przez działanie związkami wprowadzającymi tę grupę. Na przykład związek o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę aryłową lub aryloalifatyczną, nie zawierającą grupy sulfonamidowej, można poddać reakcji z halogenkiem kwasu sulfonowego i otrzymać pochodną chlorowcosulfonową, którą następnie można poddać reakcji z amoniakiem lub aminą o ogólnym wzorze $NH-R^6R^7$, w którym R^6 i R^7 mają wyżej podane znaczenie. Można również wprowadzić grupę aminową przez nitrowanie i redukcję, a następnie przeprowadzić ją w halogenek sulfonylu przez dwuazowanie i działanie dwutlenkiem siarki w obecności halogenku miedziawego. Przez reakcje takie można wprowadzić grupy sulfonamidowe do pierścienia aryłowego w położeniu α lub β grupy sukcydimidowej, szczególnie przy użyciu nadmiaru odczynnika sulfonylującego. Podobnie związek o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę fenyłową, zawierającą wolną grupę aminową, można wytworzyć przez reakcję odpowiedniej pochodnej aminobenzenowej z kwasem o wzorze $HOOC-CR^1R^2-CR^3R^4-COOH$ lub z jego aktywną pochodną. W razie potrzeby można przed reakcją zabezpieczyć grupę aminową.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R^6 i/lub R^7 oznacza atom wodoru, można użyć w celu otrzymania ich pochodnych, np. przez acylowanie uzyskuje się pochodne acylowe, przez działanie halogenkiem acylowym lub bezwodnikiem acylowym otrzymuje się pochodną acylową, przez alkilowanie, np. działaniem halogenku alkilowego, siarczanu alkilowego, sulfonianu alkilowego, otrzymuje się pochodne alkilowe, przez, hydroksyalkilowanie np. działaniem tlenku etylenu otrzymuje się pochodne hydroksyalkilowe przez karbamylowanie, np. działaniem dwuhalogenku karbonylu, a następnie amoniaku lub aminy, otrzymuje się odpowiedni uretan.

W celu lepszego wyjaśnienia wynalazku podano niżej przykłady, nie ograniczające jednak jego zakresu.

Przykład I. 1-N-(α -fenylo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

17,2 g sulfanilamidu i 20,8 g kwasu α -fenylo- α -metylobursztynowego ogrzewa się razem do temperatury 200°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się octanu etylu i produkt reakcji wytrąca się eterem naftowym i suszy. Otrzymuje się 24,8 g czerwonych kryształów, z których po rekrytalizacji z dioksanu otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 203—205°C.

Analiza: Obliczono C 59,35% H 4,69% N 8,14%
Stwierdzono 59,40 4,77 8,03

Przykład II. 1-N-(α -fenylo- α -etylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen

7,6 g kwasu α -fenylo- α -etylobursztynowego i 6,2 g sulfanilamidu ogrzewa się razem do temperatury 190°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 15 minut. Mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu i sący przez aktywowany węgiel drzewny. Do przesączu dodaje się eter naftowy, chłodzi i odsacza osad na filtrze próżniowym. Otrzymuje się w ten sposób 8,0 g białej substancji, z której po rekrytalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 141—143°C.

Analiza: Obliczono C 60,39% H 5,07% N 7,83%
Stwierdzono 60,00 4,98 7,50

Przykład III. 1-N-(p-metoksyfenylo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

46,0 g kwasu α -metylo- α -p-metoksyfenylobursztynowego i 33,5 g sulfanilamidu ogrzewa się razem w ciągu 15 minut w temperaturze 160—170°C, a następnie w ciągu dalszych 15 minut w temperaturze 180—190°C. Do stopionej substancji, ostudzonej do temperatury 60°C, dodaje się w nadmiarze octan etylu i filtruje. Do przesączu dodaje się eteru naftowego i odsacza wytrącony osad przez filtr próżniowy, otrzymując 68,5 g lekkobrazowych kryształów.

Produkt krystaliczny rozpuszcza się w octanie etylu, zadaje aktywowanym węglem drzewnym i przesacza. Z przesączu, po dodaniu eteru naftowego, wytrąca się osad. Po odsączeniu przez filtr próżniowy otrzymuje się 46,0 g białych kryształów o temperaturze topnienia 172—185°C.

Z około 10 g tej substancji, po rekrytalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego, otrzymano 6 g białych kryształów o temperaturze topnienia 174—178°C.

Do celów analitycznych rekrytalizowano próbkę trzykrotnie z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego i otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 175—179°C.

Analiza: Obliczono C 57,80% H 4,85% N 7,49%
Stwierdzono 57,92 4,83 7,36

Przykład IV. 1-N-(α -p-chlorofenylo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

22,2 g kwasu α -metylo- α -p-chlorofenylobursztynowego i 15,7 g sulfanilamidu ogrzewa się razem w ciągu 30 minut w temperaturze 180—200°C. Po

ochłodzeniu mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu i odsącza od niewielkiej ilości substancji nierozpuszczalnej. Przesącz chłodzi się, a następnie wytrącony osad sączy przez filtr próżniowy i otrzymuje w ten sposób 27,6 g jasnobrązowej substancji o temperaturze topnienia 193—200°C.

Przez ponowną krystalizację próbki z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 208—212°C.

Analiza:

Obliczono C 54,01% H 4,00% N 7,41% Cl 9,38%
Stwierdzono 53,90 4,03 7,45 9,30

Przykład V. 1-N- α -fenylosukcynimido-4-sulfonamidobenzen.

11 g kwasu α -fenylobursztynowego i 10,4 g sulfanilamidu ogrzewa się razem w ciągu 25 minut w temperaturze 180°C. Wykrystalizowany po oziębieniu produkt tlenkowy rozpuszcza się w acetonie i odsącza. Do przesączu dodaje się eteru naftowego i po ochłodzeniu sączy przez filtr próżniowy. Otrzymuje się 12,4 g białych kryształów o temperaturze topnienia 215—217°C.

Po ponownej krystalizacji próbki z mieszaniny acetonu i eteru naftowego, otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 215—217°C.

Analiza Obliczono C 58,25% H 4,23% N 8,49%
Stwierdzono 58,21 4,29 8,44

Przykład VI. 1-N-(α -p-sulfonamidofenylo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

3,0 g (0,087 mola) α -fenylo- α -metylosukcynimido-4-sulfonamidobenzenu miesza się z 9,0 g (0,077 mola) kwasu chlorosulfonowego i ogrzewa w ciągu 5 minut do temperatury 120°C. Do nieoczyszczonego produktu reakcji dodaje się lodu i powstały osad odsącza się przez filtr próżniowy. Osad na sączku zalewa się nadmiarem stężonego roztworu amoniaku, a następnie ogrzewa łagodnie na łaźni wodnej. Powstały klarowny roztwór, chłodząc zakwasza się stężonym kwasem solnym i osad odsącza przez filtr próżniowy i uzyskuje się 1,2 g białej substancji.

Próbka otrzymanej substancji po krystalizacji z gorącej wody miała temperaturę topnienia 140—143°C. Zmieszana próbka z substancją otrzymaną w przykładzie VII wykazała temperaturę topnienia również 140—142°C. Chromatograficznie, z nadtlenu glinowego i przy użyciu jako eluentu mieszaniny benzenu i metanolu (1:1), otrzymano bezbarwne kryształy, które po rekrytalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego miały temperaturę topnienia 140—142°C. Substancja stanowiąca próbkę jest identyczna z produktem z przykładu VII. Stwierdzono to przez analizę widmową w podczerwieni i chromatografię cienkowarstwową.

Przykład VII. 1-N-(α -p-sulfonamidofenylo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

2,0 g (0,075 mola) α -fenylo- α -metylosukcynimido-benzenu miesza się z 6,0 g (0,05 mola) kwasu chlorosulfonowego i ogrzewa w ciągu 5 minut do temperatury 120°C. Do nieoczyszczonego produktu reakcji dodaje się lodu i osad odsącza przez filtr próżniowy. Osad na sączku zalewa się nadmiarem stężonego amoniaku, a następnie ogrzewa łagodnie

na łaźni wodnej. Powstaje żywicowata masa, z której przez krystalizację z gorącej wody otrzymuje się 0,7 g białych kryształów, o temperaturze topnienia 140—143°C.

Analiza:

Obliczono C 48,2% H 4,05% N 9,92% S 15,14%
Stwierdzono 48,02 4,00 10,01 15,09

Przykład VIII. 1-N-(α -p-nitrofenylo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

7,4 g sulfanilamidu i 11,2 g kwasu α -p-nitrofenylo- α -metylobursztynowego ogrzewa się w atmosferze azotu w otwartej kolbie do temperatury 180°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 15 minut. Do stopionej substancji, po schłodzeniu dodaje się w nadmiarze octanu etylu i oziębia w celu krystalizacji. Po odsączeniu osadu przez filtr próżniowy otrzymuje się 4,6 g brązowo-czerwonych kryształów o temperaturze topnienia 222—223°C.

Krystaliczny produkt maceruje się z 2 n HCl, sączy przez filtr próżniowy i suszy. Osad rozpuszcza się w czterowodorofuranie, sączy przez aktywny węgiel drzewny i dodaje w dużym nadmiarze eteru.

Po przesączeniu osadu przez filtr próżniowy temperatura topnienia osadu wynosi 230—233°C.

Analiza: Obliczono C 52,49% H 3,86% N 10,80%
Stwierdzono 52,41 3,98

Przykład IX. 1-N-(α -fenylo- α -metylo- β -n-butylsukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

0,5 g kwasu α -fenylo- α -metylo- β -n-butylbursztynowego i 0,3 g sulfanilamidu ogrzewa się razem do temperatury 180°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 10 minut. Mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu, sączy przez węgiel drzewny i dodaje eter naftowy. Z powstałego osadu po odsączeniu przez filtr próżniowy otrzymuje się 0,4 g czerwonych kryształów o temperaturze topnienia 100—110°C. Po ponownej krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 153—158°C.

Analiza C₂₁H₂₄N₂O₄S:

Obliczono C 63,05% H 5,29% N 7,00%
Stwierdzono 63,17 5,45 6,95

Przykład X. 1-N-(α , α -dwufenylosukcynimido)-4-sulfonaminobenzen.

1,6 g kwasu α -dwufenylobursztynowego i 1,0 g sulfanilamidu ogrzewa się razem w atmosferze azotu w otwartym naczyniu do temperatury 210°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 15 minut. Do jeszcze gorącej mieszaniny dodaje się octan etylu, wskutek czego następuje natychmiastowa krystalizacja produktu przejściowego.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w gorącym octanie etylu, odsącza i do przesączu dodaje się eteru naftowego i wychładza. Powstały osad odsącza się przez filtr próżniowy i otrzymuje 1,8 g lekkobrazowych kryształów o temperaturze topnienia 220—223°C.

Po rekrytalizacji z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 220—222°C.

Analiza $C_{22}H_{18}N_2O_4S$:

Obliczono	C 65,99%	H 4,37%	N 6,69%
Stwierdzono	65,93	4,16	6,63

Przykład XI. 1-N-(α -fluorofenilo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

2,2 g kwasu α -(α -fluorofenilo)- α -metylobursztynowego i 1,7 g sulfanilamidu ogrzewa się razem w atmosferze azotu do temperatury 190°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 10 minut. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahuje się octanem etylu, studzi i powstały osad odsącza przez filtr próżniowy i suszy. Otrzymuje się 2,5 g białych kryształów o temperaturze topnienia 213—218°C.

Po rekryształizacji z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru naftowego otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 213—219°C.

Analiza $C_{17}H_{15}N_2O_4S$:

Obliczono	C 56,40%	H 4,18%	N 7,74%
Stwierdzono	56,26	4,25	7,65

Przykład XII. 1-N-(α -fenylo- α -n-butylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

3,1 g kwasu α -butylo- α -fenylobursztynowego i 2,2 g sulfanilamidu ogrzewa się razem w atmosferze azotu do temperatury 200°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 10 minut. Mieszaninę poreakcyjną rozpuszcza się w octanie etylu i po dodaniu eteru naftowego, wychładza. Powstały osad odsącza się przez filtr próżniowy i otrzymuje 4,1 g białych kryształów o temperaturze topnienia 122—132°C.

Po rekryształizacji z mieszaniny alkoholu i wody otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 152—154°C.

Analiza $C_{20}H_{22}N_2O_4S$:

Obliczono	C 62,17%	H 5,74%	N 7,27%
Stwierdzono	62,28	5,65	7,11

Przykład XIII. 1-N-(α -p-aminofenilo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

10,5 g 1-N-(α -p-nitrofenilo)- α -metylosukcynimido-4-sulfonamidobenzenu rozpuszcza się w 2,50 ml czterowodorofuranu i dodaje około 10 mg P_4O_{10} i redukuje wodorem.

Zużycie wodoru: teoretycznie 2,0 l, zużyto 2,3 l. Czas trwania reakcji 24 godziny.

Ciemny roztwór odsącza się od katalizatora i odparowuje w próżni do suchości. Otrzymuje się 8,1 g jasnobrązowych kryształów o temperaturze topnienia 205—209°C, po rekryształizacji z mieszaniny alkoholu i wody otrzymuje się jasnożółte kryształy o temperaturze topnienia 241—242°C.

Analiza $C_{17}H_{17}N_3O_4S$:

Obliczono	C 56,87%	H 4,77%	N 11,71%
Stwierdzono	56,80	4,87	11,51

Przykład XIV. 1-N-(α -p-acetamidofenilo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

0,5 g 1-N-(α -p-aminofenilo- α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzenu i 10 ml bezwodnika kwasu octowego ogrzewa się razem do powstania klarownego roztworu. Po ochłodzeniu dodaje się eteru, studzi i odsącza osad przez filtr próżniowy.

Otrzymuje się jasnobrązowe kryształy o temperaturze topnienia 218—221°C, a po rekryształizacji z mieszaniny acetonu i eteru naftowego,

białe kryształy o temperaturze topnienia 228—231°C.

Analiza $C_{19}H_{19}N_3O_5S$:

Obliczono	C 56,85%	H 4,77%	N 10,47%
Stwierdzono	56,77	4,84	10,43

Przykład XV. 1-N-(α -fenylo- α , β -dwumetylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzen.

5,0 g kwasu α -fenylo- α , β -dwumetylobursztynowego i 3,9 g sulfanilamidu ogrzewa się razem do temperatury 180°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 15 minut. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahuje się octanem etylu i pozostawia w ciągu kilku godzin.

Powstały osad odsącza się przez filtr próżniowy i otrzymuje 5,2 g czerwonych kryształów o temperaturze topnienia 180—188°C, a po rekryształizacji z mieszaniny acetonu i eteru naftowego białe kryształy o temperaturze topnienia 82—190°C.

Analiza $C_{18}H_{18}N_2O_4S$:

Obliczono	C 60,32%	H 5,06%	N 7,82%
Stwierdzono	60,18	4,83	7,96

Przykład XVI. 1-N-(α -fenylo- α -metylosukcynimido)-3-sulfonamidobenzen.

4,0 g bezwodnika kwasu fenylo- α -metylobursztynowego i 4,0 g m-sulfamilamidu ogrzewa się razem w ciągu 20 minut w temperaturze 210°C, następnie jeszcze gorącą mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się alkoholem i pozostawia w temperaturze pokojowej. Wytrącony osad krystaliczny po wydzieleniu zadaje się eterem dwuetylowym i filtruje.

Po rekryształizacji z alkoholu otrzymuje się białe kryształy o temperaturze topnienia 177—179°C. Po rekryształizacji z eteru naftowego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 180—182°C.

Analiza $C_{17}H_{16}N_2O_4S$:

Obliczono	C 59,35%	H 4,69%	N 8,14%
Stwierdzono	59,25	4,76	8,09

Przykład XVII. 1-(α -metylosukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoiło-benzen.

Mieszaninę 3-chloro-4-aminobenzenu-sulfonamidu (2,0 g) i kwasu α -metylobursztynowego (1,3 g) ogrzewano na łaźni olejowej w 190° aż do czasu gdy przestała wydzielać się para wodna. Następnie mieszaninę ochłodzono, ekstrahowano octanem metylu, strącono osad przez dodanie małej ilości eteru i eteru naftowego. Osad odsączone i otrzymano 2,1 g beżowych kryształów o temperaturze topnienia 148—155°C. Po przekryształizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego przy użyciu węgla aktywnego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 175—176°C.

dla $C_{11}H_{11}N_2O_4Cl$

obliczono	C 43,68	H 3,66	N 9,27	Cl 11,72
otrzymano	C 43,98	H 3,80	N 9,12	Cl 11,94

Przykład XVIII. 1-(α -metylosukcynimido)-2-chloro-5-sulfamoiło-benzen.

1-(α -metylosukcynimido)-2-chlorobenzen (28,4 g) dodano przy mieszaniu do 140 ml kwasu chlorosulfonowego.

Mieszaninę ogrzewano w temperaturze 150°C przez 15 minut, ochłodzono i wylano kroplami na lód. Wytrącony brązowy produkt rozpuszczono w chloroformie. Otrzymano żółty roztwór, który osuszono

i przepuszczono przez niego gazowy amoniak. Odsączono osad, a roztwór chloroformowy odparowano i otrzymano gęsty olej (16,7 g). Olej rozpuszczono w octanie etylu, przesączono przy użyciu aktywnego węgla i zmieszano z eterem naftowym. Otrzymano jasnożółte kryształy o temperaturze topnienia 176—178°, które po przekrystalizowaniu z octanu etylu i eteru naftowego miały temperaturę topnienia 178—180°C.

Przykład XIX. 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-2-bromo-5-sulfamoilo-benzen.

1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-2-bromobenzen (5,0 g) dodano przy mieszaniu do kwasu chlorosulfonowego (25 ml) i mieszaninę ogrzewano w temperaturze 120°C przez 15 minut. Następnie mieszaninę chłodzono, dodano kroplami do 250 g lodu i odsączono wytrącony osad. Osad ten rozpuszczono w 50 ml chloroformu i roztwór dodano kroplami przy mieszaniu do stężonego roztworu wodnego amoniaku (50 ml). Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 20 minut, po czym ochłodzono i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wymieszano z octanem etylu i wodą, warstwę organiczną odparowano, wysuszone i otrzymano brązowy olej (3,2 g). Olej ten rozpuszczono w octanie etylu, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, a przesącz zmieszano z eterem naftowym i ochłodzono. Odsączono wydzielony produkt (białe kryształy). Temperatura topnienia 176—178°C.

$C_{13}H_{15}N_2O_4SBr$:

obliczono C 41,60 H 4,03 N 7,47

otrzymano C 41,54 H 4,11 N 7,49%

Przykład XX. 1-(α -metylo-etylo-sukcynimido)-2-fluoro-5-sulfamoilo-benzen.

Mieszaninę 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-2-fluorobenzenu (10,0 g) i kwasu chlorosulfonowego (50 ml) ogrzewano przy mieszaniu przez krótki czas w temperaturze 140°, a następnie przez 10 minut w temperaturze 120°. Następnie mieszaninę ochłodzono i dodano kroplami do wody z lodem. Odsączono wytrącony produkt. Surowy produkt rozpuszczono w chloroformie i dodano kroplami do stężonego roztworu wodnego amoniaku (50 ml). Całość mieszało w temperaturze 50° przez 15 minut, ochłodzono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i wodzie. Warstwę organiczną oddzielono i wytrząśnięto z 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego, a następnie z 2 N kwasem solnym. Następnie roztwór w octanie etylu wysuszone, traktowano węglem aktywnym, odparowano, pozostałość zmieszano z eterem naftowym i pozostawiono do krystalizacji. Otrzymano beżowe kryształy o temperaturze topnienia 110—115°.

Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego i wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 157—158°.

$C_{13}H_{15}N_2O_4SF$: obliczono C 49,72 H 4,82 N 8,92

otrzymano C 49,6 H 4,91 N 8,94%

Przykład XXI. 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen.

Mieszaninę bezwodnika kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego (15,0 g) i 3-chloro-4-amino-benzenosulfonamidu (7,5 g) ogrzewano na łaźni olejowej w temperaturze 170—180° przez 90 minut, a następnie w temperaturze 220° przez 30 minut. Całość ochłodzono, rozpuszczono w octanie etylu i wytrząśnięto z 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego, a następnie 2 N kwasem solnym. Warstwę organiczną wysuszone, traktowano węglem aktywnym i zmieszano z eterem naftowym. Po ochłodzeniu otrzymano białe kryształy (10,0 g) o temperaturze topnienia 175—176°.

$C_{13}H_{15}N_2O_4SCl$: obliczono C 47,24 H 4,58 N 8,47

otrzymano C 47,28 H 4,39 N 8,61%

Przykład XXII. 1-(α -metylo- α -fenylo-sukcynimido)-2-fluoro-4-sulfamoilo-benzen.

Mieszaninę 3-fluoro-4-amino-benzenosulfonamidu (1,9 g) i bezwodnika kwasu α -metylo- α -fenylobursztynowego (1,9 g) ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 190°C. Następnie mieszaninę ochłodzono, rozpuszczono w octanie metylu i wytrząśnięto z 2 N kwasem solnym, a następnie 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego. Roztwór w octanie etylu wysuszone, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, a przesącz odparowano do sucha. Otrzymano mętny olej (3,0 g). Olej ten rozpuszczono w eterze, dodano eteru naftowego i odsączono białe kryształy o temperaturze topnienia 125—130°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu i wody otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 150—152°C.

$C_{17}H_{15}N_2O_4SF$: obliczono C 56,40 H 4,18 N 7,74

otrzymano C 56,30 H 4,26 N 7,79%

Przykład XXIII. 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-2-fluoro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 3-fluoro-4-amino-benzenosulfonamidu (9,4 g) i bezwodnika kwasu α -metylo- α -etylobursztynowego (7,0 g) ogrzewano w temperaturze 140—150°C przez 15 minut. Następnie mieszaninę ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu. Roztwór wytrząśnięto z 2 N kwasem solnym, a następnie 1 N kwaśnym węglanem sodowym. Roztwór wysuszone, odparowano do sucha, a pozostałość traktowano eterem naftowym i otrzymano różowe kryształy (7,5 g), temperatura topnienia 142—144°C.

$C_{13}H_{15}N_2O_4SF$: obliczono C 49,72 H 4,82 N 8,92

otrzymano C 49,97 H 4,85 N 9,42%

Przykład XXIV. 1-(α -metylo-sukcynimido)-5-chloro-2-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 2-amino-4-chloro-benzenosulfonamidu (2,0 g) i kwasu α -metylo-bursztynowego (1,3 g) ogrzewano w temperaturze 150°C przez 2 godziny, po czym mieszaninę ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu. Roztwór przemyto 2 N kwasem solnym, a następnie 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego, wysuszone i odparowano. Otrzymano 2,1 g brązowego oleju, który rozpuszczono w eterze, przesączono przy użyciu węgla aktywnego i pozostawiono na noc. Odsączono osad (białe igły) o temperaturze topnienia 176—182°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu i eteru naftowego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 184—188°C.

$C_{11}H_{11}N_2O_4S$ Cl:

obliczono C 43,68 N 3,66 Cl 11,72
otrzymano C 43,54 N 3,76 Cl 11,66%

Przykład XXV. 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-5-chloro-2-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 2-amino-4-chloro-benzeno-sulfonamidu (10,3 g) i bezwodnika kwasu α -metylo- α -etylo-bursztynowego (7,1 g) ogrzewano w temperaturze 190°C. Mieszaninę ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu, po czym wytrąsnięto z 2 N kwasem solnym i z 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego, wysuszono i odsączono przy użyciu węgla aktywnego. Przesącz zmieszano z eterem naftowym i odsączono białe kryształy (6,5 g) o temperaturze topnienia 190—200°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu i eteru naftowego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 198—201°C.

$C_{13}H_{15}N_2O_4S$ Cl:

obliczono C 47,17 H 4,57 N 8,46 Cl 10,71
otrzymano C 47,10 H 4,61 N 8,50 Cl 10,82%

Przykład XXVI. 1-(α -metylo- α -fenylo)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 3-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu (2,0 g) i bezwodnika kwasu α -metylo- α -fenylo-bursztynowego (2,4 g) ogrzewano w temperaturze 210°C przez 20 minut. Następnie mieszaninę ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu, po czym wytrąsnięto z 2 N kwasem solnym i z 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego. Roztwór wysuszono i odparowano. Otrzymano jasnożółty mętny olej (3,0 g), który rozpuszczono w octanie etylu, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, a przesącz zmieszano z eterem naftowym. Odsączono białe kryształy o temperaturze topnienia 120—130°C. Kryształy ogrzano do wrzenia z 2 N kwasem solnym i odsączono nierozpuszczalny produkt. Po wysuszeniu otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 144—146°C.

$C_{17}H_{15}N_2O_4S$ Cl: obliczono C 53,87 H 3,99 N 7,39
otrzymano C 53,87 H 4,07 N 7,44%

Przykład XXVII. 1-(α -metylo- α -fenylo)-2-bromo-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 3-bromo-4-anilino-benzeno-sulfonamidu (1,25 g) i bezwodnika kwasu α -metylo- α -fenylo-bursztynowego (0,95 g) ogrzewano w temperaturze 190°C przez 1 godzinę. Następnie mieszaninę ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu, a roztwór wytrąsnięto z 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego, po czym z 2 N kwasem solnym, wysuszono i odparowano. Pozostałość, brązowy olej (2,0 g), rozpuszczono w octanie etylu, traktowano węglem aktywnym i przesączono. Przesącz zmieszano z eterem naftowym, ochłodzono i odsączono białe kryształy o temperaturze topnienia 150—154°C.

$C_{17}H_{15}N_2O_4S$ Br: obliczono C 48,27 H 3,57 N 6,62
otrzymano C 48,06 H 3,54 N 6,91%

Przykład XXVIII. 1-(α -fenylo-sukcynimido)-2-bromo-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 2,5 g 3-bromo-4-amino-benzeno-sulfonamidu i 1,9 g kwasu fenylo-bursztynowego ogrzewano w temperaturze 190° przez 15 minut. Następnie mieszaninę ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu, po czym ekstrahowano 1 N kwa-

sem solnym i kwaśnym węglanem sodowym. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, przesączono i odparowano. Otrzymano 3,8 g beżowych kryształów, które rozpuszczono w acetonie, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, zmieszano z eterem naftowym i ochłodzono, a następnie odsączono osad pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 1,5 g białych kryształów o temperaturze topnienia 203—205°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu i eteru naftowego produkt miał temperaturę topnienia 206—208°C.

Analiza: obliczono C 46,98% H 3,20% N 6,85%
otrzymano C 47,27% H 3,20% N 6,60%

Przykład XXIX. 1-(α -fenylo-sukcynimido)-2-chloro-5-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 5,5 g 3-amino-4-chloro-benzeno-sulfonamidu i 5,2 g kwasu fenylo-bursztynowego ogrzewano przez 1 godzinę w temperaturze 208°C. Następnie mieszaninę rozpuszczono w octanie etylu i ekstrahowano 2 N kwasem solnym i 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego. Roztwór w octanie etylu wysuszono sodowym siarczanem i przesączono przy użyciu węgla aktywnego. Przesącz zateżono z eterem naftowym, ochłodzono i odsączono przy ssaniu 6,2 g białych kryształów o temperaturze topnienia 186—188°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu i eteru naftowego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 186—187°C.

Analiza: obliczono C 52,72% H 3,59% N 7,69%
otrzymano C 53,05% H 3,87% N 7,40%

Przykład XXX. 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-2-bromo-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 2,5 g 3-bromo-4-amino-benzeno-sulfonamidu i 1,4 bezwodnika kwasu α -metylo- α -etylo-bursztynowego ogrzewano w temperaturze 185°, a następnie 170°. Mieszaninę ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu, po czym ekstrahowano 2 N kwasem solnym i 1 N wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Roztwór w octanie etylu wysuszono, przesączono przy użyciu węgla aktywnego i odparowano. Otrzymano 0,8 g żółtego oleju, który rozpuszczono w acetonie, zmieszano z eterem naftowym, ochłodzono i odsączono przy ssaniu beżowe kryształy o temperaturze topnienia 170—174°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu, a następnie mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 173—175°C.

Analiza: obliczono C 41,63% H 4,03% N 7,47%
otrzymano C 41,46% H 4,02% N 7,51%

Przykład XXXI. 1-(fenylo-sukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 2,0 g 3-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu i 1,9 g kwasu fenylo-bursztynowego ogrzewano w temperaturze 220° przez 30 minut, a następnie rozpuszczono w octanie etylu, ekstrahowano 2 N kwasem solnym i 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, przesączono i odparowano. Pozostałość zmieszano z octanem etylu i odsączono nierozpuszczalny produkt przy ssaniu. Otrzymano 1,4 g białych kryształków o temperaturze topnienia 202—205°C. Po przekrystalizowaniu z

metanolu, a następnie mieszaniny eteru z eterem naftowym otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 205 — 207°C.

Analiza: obliczono C 52,65% H 3,59% N 7,68%
otrzymano C 52,59% H 3,73% N 7,61%

Przykład XXXII. 1-(α -fenylo-sukcynimido)-2-fluoro-4-sulfamoilo-benzen.

Mieszaninę 1,9 g 3-fluoro-4-amino-benzeno-sulfonamidu i 2,0 g kwasu fenylo-bursztynowego ogrzewano przez 1 godzinę w temperaturze 160°C, po czym ochłodzono, rozpuszczono w octanie etylu i ekstrahowano 2 N kwasem solnym, a następnie 1 N roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, zateżono, zmieszano z eterem naftowym, ochłodzono i odsączono produkt przez odessanie. Otrzymano 1,6 g białych kryształów o temperaturze topnienia 177 — 178°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 177 — 178°C.

Analiza: obliczono C 55,22% H 3,77% N 8,05%
otrzymano C 55,30% H 3,83% N 7,80%

Przykład XXXIII. 1-(α -metylo-sukcynimido)-2-fluoro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 1,9 g 3-fluoro-4-amino-benzeno-sulfamoilo i 1,4 g kwasu metylo-bursztynowego ogrzewano przez 1 godzinę w temperaturze 160°C. Po ochłodzeniu mieszaninę rozpuszczono w octanie etylu i ekstrahowano 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, zateżono, a pozostałość zmieszano z eterem naftowym, ochłodzono i odsączono osad przez odessanie. Otrzymano 1,3 g białych kryształów o temperaturze topnienia 176 — 177°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu i eteru naftowego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 176 — 177°C.

Analiza: obliczono C 46,18% H 3,88% N 9,80%
otrzymano C 45,97% H 3,99% N 9,60%

Przykład XXXIV. 1-(α -metylo-sukcynimido)-2-bromo-4-sulfamoilo-benzen

2,5 g 3-bromo-4-amido-benzeno-sulfonamidu i 1,3 g kwasu metylo-bursztynowego ogrzewano w temperaturze 180°C przez 15 minut, po czym otrzymany brązowy olej rozpuszczono w octanie etylu i ekstrahowano 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, zmieszano z eterem naftowym i odsączono osad przez odessanie. Otrzymano 1,8 g beżowych kryształów o temperaturze topnienia 193 — 197°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu i eteru naftowego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 203 — 205°C.

Analiza: obliczono C 38,07% H 3,2% N 8,07%
otrzymano C 38,34% H 3,26% N 7,84%

Przykład XXXV. 1-(α -fenylo-sukcynimido)-2-fluoro-4-(N-etylo-sulfamoilo)-benzen

a) N-etyloamid kwasu 1-amino-2-fluoro-benzeno-4-sulfonowego i chlorek kwasu 1-acetyloamino-2-fluoro-benzeno-4-sulfonowego dodano kroplami przy mieszaniu do nadmiaru etyloaminy. Otrzyma-

ny roztwór odparowano, produkt rozpuszczono w octanie etylu, przemyto 2 N kwasem solnym i odparowano. Otrzymano bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 158 — 160°C.

Przez zmydlenie 30% kwasem solnym, ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, zobojętnienie wodorotlenkiem sodowym i odsączenie osadu otrzymano N-etyloamid kwasu 1-amino-2-fluoro-benzeno-sulfonowego o temperaturze topnienia 80 — 83°C z wydajnością 70%.

b) mieszaninę 9,5 g kwasu fenylo-bursztynowego i 10,0 g N-etyloamidu kwasu 1-amino-2-fluoro-benzeno-4-sulfonowego ogrzewano w dużym naczyniu przez 0,5 godziny w temperaturze 220°C, po czym ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu, a następnie ekstrahowano kolejno 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym i wodą. Roztwór w octanie etylu osuszono siarczanem sodowym i odparowano. Otrzymano 15,4 g jasno-żółtego oleju, który rozpuszczono w octanie etylu, przesączono przy użyciu węgla aktywnego i odparowano. To postępowanie powtórzono jeszcze raz.

Otrzymano prawie białą twardą pianę, która nie krystalizowała.

Analiza: obliczono C 57,49% H 4,56% N 7,45%
otrzymano C 57,36% H 4,65% N 7,24%

Przykład XXXVI. 1-(α -fenylo-sukcynimido)-2-chloro-4-(N-etoksy-karbonylo-sulfamoilo)-benzen.

Mieszaninę 3,6 g 2-chloro-4-(α -fenylo-sukcynimido)-benzeno-sulfonamidu i 36,30 g węglanu potasowego zawieszono w 300 ml acetonu i dodano 1,4 g chloromrówczanu etylu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 15 godzin. W tym czasie zawieszina stała się jasno różowa. Po odsączeniu soli nieorganicznych i przemyciu małą ilością acetonu przesącz odparowano. Otrzymano 5 g jasnoróżowych kryształów, łatwo rozpuszczalnych w wodzie. Jest to sól potasowa. Kryształy te rozpuszczono w małej ilości wody, strącono 2 N kwasem solnym i odsączono przez odessanie. Produkt rozpuszczono w octanie etylu, wysuszono siarczanem sodowym i odparowano. Otrzymano 4,6 g półkrystalicznej masy, którą rozpuszczono w chlorku metylu, przesączono przy użyciu węgla aktywnego i odparowano do sucha. Tę procedurę powtórzono jeszcze raz. Otrzymano 1,6 g bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 78 — 84°C. Próbkę ponownie oczyszczono przez rozpuszczenie w chlorku metylenu, odparowanie i wysuszenie.

Analiza: obliczono C 52,29% H 3,39% N 6,42%
otrzymano C 52,69% H 4,14% N 6,00%

Przykład XXXVII. 1-(α -cykloheksen-1-ylo-sukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen (prawdopodobnie zawierający nieco 1-(α , α -cykloheksyleno-sukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzenu).

Mieszaninę 5,0 g 2-(cykloheksen-1-ylo)-mono-etylo-bursztynianu i 4,8 g 2-chlorosulfaminoamidu ogrzewano przez 7 godzin w atmosferze azotu, rozpuszczono w 200 ml octanu etylu i ekstrahowano w następujący sposób: 3×20 ml 2 N kwasu solnego, 1× wodą, 3×1 N roztworem kwaśnego węglanu sodowego, 1× wodą i 1 raz solanką. Ekstrakt solankowy ekstrahowano 1 raz w 150 ml octanu etylu.

Roztwory w octanie etylu połączono, wysuszono siarczanem sodowym, przesączono i odparowano. Brązowo-żółta pozostałość kilkakrotnie ekstrahowano gorącym chlorkiem metylenu. Nierozpuszczalny produkt odrzucono, a roztwór chlorku metylenu przesączono przez węgiel aktywny i odparowano.

Otrzymano 5,0 g brązowej żywicy. Chromatografia cienkowarstwowa wykazała, że produkt ten zawierał jeszcze ślady produktu wyjściowego. Z tego względu rozpuszczono go w 150 ml mieszaniny octanu etylu i heksanu (2:1) i ekstrahowano w następujący sposób: 6×20 ml 5 N kwasem solnym, 1 raz 20 ml wody i 1×20 ml solanki. Po wysuszeniu siarczanem sodowym, przesączeniu i odparowaniu otrzymano 2,7 g żółtej zestalonej piany.

Analiza:

obliczono C 52,09% H 4,64% Cl 9,62% N 7,59%
otrzymano C 52,05% H 4,75% Cl 9,79% N 7,57%

Przykład XXXVIII. 1-(α -fenylo-sukcynimido)-3,5-dwuchloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 12,0 g 3,5-dwuchloro-sulfenylamidu i 9,6 g kwasu fenylobursztynowego ogrzewano przez 8 godzin w autoklawie w temperaturze 220°C, w atmosferze azotu. Po ochłodzeniu mieszaninę rozpuszczono w mieszaninie chloroformu i eteru (1:3) i ekstrahowano jak następuje: 6×40 ml 5 N kwasu solnego, 1×50 ml wody, 5×50 ml 1 N roztworu kwaśnego węgla sodowego, 1×50 ml solanki. Ekstrakt solankowy ekstrahowano 1×300 ml mieszaniny chloroformu i eteru. Warstwy organiczne połączono i wysuszono siarczanem sodowym, przesączono, odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymano 11,6 g brązowej żywicy, którą chromatografowano na 330 g żelu krzemionkowego elując mieszaniną chloroformu i eteru (1:2). Pierwszą frakcję (500 ml) w postaci ciemnobrązowej żywicy odrzucono; drugą frakcję (1000 ml) stanowiła żółta żywica; trzecią frakcję (1000 ml) w postaci fioletowego oleju odrzucono również.

Drugą frakcję odbarwiono za pomocą węgla aktywnego i krystalizowano z mieszaniny octanu etylu i heksanu. Otrzymano 1,1 g produktu o temperaturze topnienia 164—170°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu i heksanu otrzymano 0,9 g produktu o temperaturze topnienia 180—182°C.

Obliczono: C 48,18% H 3,03% Cl 17,79% N 7,02%
Otrzymano: C 48,09% H 3,10% Cl 17,61% N 7,18%

Przykład XXXIX. 1-(α -pentylosukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 1,6 g kwasu pentylobursztynowego i 1,7 g 2-chloro-4-sulfonamido-aniliny ogrzewano przez 40 minut w temperaturze 200°C. Otrzymany ciemnobrązowy osad ochłodzono i rozpuszczono w eterze i ekstrahowano 2 N kwasem solnym i 1 N roztworem kwaśnego węgla sodowego. Roztwór eterowy przemyto wodą, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, wysuszono siarczanem sodowym i odparowano. Otrzymano 1,4 g jasnożółtego oleju. Po jednym przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymano 0,35 g prawie białych kryształów o temperaturze 132—139°C. Po przekrystalizowaniu 5 razy z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymano kryształy o temperaturze top-

nienia 135—139°C. Próbkę tej substancji poddano analizie.

Obliczono: C 50,25% H 5,34% N 7,85%
Otrzymano: C 50,78% H 5,46% N 7,82%

Przykład XL. 1-(α -heptylosukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 10 g kwasu heptylobursztynowego i 10,5 g 2-chloro-4-sulfonamidoaniliny ogrzewano w temperaturze 170°C, aż do czasu gdy przestała się wydzielać para wodna. Mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w 300 ml octanu etylu i ekstrahowano 2×100 ml 2 N kwasu solnego, 2×100 ml 1 N kwaśnego węgla sodowego i 2×100 ml wody. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, przesączono przy użyciu węgla aktywnego i odparowano. Otrzymano 14,8 g jasnożółtego oleju, który rozpuszczono w 300 ml eteru i powtórnie przesączono przy użyciu węgla aktywnego. Roztwór eterowy zmieszano z eterem naftowym i przyspieszono krystalizację przez pocieranie palczką szklaną. Otrzymano 4,2 g białej substancji o temperaturze topnienia 122—125°C. Po przekrystalizowaniu trzy razy z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymano 2,2 g białych kryształów o temperaturze topnienia 124—127°C. Próbkę tej substancji posłano do analizy.

Obliczono: C 52,83% H 6,00% N 7,25%
Otrzymano: C 52,61% H 6,07% N 7,25%

Przykład XLI. 1-(α -fenylosukcynimido)-2-chloro-4-N-acetylo-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 7,3 g 3-chloro-4-(α -fenylo-sukcynimido)-benzeno-sulfonomidu, 3,2 g pirydyny i 3,5 ml bezwodnika kwasu octowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2,5 godziny, a następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymano 10,9 g brązowego oleju, który rozpuszczono w octanie etylu i ekstrahowano 2 N kwasem solnym i wodą. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, a następnie odparowano i otrzymano 8,1 g jasnobieżowej zestalonej piany o temperaturze topnienia 100—115°C. Próbkę tego produktu przekrystalizowano trzy razy z wodą, po czym poddano analizie. Temperatura topnienia 110—115°C.

Obliczono: C 53,18% H 4,46% N 6,83%
Otrzymano: C 52,90% H 3,83% N 6,99%

Przykład XLII. 1-(α -n-heksylosukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 2,0 g kwasu n-heksylobursztynowego i 2,0 g 3-chloro-sulfamilamidu ogrzewano na łaźni wodnej, aż do czasu, gdy przestała się wydzielać para wodna. Po ochłodzeniu otrzymano brązowy olej, który rozpuszczono w 100 ml octanu etylu i ekstrahowano dwukrotnie 50 ml roztworu kwaśnego węgla sodowego i dwukrotnie 50 ml 2 N kwasu solnego oraz dwukrotnie 50 ml wody. Roztwór w octanie etylu przesączono na gorąco przy użyciu węgla aktywnego i wysuszono siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu octanu etylu otrzymano żółty olej, który rozpuszczono w eterze, a następnie przesączono przy użyciu węgla aktywnego. Roztwór zateżono do połowy objętości, ochłodzono w łaźni ze stałym dwutlenkiem węgla i dodano eteru naftowego. Otrzymano 0,5 g śnieżno-

białych kryształów o temperaturze topnienia 126 — 130°C. Po przekrystalizowaniu dwukrotnie z mieszaniny eteru i eteru naftowego produkt topniał w temperaturze 132 — 135°C.

Obliczono: C 51,57% H 5,70% N 7,52%

Otrzymano: C 51,67% H 5,70% N 7,55%

Przykład XLIII. 1-(α -fenylosukcynimido)-3-fluoro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 5,0 g 2-fluoro-4-aminosulfonamidu i 5,1 g kwasu fenylobursztynowego ogrzewano w temperaturze 190°C, po czym rozpuszczono w octanie etylu, przemyto trzykrotnie 2 N kwasem solnym, 1 raz wodą, trzykrotnie 1 N roztworem kwaśnego węglanu sodowego, 1 raz wodą, ekstrahowano 1 raz octanem etylu, wysuszono siarczanem sodowym, odparowano i przekrystalizowano z mieszaniny octanu etylu i eteru. Otrzymano 7,0 g produktu o temperaturze topnienia 194 — 198°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru temperatura topnienia wynosi 195 — 198°C.

Obliczono: C 55,13% H 3,76% N 8,04%

Otrzymano: C 54,89% H 3,88% N 8,11%

Przykład XLIV. 1-(α -cykloheks-2-enylo-sukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 5,4 g bezwodnika kwasu cykloheks-2-enylo-bursztynowego i 6,2 g 3-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu ogrzewano do temperatury 200°C, ochłodzono i rozpuszczono w octanie etylu, ekstrahowano 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym, wysuszono i odparowano. Otrzymano 9,5 brązowego oleju, który rozpuszczono w octanie etylu, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, zmieszano z eterem naftowym, ochłodzono i przesączono przez odessanie. Otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 147 — 150°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 151 — 153°C.

Analiza: obliczono C 52,06% H 4,64% N 7,59%

otrzymano C 52,15% H 4,68% N 7,66%

Przykład XLV. 1-(α -cyklopent-2-enylo-sukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 5,0 g bezwodnika kwasu cyklopent-2-enylo-bursztynowego i 6,2 g 3-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu ogrzewano do temperatury 240°C, ochłodzono, rozpuszczono w octanie etylu, ekstrahowano 2 N kwasem solnym i 1 N roztworem kwaśnego węglanu sodowego, wysuszono i odparowano. Otrzymano 7,5 g brązowej piany, którą chromatografowano na obojętnym tlenku glinu (150 g) eluując octanem etylu. Po odparowaniu elustu otrzymano białą pianę, której nie udało się wykrystalizować. Próbkę postawiono do analizy.

Obliczono: C 50,75% H 4,26% N 7,89%

Otrzymano: C 50,78% H 4,35% N 7,94%

Przykład XLVI. 1-(α -metylo-sukcynimido)-3-fluoro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 4,0 g 2-fluoro-4-amino-benzeno-sulfonamidu i 4,0 g bezwodnika kwasu 2-metylo-2-fenylo-bursztynowego ogrzewano przez 3 godziny w temperaturze 190°C, rozpuszczono w octanie etylu, i przemyto trzykrotnie 2 N kwasem solnym, 1 raz wodą, trzykrotnie 1 N roztworem kwaśnego węglanu sodowego i 1 raz wodą, po czym ekstrahowano 1 raz octanem etylu, wysuszono siarczanem

sodowym, odparowano i przekrystalizowano z mieszaniny octanu etylu i heksanu, przy użyciu węgla aktywnego. Otrzymano 5,0 g produktu o temperaturze topnienia 178 — 181°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i heksanu temperatura topnienia wynosiła 182 — 184°C.

Obliczono: C 56,35% H 4,18% N 7,74%

Otrzymano: C 56,14% H 4,27% N 7,80%

Przykład XLVII. 1-(α -fenylo-sukcynimido)-3-chloro-4-sulfamoilo-benzen

a) otrzymywanie 2-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu

1) 2-chloro-4-nitroanilinę dwuazowano i przekształcono w sulfochlorok/2-chloro-4-nitrobenzena za pomocą SO_2/CuCl , z którego otrzymano sulfonamid za pomocą traktowania stężonym roztworem wodnym amoniaku. Otrzymano 73% wydajności produktu o temperaturze topnienia 144 — 148°C (z mieszaniny heksanu i octanu metylu)

2) przez katalityczne uwodornienia 2-chloro-4-nitrobenzeno-sulfonamidu w alkoholu w obecności palladu na węglu otrzymano 2-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamid z wydajnością 85%, który przekrystalizowano z mieszaniny alkoholu i wody. Temperatura topnienia 174 — 176°C.

b) Mieszaninę 6,0 g 2-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu i 5,7 g kwasu fenylo-bursztynowego ogrzewano przez 2 godziny w temperaturze 190°C, rozpuszczono w octanie etylu, przemyto trzykrotnie 2 N kwasem solnym, 1 raz wodą, trzykrotnie 1 N roztworem kwaśnego węglanu sodowego, i 1 raz wodą.

Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, odparowano i przekrystalizowano pozostałość z mieszaniny octanu etylu, eteru i heksanu, przy użyciu węgla aktywnego. Otrzymano 1,8 g produktu o temperaturze topnienia 198 — 214°C. Po ogrzaniu do wrzenia z 20 ml metanolu, ochłodzeniu i przesączeniu przez odessanie otrzymano 1,5 g produktu o temperaturze topnienia 211 — 214°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu temperatura topnienia wynosiła 211 — 214°C.

Obliczono: C 52,68% H 3,59% N 7,69%

Otrzymano: C 52,28% H 3,74% N 7,62%

Przykład XLVIII. 1-(α -cyklopentylo-sukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

3,5 g (cyklopenten-2-ylo)-sukcynimido-2-chloro-4-sulfonamido-benzenu rozpuszczono w 50 ml metanolu i dodano 0,1 g tlenku platyny, po czym uwodorniano przez 15 minut. Zabsorbowało się 280 ml wodoru (teoretycznie 290 ml wodoru). Odsączono katalizator i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość stanowiła pianę, której nie udało się skrystalizować. Próbkę poddano analizie.

Obliczono: C 50,46% H 4,80% N 7,85%

Otrzymano: C 50,41% H 4,85% N 7,68%

Przykład XLIX. 1-(α -alilo-sukcynimido)-2-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 5,6 bezwodnika kwasu alilobursztynowego i 8,3 g 3-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu ogrzewano w temperaturze 200°C przez 45 minut, rozpuszczono w octanie etylu, przemyto 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym, wysuszono octanem etylu i odparowano. Otrzymano 10,6 g brązowego oleju, który rozpuszczono w du-

żej ilości eteru, przesączono, zateżono do 250 ml, ochłodzono i przesączono przez odessanie. Otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 141—146°C, które przekrystalizowano kilkakrotnie z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego przy użyciu węgla aktywnego. Otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 147—149°C.

Analiza: obliczono C 47,46% H 3,98% N 8,52%
otrzymano C 47,36% H 3,99% N 8,51%

Przykład L. 1-(α -metylo- α -fenylo-sukcynimido)-2-fluoro-4-(N-etylo-sulfamoilo-benzen).

Mieszaninę 2,18 g etyloamidu kwasu 3-fluoro-4-amino-benzeno-sulfonowego i 1,90 g bezwodnika kwasu α -metylo- α -fenylo-bursztynowego ogrzano do temperatury 210°C, rozpuszczono w octanie etylu, przemyto 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym, wysuszono i odparowano. Otrzymano 1,65 g brązowego oleju, który rozpuszczono w octanie etylu, przesączono przy użyciu węgla aktywnego i odparowano. Otrzymano bezbarwną żywicę.

Analiza: obliczono: C 58,51% H 4,91% N 7,18%
otrzymano: C 58,64% H 4,97% N 7,09%

Przykład LI. 1-(α -metylo- α -fenylo-sukcynimido)-3-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 5,5 g 2-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu i 5,2 g bezwodnika kwasu 3-metylo-3-fenylo-bursztynowego ogrzewano w temperaturze 190°C przez 3 godziny, rozpuszczono w octanie etylu, przemyto trzykrotnie 2 N kwasem solnym, 1 raz wodą, trzykrotnie 1 N roztworem kwaśnego węglanu sodowego, 1 raz wodą i dwukrotnie solanką. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym i odparowano. Otrzymano 8,8 g ciemnobrązowego oleju, który przekrystalizowano z mieszaniny octanu etylu i heksanu. Otrzymano 3,8 g produktu o temperaturze topnienia 196—202°C, a po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i heksanu temperatura topnienia wzrosła do 198—202°C.

Analiza: obliczono C 53,94% H 4,00% N 7,40%
otrzymano C 53,91% H 4,08% N 7,93%

Przykład LII. 1-(α -metylo- α -fenylo-sukcynimido)-2-chloro-5-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 1,0 g 3-amino-4-chlorobenzeno-sulfonamidu i 0,95 g bezwodnika kwasu α -fenylo- α -metylo-bursztynowego ogrzano do temperatury 120°C, rozpuszczono w octanie etylu, przemyto 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym, wysuszono octanem etylu, przesączono przy użyciu węgla aktywnego, przekrystalizowano z mieszaniny eteru i eteru naftowego, ochłodzono i odsączono osad przez odessanie. Otrzymano 1,0 g białych kryształów o temperaturze topnienia 95—110°C, które po przekrystalizowaniu z acetonu i eteru naftowego topniały w temperaturze 93—95°C.

Analiza: obliczono C 53,87% H 3,99% N 7,39%
otrzymano C 53,69% H 4,30% N 7,14%

Przykład LIII. 1-(α -metylo- α -fenylo-sukcynimido)-2-fluoro-4-(N-acetylo-sulfamoilo)-benzen

Mieszaninę 3,6 g 3-fluoro-4-(α -metylo- α -fenylo-sukcynimido)-4-sulfamoilo-benzenu i 1,6 g pirydyny (2 mole) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny z 15 ml bezwodnika kwasu octowego i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzy-

many brązowy olej rozpuszczono w octanie etylu, przemyto 2 N kwasem solnym, wysuszono i chromatografowano na 60 g obojętnego tlenku glinu. Roztwory w octanie etylu zateżono i przesączono przy użyciu węgla aktywnego, krystalizowano przez dodanie eteru i eteru naftowego, odsączono przez odessanie białe kryształy o temperaturze topnienia 134—136°C i przekrystalizowano z mieszaniny octanu etylu, eteru i eteru naftowego. Otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 135—136°C.

Analiza: obliczono: C 56,48% H 4,74% N 6,93%
otrzymano: C 56,27% H 4,41% N 7,16%

Przykład LIV. 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-3-fluoro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 3,7 g bezwodnika kwasu α -metylo- α -etylo-bursztynowego i 4,9 g 2-fluoro-4-amino-benzeno-sulfonamidu ogrzewano przez 90 minut w temperaturze 180—190°C, rozpuszczono w octanie etylu, przemyto 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym, wysuszono, odparowano, pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny acetonu i eteru naftowego i otrzymano 4,3 g białych kryształów o temperaturze topnienia 134—140°C, które po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru naftowego topniały w temperaturze 141—143°C.

Analiza: obliczono: C 49,72% H 4,82% N 8,92%
otrzymano: C 49,70% H 4,97% N 8,56%

Przykład LV. 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-3-chloro-4-sulfamoilo-benzen

Mieszaninę 4,3 g 2-chloro-4-amino-benzeno-sulfonamidu i 3,0 g bezwodnika kwasu metylo-3-etylo-bursztynowego ogrzewano przez 1,5 godziny w temperaturze 200°C, ochłodzono, rozpuszczono w octanie etylu, przemyto trzykrotnie 2 N kwasem solnym, 1 raz wodą, trzykrotnie 1 N kwaśnym węglanem sodowym, 1 raz wodą i dwukrotnie solanką. Roztwór w octanie etylu wysuszono siarczanem sodowym, odparowano i otrzymano 8,95 g brązowego oleju, który przesączono przy użyciu węgla aktywnego w octanie etylu i heksanie i przekrystalizowano. Otrzymano 4,7 g produktu o temperaturze topnienia 134—140°C, który po przekrystalizowaniu z octanem etylu i heksanu topniał w temperaturze 153—164°C (wydajność 4,3 g). Po przekrystalizowaniu z octanem etylu i heksanu temperatura topnienia wynosiła 154—164°C.

Analiza: obliczono: C 47,19% H 4,57% N 8,47%
otrzymano: C 46,94% H 4,52% N 8,39%

Przykład LVI. 1-(α -metylo- α -etylo-sukcynimido)-2-fluoro-4-(N-etylo-sulfamoilo)-benzen

Mieszaninę etyloamidu kwasu 3-fluoro-4-amino-benzeno-sulfonowego (2,18 g) i 1,42 g bezwodnika kwasu α -metylo- α -etylo-bursztynowego ogrzewano przez 30 minut w temperaturze 210°C, rozpuszczono w octanie etylu, przemyto 2 N kwasem solnym i 1 N kwaśnym węglanem sodowym, wysuszono i odparowano. Otrzymano 3,3 g brązowego oleju, który zmieszano z 50 ml wody, ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut i ekstrahowano eterem. Ekstrakt przemyto 1 N roztworem kwaśnego węglanu sodowego, wysuszono i odparowano. Pozostałość w postaci żółtego ole-

ju, po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego w postaci białych kryształów topniała w temperaturze 102 — 104°C.

Analiza: obliczono C 52,68% H 5,60% N 8,19%
otrzymano: C 53,00% H 5,85% N 7,94%

Przykład LVII. 1-(α -cykloheksylo-sukcynimido)-chloro-4-sulfamido-benzen

2,8 g (cykloheksen-2-ylo)-sukcynimido-2-chloro-benzeno-4-sulfonamidu rozpuszczono w 50 ml metanolu, dodano 0,1 g tlenku platyny i uwodorniano przez 10 minut. Zostało pobrane 190 ml wodoru (teoretycznie 185 ml wodoru). Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w eterze i wytrącono produkt przez dodanie eteru naftowego. Po odsączeniu produktu przez odesanie otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 159 — 170°C. Kryształy te rozpuszczono w mieszaninie tetrahydrofuranu i eteru, roztwór przesączono przy użyciu węgla aktywnego, do przesączu dodano eteru naftowego, a osad odsączono przez odesanie. Otrzymano białe kryształy o temperaturze topnienia 168 — 170°C.

Analiza: obliczono: C 51,80% H 5,16% N 7,55%
otrzymano: C 51,90% H 5,23% N 7,55%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych sulfonamidów farmakologicznie czynnych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę aryłową lub grupę aryloalifatyczną z podstawioną do pierścienia aromatycznego co najmniej jedną grupą sulfonamidową, której atom azotu ewentualnie jest połączony z innym podstawnikiem pierścieniowym lub R oznacza grupę fenyłową, do której jest przyłączona grupa sulfonamidowa i jeden lub kilka atomów chlorowca lub grup eterowych, hydroksylowych, acyloamidowych, nitrowych, karboksylowych lub acylowych, lub w którym grupa sulfonamidowa w podstawniku R oznacza grupę o ogólnym wzorze $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, w którym R^6 i R^7 są identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, grupy heterocykliczne, grupy alifatyczne węglowodorowe podstawione lub niepodstawione, lub tworzą z atomem azotu, do którego są przyłączone, grupę heterocykliczną, lub R oznacza grupę 4-sulfonamidofenyłową, R^1 , R^2 , R^3 i R^4 są identyczne lub różne i oznaczają atomy wodoru, grupy alkilowe o 1 — 5 atomach węgla, lub grupy aryłowe, przy czym co najmniej jedna z podstawionych grup R^1 , R^2 , R^3 lub R^4 oznacza grupę fenyłową, ewentualnie z podstawnikiem, takim jak grupa alkoksyłowa, metylenodwuoksyłowa, nitrowa, cyjanowa, acylowa, karboksylowa ewentualnie ostryfikowana, aminowa, alkilaminowa, sulfonamidowa lub acylamido-

wa, lub atomy wodoru, zwłaszcza R^1 , R^2 , R^3 lub R^4 oznacza grupę fenyłową, chlorofenyłową, fluorofenyłową, metoksyfenylową, nitrofenylową, aminofenyłową lub acylamidofenyłową oraz ich soli z zasadami, a szczególnie 1-N-(α -metylo- α -fenylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzenu, 1-N(α -p-chlorofenyl)-(α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzenu, 1-N(α -p-fluorofenyl)-(α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzenu, 1-N(α -p-metoksyfenyl)-(α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzenu, 1-N- α -fenylosukcynimido-4-sulfonamidobenzenu, 1-N(α -fenyl)- α -butylosukcynimido-4-sulfonamidobenzenu, 1-N(α , α -dwufenylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzenu, 1-N(α -p-nitrofenyl)-(α -metylosukcynimido)-4-sulfonamidobenzenu i 1-N(α -fenyl)- α -etylosukcynimido-4-sulfonamidobenzenu, **znamienny tym**, że aminę o ogólnym wzorze RNH_2 , w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem o ogólnym wzorze $\text{HOOC}-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{COOH}$, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 mają wyżej podane znaczenia, lub z jego pochodną, do utworzenia odpowiedniej pochodnej sukcinimidowej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną kwasu o ogólnym wzorze $\text{HOOC}-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{COOH}$, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają znaczenie jak w zastrz. 1, stosuje się bezwodnik kwasowy.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze około 200°C.

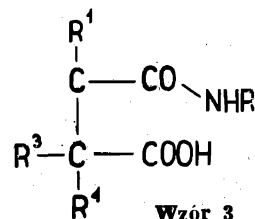
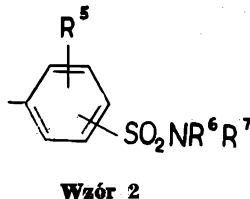
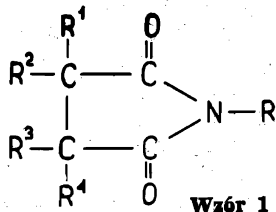
4. Sposób według zastrz. 1 — 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku węglowodorowym, nitrowęglowodorowym, chlorowęglowodorowym, eterowym lub cyklicznoeterowym, jako rozpuszczalniku.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, **znamienny tym**, że proces cyklizacji prowadzi się w obecności środków odwadniających.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako środek odwadniający stosuje się octan sodu, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas polifosforowy lub pięciotlenek fosforu.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają znaczenie jak w zastrz. 1, a R oznacza grupę fenyłową zawierającą grupę $-\text{SO}_2\text{X}$, w której X oznacza atom chlorowca zamiast grupy sulfonamidowej, poddaje się reakcji z amoniakiem lub aminą.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że najpierw przez reakcję z chlorowcem sulfonylu wprowadza się grupę chlorowcosulfonyłową, a następnie otrzymany produkt poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze HNR^6R^7 , w którym R^6 i R^7 mają znaczenie jak w zastrz. 1.



Cena zł 10,—