

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

Síntesis de compuestos heterocíclicos a partir de N-Diclorometilensulfonamidas

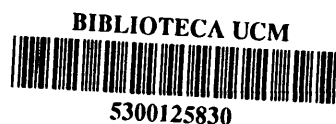
MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Francisco Luis Merchán Alvarez

DIRECTOR:

Vicente Gómez Parra

Madrid, 2015



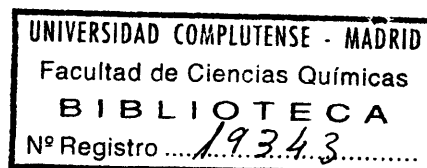
T₁
547
MER

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

**SINTESIS DE COMPUESTOS
HETEROCICLICOS A PARTIR DE
N-DICLOROMETILENSULFONAMIDAS**

*

MEMORIA



**que para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
presenta
FRANCISCO LUIS MERCHAN ALVAREZ**

*

MADRID, DICIEMBRE 1976

Esta Tesis ha sido realizada en el Instituto de Química Médica del Centro Nacional de Química Orgánica del Patronato "Juan de la Cierva", del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Madrid, bajo la dirección del Dr. Vicente Gomez Parra, a quién expreso aquí mi más sincero agradecimiento.

Asímismo agradezco al Profesor Dr. Jose Luis Soto Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, el haberse dignado aceptar la ponencia de esta Tesis.

Deseo agradecer también al Profesor Dr. Manuel Lora Tamayo, así como al Profesor Dr. Ramón Madroñero Pelaez, Director del citado Instituto por su amable acogida y constante ayuda, e igualmente a todos mis compañeros de laboratorio por la ayuda prestada.

Mi agradecimiento finalmente, para los Laboratorios MADE S.A. por la Beca concedida para la realización de este trabajo.

INDICE

INDICE

| | pagina |
|--|--------|
| Introducción..... | 1 |
| I.- Dihalometilenaminas..... | 4 |
| II.- Antecedentes acerca de 4-quinazolonas, pirazolo 3,4-d pirimidinas y benzimidazoles | 10 |
| III.- Síntesis de derivados de 2-sulfonilamino 4-quinazolonas..... | 29 |
| IIIA.- Síntesis de N-diclorometilen-sulfonamidas | 29 |
| IIIE.- Reacción de acidos antranílicos con N-di- clorometilen-sulfonamidas: Síntesis de 1,2- dihidro-2-sulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin- 4-onas..... | 34 |
| IIIC.- Reacción de 1,2-dihidro-2-sulfonilamino- 3,1,4H-bezoxazin-4-onas con aminas..... | 40 |
| IIID.- Reacciones de o-aminobenzamidas con N-di- clorometilen-sulfonamidas..... | 46 |
| IIIE.- Intentos de ciclación de las N-alkil (aril)-amidas del acido 2-(ω -sulfonilureido) -benzoico..... | 49 |

| | |
|---|-----|
| IV.- Síntesis de derivados de 6-sulfonilamino- pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-onas..... | 51 |
| V.- Síntesis de 2-sulfonilamino-benzimidazoles y 2-sulfonilamino-4,5-dicianoimidazoles..... | 60 |
| PARTE EXPERIMENTAL..... | 67 |
| 1.- Síntesis de cloruros de sulfonilo..... | 69 |
| 2.- Síntesis de sulfonamidas..... | 73 |
| 3.- Síntesis de N-sulfonilimino-ditiocarbonatos de metilo. Método general..... | 76 |
| 4.- Síntesis de N-diclorometilen-sulfonamidas... | 79 |
| 5.- Síntesis de 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3,1, 4H-benzoxazin-4-onas..... | 83 |
| 5.- Reacciones de 1,2-dihidro-2-sulfonilaminas-3,1 4H-benzoxazin-4-onas con aminas aromáticas y alifáticas..... | 93 |
| 6.1.- Reacciones con anilina..... | 93 |
| 6.2.- Reacciones con 2-dietilamino-etilamina.... | 98 |
| 6.3.- Reacciones con 3-etoxipropilamina..... | 102 |
| 6.4.- Reacciones con amoniaco..... | 103 |
| 7.- Reacciones de o-amino-benzamidas con N-diclo- rometilen-sulfonamidas..... | 104 |
| 7.1.- Síntesis de o-amino-benzanilida..... | 104 |
| 7.2.- Reaccion de o-amino-benzamida con N-dicloro metilen-bencensulfonamida..... | 105 |

| | |
|--|-----|
| 7.3.- Reacción de o-amino-benzanilida con N-diclorometilen-bencensulfonamida..... | 109 |
| 7.4.- Reacción de o-amino-benzanilida con N-diclorometilen-p-toluensulfonamida..... | 113 |
| 7.5.- Reacción de o-amino-benzanilida con N-diclorometilen-p-clorofenilsulfonamida..... | 114 |
| 8.- Pruebas efectuadas para llevar a cabo la ciclación de las N-alquil(aril)amidas de los ácidos 2-(<i>W</i> -sulfonilureido)benzoicos..... | 115 |
| 9. Síntesis de 6,7-dihidro-6-sulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo[3,4-d]-5,7-oxazinas..... | 118 |
| 10.- Reacciones de 6,7-dihidro-6-sulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo[3,4-d]-5,7-oxazinas con aminas aromáticas y alifáticas..... | 126 |
| 10.1.- Reacciones con anilina..... | 126 |
| 10.2.- Reacciones con 2-dietilamino-etilamina... | 130 |
| 10.3.- Reacciones con 3-etoxipropilamina..... | 131 |
| 11.- Reacciones de 1-fenil-4-fenilamida-5-amino-pirazol con N-diclorometilen-sulfonamidas... | 134 |
| 12.- Pruebas efectuadas para llevar a cabo la ciclación de las N-alquil(aril)amidas del ácido 1-fenil-5-(<i>W</i> -sulfonilureido)-pirazol-4-carbónico..... | 138 |

| | |
|--|-----|
| 13.- Síntesis de 2-sulfonilamino-benzimidazoles. | 139 |
| 14.- Síntesis de 2-sulfonilamino-4,5-dicianoimi- dazoles..... | 152 |
| CONCLUSIONES..... | 156 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 161 |

INTRODUCCION

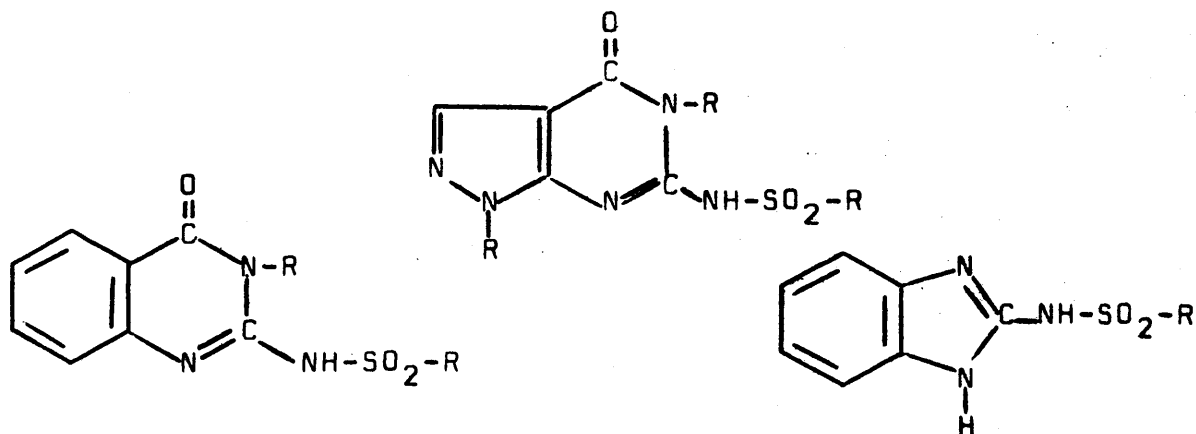
INTRODUCCION

Los dos objetivos perseguidos con este trabajo son, de una parte el preparar una serie de nuevos compuestos heterocíclicos aprovechando la reactividad de las N-diclorometilen-sulfonamidas, reactivos estos conocidos de antiguo pero cuya química ha empezado a desarrollarse recientemente, y de otra el tratar de llegar a compuestos con una potencial actividad terapéutica.

Para ello elegimos como línea de trabajo la síntesis de tres sistemas heterocíclicos de sobra conocidos, pero de indudable importancia terapéutica, a los cuales añadiríamos a su estructura el agrupamiento sulfonamídico cuyo interés queda fuera de todo comentario y el cual podría conferir a las nuevas estructuras interesantes propiedades farmacológicas.

Los tres sistemas heterocíclicos seleccionados son las 4-quinazolonas, las pirazolo-[3,4-d]-pirimidinas

y los benzimidazoles y sus estructuras son las representadas por las siguientes fórmulas:



En consecuencia una parte de este trabajo está dedicada a los intentos de preparación de derivados de 2-sulfonilamino-4-quinazolonas, a través de unos esquemas de síntesis que si bien en principio los considerabamos perfectamente viables, la realidad experimental fué muy distinta, no consiguiendo llegar a los deseados productos heterocíclicos y obteniendo siempre estructuras abiertas, las cuales fueron perfectamente caracterizadas.

Unos resultados similares los obtuvimos al tratar de preparar las 6-sulfonilamino-pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-onas y cuya síntesis y resultados describimos en otro capítulo de esta Memoria.

Otro capítulo de este trabajo está dedicado a la síntesis de derivados de 2-sulfonilamino-benzimidazoles,

la cual sí transcurre con éxito y ello nos ha permitido preparar una amplia colección de productos, los cuales están actualmente en estudio farmacológico y antibactericida.

Finalmente se describe la preparación de unos derivados de imidazol, en particular 2-sulfonilamino-4,5-dicianoimidazoles y cuya preparación se ha llevado a cabo como un paso previo para una síntesis más ambiciosa de derivados sulfaminicos de adenina.

Al interés científico que supone el desarrollo de una síntesis de compuestos heterocíclicos, se une pues en este caso la posibilidad de una actividad biológica. Todo ello justificaba en nuestra opinión su elección como tema de trabajo, concordante por otra parte en medios y fines, con las directrices del Instituto de Química Médica.

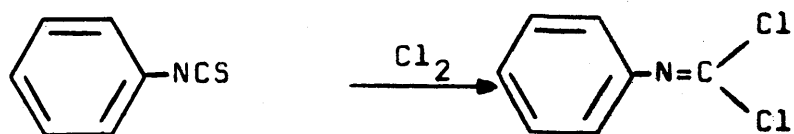
I.- DIHALOMETILENAMINAS

Los compuestos de formula general (I), y a los que



(I)

podemos considerar como derivados del hipotético ácido carbonimídico $\text{HN}=\text{C}(\text{OH})_2$ son conocidos desde hace un centenar de años en que Sell y Zierold (1) obtuvieron el dicloro de fenil carboniímidoilo a partir del fenilisotiocianato, por reacción con cloro.



Estos compuestos, cuya nomenclatura no está todavía claramente establecida, pues son conocidos como: dihaluros de isonitrilos, dihaluros de carbilamina, dihalometilenaminas, iminofosgenos, dihaluros de imidocarbonilo y dihaluros de carboniímidoilo; pertenecen al grupo de los llamados haluros de imidoílo; un grupo de compuestos orgánicos reactivos caracterizados por la presencia de un grupo halógeno unido al átomo de carbono de un doble enlace $\text{C}=\text{N}$.

La presencia del heteroátomo, realza gracias a su aporte electrónico, la reactividad del halógeno, que podemos considerarla casi pareja a la de los cloruros de ácido.

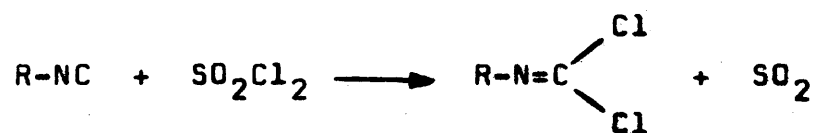
La química de los haluros de imidoílo está centrada sobre la movilidad del grupo halógeno el cual puede ser desplazado o eliminado; así pues su reactividad se asemeja mucho a la de los haluros de ácidos carboxílicos, pero teniendo en cuenta que su amplitud es mayor debido a la posibilidad de sustitución sobre el nitrógeno. Las reacciones de desplazamiento son nucleófilas y electrófilas, siendo fundamentalmente las sustituciones nucleófilas las que dominan la química de estos compuestos.

Centrandonos sobre las dihalometilenaminas, que es como a lo largo de este trabajo denominaremos a los compuestos de fórmula (I), sus reacciones podemos agruparlas en reacciones de sustitución nucleófila donde los grupos halógenos son reemplazados por otro grupo nucleófilo y reacciones de adición. La adición al enlace C=N, está limitado a especies muy reactivas y está realmente restringido a las difluorometilenaminas.

En lo que respecta a los métodos de preparación de las dihalometilenaminas y más concretamente de las N-diclorometilenaminas; estos son muy numerosos, si bien ninguno de ellos se puede considerar como un método general de

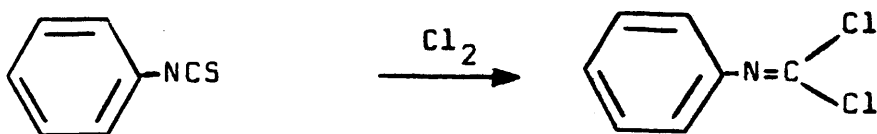
aplicación sin restricciones. Resumiendo brevemente, los principales métodos de síntesis son estos:

A) Adición de halógenos a isonitrilos (2)



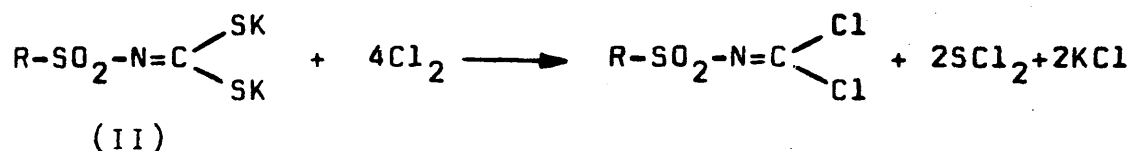
La reacción transcurre con mejores rendimientos empleando como agente de cloración el cloruro de sulfonilo, mejor que el cloro.

B) Halogenación de isotiocianatos



Esta es la clásica síntesis de Sell y Zierold (1) desarrollada en 1874.

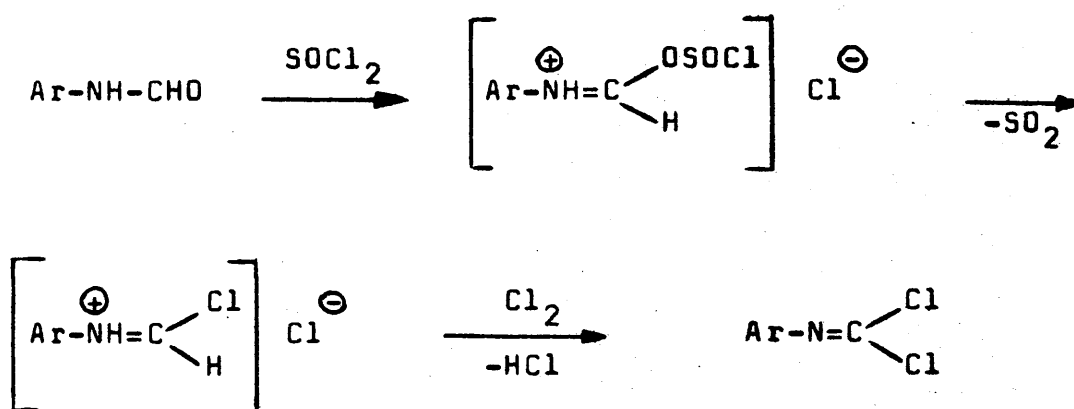
De modo similar la síntesis puede llevarse a cabo por cloración de las sales de ditiocarbamato (II) (3)



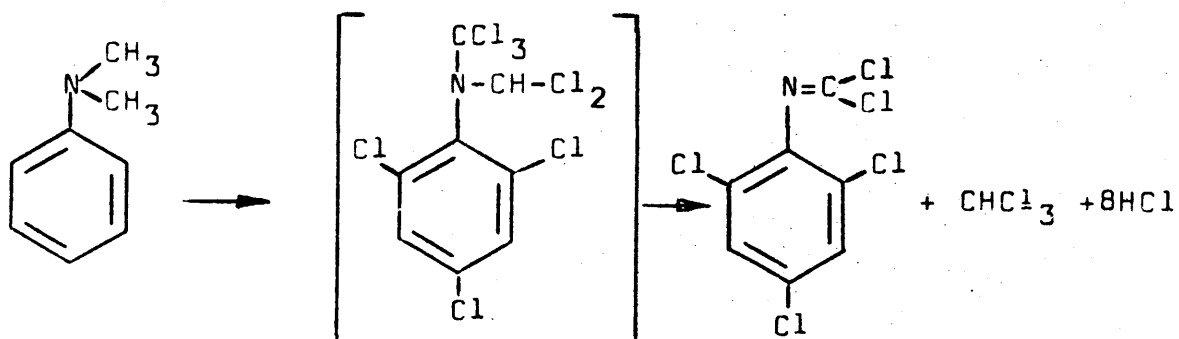
C) Halogenación de isocianatos con pentacloruro de fosforo (4)



D) Cloración de formamidas monosustituidas en presencia de cloruro de tionilo (5)

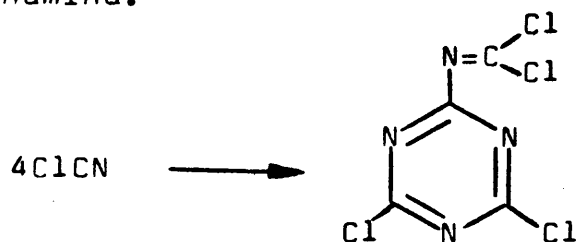


E) Halogenación a altas temperaturas de aminas terciarias (6)

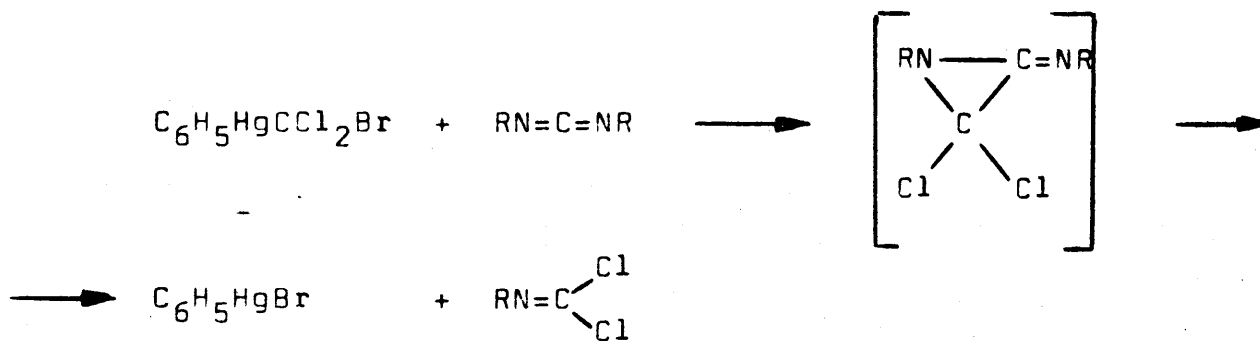


Otros métodos ya más específicos pero no menos interesantes son los siguientes:

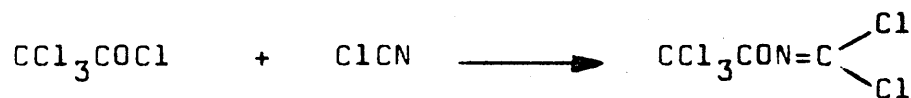
Tetramerización del cloruro de cianógeno (7), que constituye quizá el método más directo de síntesis de una dihalometilenaamina.



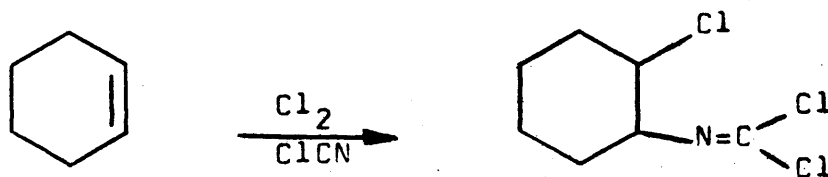
Adición de un diclorocarbena a carboímidas alifáticas (8)



Adición de cloruro de cianógeno a cloruros de ácidos carboxílicos (9)



Finalmente citaremos la adición de cloruro de cianógeno y cloro a ciclohexeno (10)

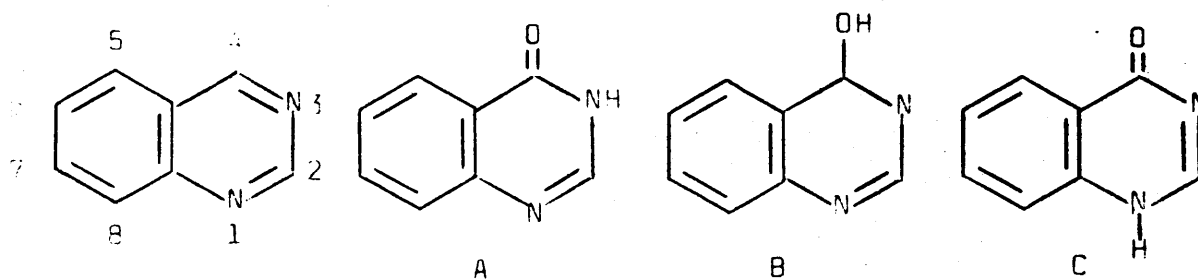


II.- ANTECEDENTES ACERCA DE 4-QUINAZOLONAS, PIRAZOLO-[3,4-d]-PIRIMIDINAS Y BENZIMIDAZOLES

Como ya hemos comentado en la introducción de este trabajo, los heterocícl^{os} elegidos como objetivos de nuestras síntesis a partir de N-diclorometilen-sulfonamidas son las 4-quinazolonas, las pirazolo-[3,4-d]-pirimidinas y los benzimidazoles. A continuación, vamos a comentar brevemente su preparación e importancia dentro del campo de la Química Médica, con lo que justificaremos sobradamente su elección.

4-QUINAZOLONAS

Las quinazolin^{as} que poseen un grupo hidroxilo en la posición 2 ó 4 son tautómeras con las correspondientes cetodihidroquinazolin^{as}. Diversos datos indican que las 4-hidroxiquinazolin^{as} existen como una mezcla en equilibrio, entre las fórmulas A, B, y C, siendo la lactama C la forma menos favorecida y la forma A la más



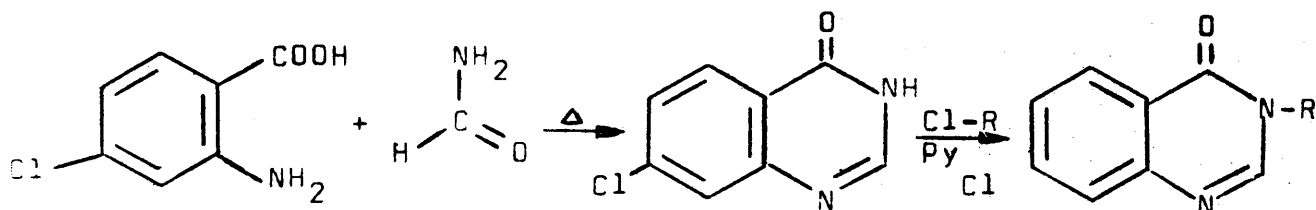
En consecuencia, como 4-quinazolonas se conocen las 4-hidroxiquinazolinas, tautómeras con las 4-ceto-3,4-dihidroquinazolinas.

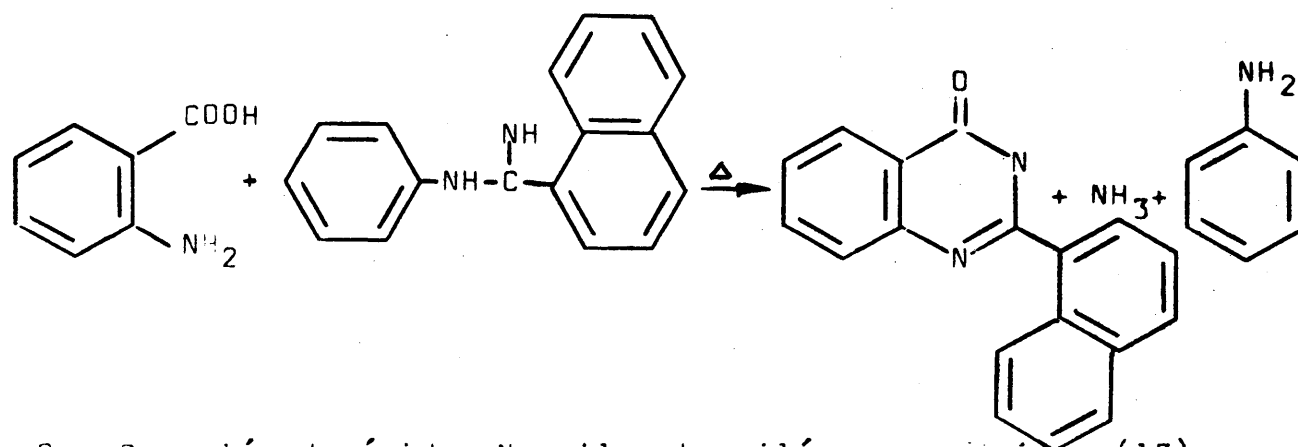
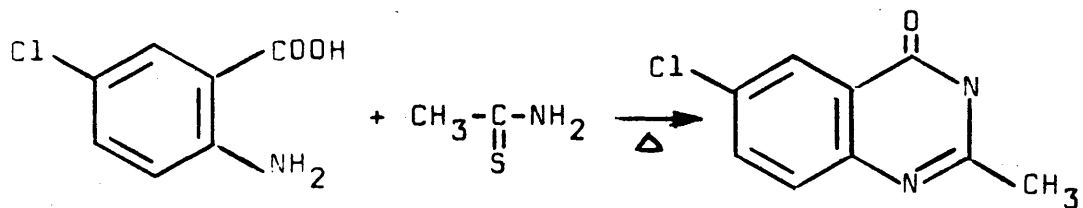
SINTESIS DE 4-QUINAZOLONAS

La mayoría de las síntesis de 4-quinazolonas se realizan a partir de ácidos antranilícos o derivados suyos; siendo la ruta más clásica la condensación termica de ácido antranilíco con aminas; reacción descrita en 1895 por Niementowski (11).

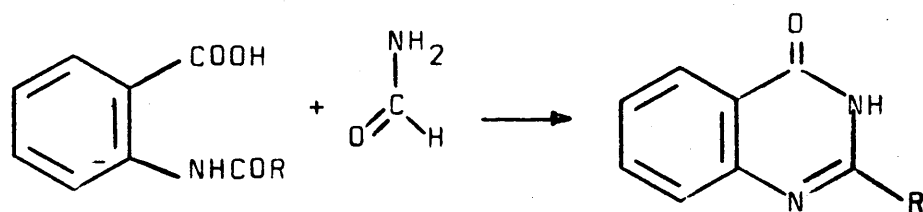
El intenso estudio a que ha sido sometida esta clásica reacción ha conducido a numerosas variantes de la misma, las cuales podemos clasificar en ocho apartados de acuerdo con los componentes que intervienen en la reacción.

1.- Reacción de ácidos antranilícos con amidas, tioamidas y amidinas (12a, b, c).

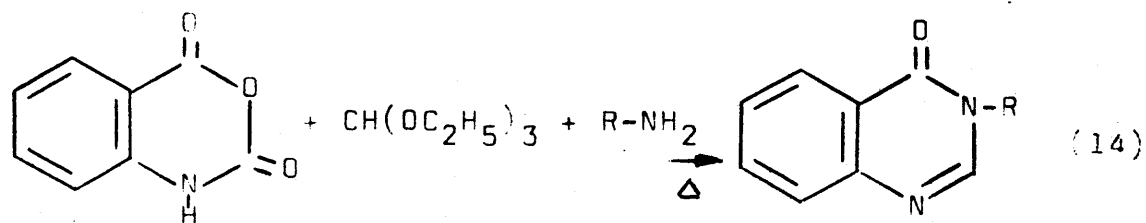


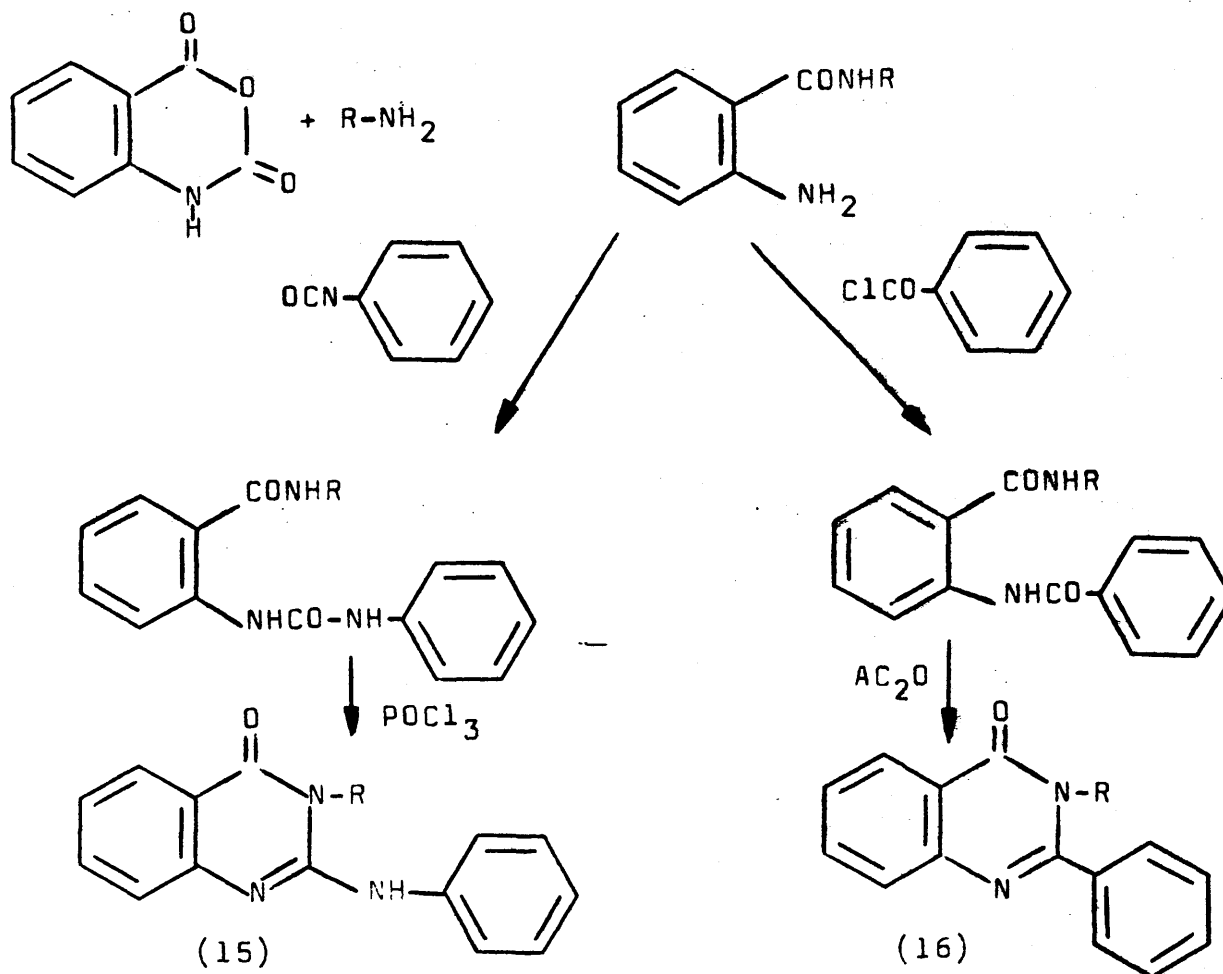


2.- Reacción de ácidos N-acil-antranilícos con aminas (13).

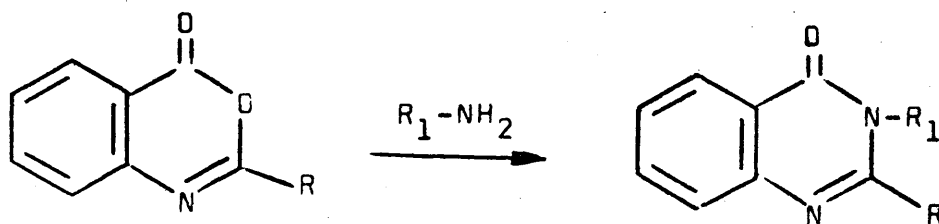


3.- Reacción de anhídrido isatóico con aminas primarias

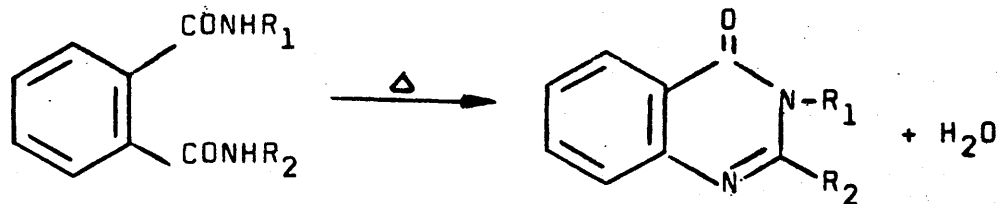




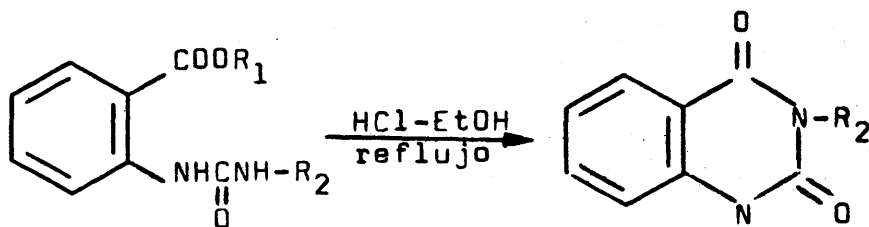
4.- Reacción de 4-oxo-4H-3,1-benzoxazinas (también llamadas acilantranilos) con aminas (17)



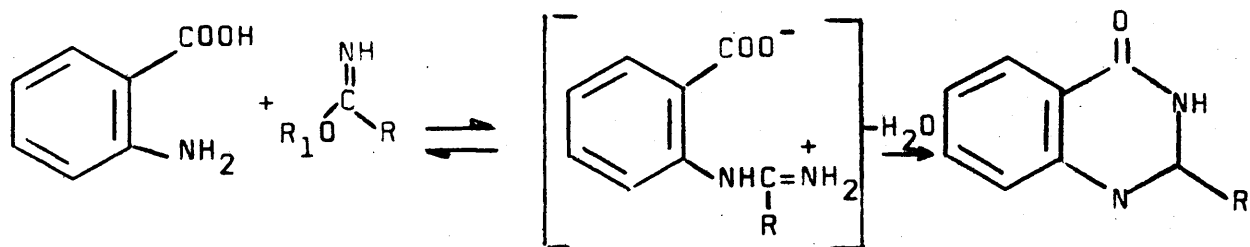
5.- Pirólisis de o-acilaminobenzamidas (15).



6.- Ciclación de ureas derivados de ácidos antranilícos (12b).

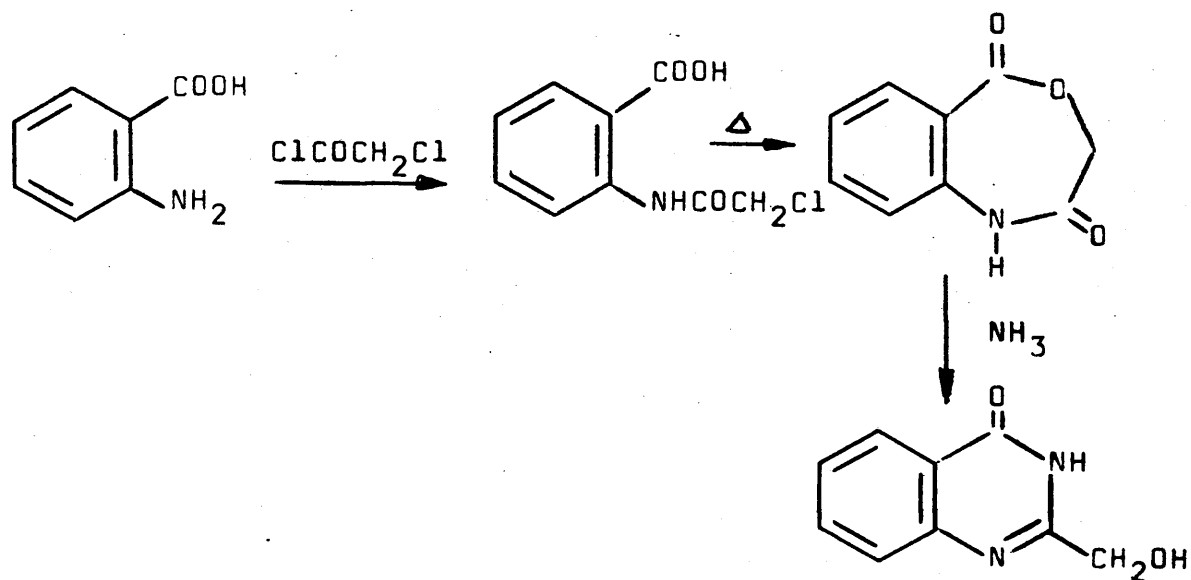


7.- Reacción de imidatos con ácidos antranilícos (18)

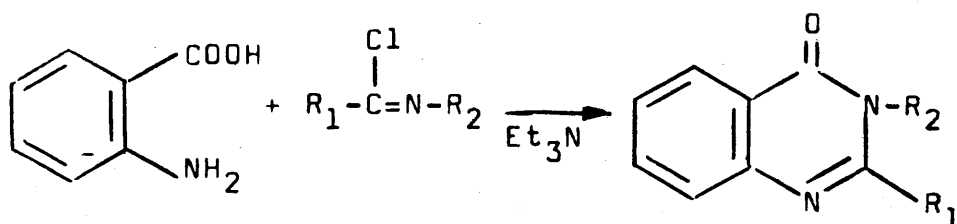


8.- En este apartado, incluimos esquemáticamente otros métodos interesantes de obtención de 4-quinazolonas a partir de ácidos antranilícos, no agrupables en los apartados anteriores.

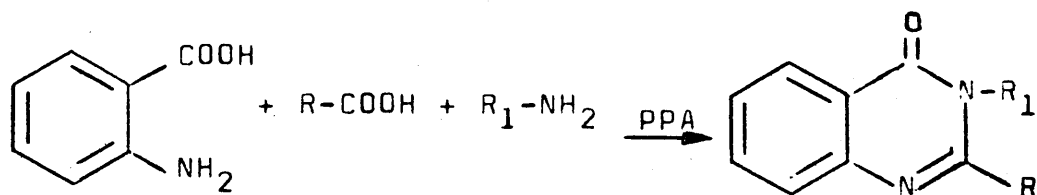
Así Uskokovic y col. (19) obtienen 2-hidroximetil-4-quinazolonas a partir de 4,1-benzoxazepin-2,5-(1H,3H)-dionas con aminas.



Los iminocloruros por reacción con ácidos antranilícos en presencia de trietilamina dan lugar a 4-quinazolonas, 2,3-disustituidas (20).



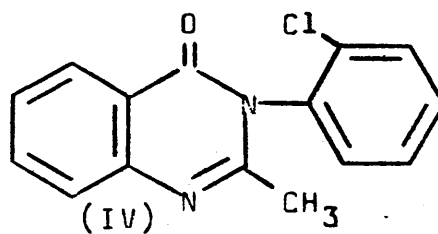
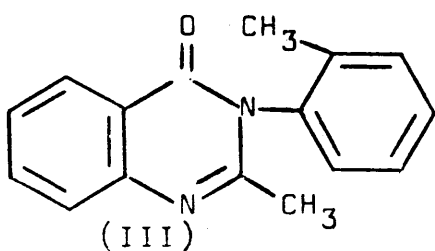
Finalmente citaremos el método descrito por Starke (21), quien prepara 4-quinazolonas por condensación directa de ácido antranilíco, con ácido carboxílico y aminas primarias en presencia de ácido polifosfórico.



SIGNIFICADO BIOLÓGICO DE LAS 4-QUINAZOLONAS

El número de compuestos biológicamente activos que poseen en su molécula el anillo de 4-quinazolona es muy numeroso, así como amplios son también sus campos de actividades farmacológicas. Resumiremos muy brevemente estos, citando algunos de los ejemplos más representativos, lo que nos dará idea de la real importancia de las 4-quinazolonas.

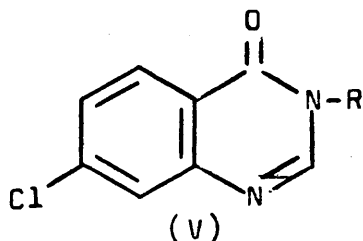
El efecto de las 4-quinazolonas sobre el sistema nervioso central y su uso en clínica como hipnótico, ha sido descrito por diversos autores. Los más significativos representantes en este grupo de drogas son la 2-metil-3-o-tolil-4-quinazolona (III) y la 2-metil-3-o-clorofenil-4-quinazolona (IV), conocidas clínicamente como Metaquazona ó MTQ y Mecloquazona respectivamente y las cuales han sido ampliamente usadas en clínica.



De los diversos estudios efectuados entre estructura química-actividad biológica en 4-quinazolonas con actividad hipnótica, parece ponerse de manifiesto la necesidad

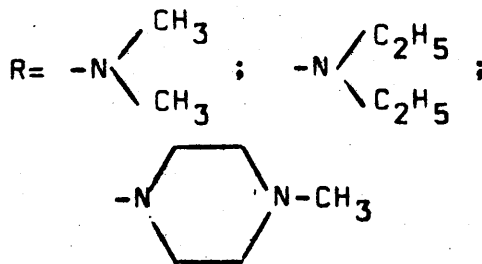
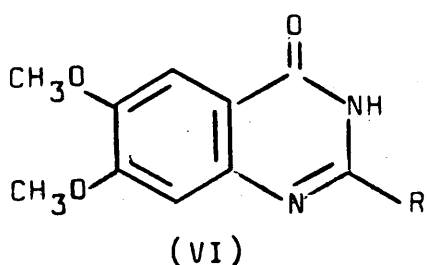
de poseer un grupo metilo en 2, así como la de un grupo fenilo en la posición 3 del anillo primario, sustituido en la posición orto.

En cuanto a actividad inflamatoria, también se conocen varios ejemplos cuya fórmula general corresponde a (V); es decir 4-quinazolonas no sustituidas en 2 y con un átomo de cloro en la posición 7.

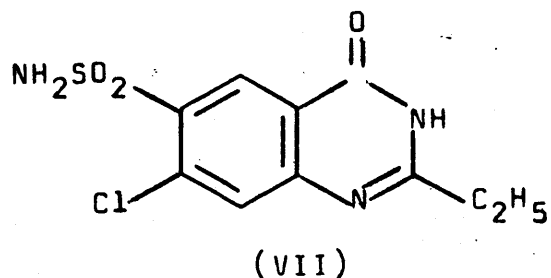


R= acilo, arilo

4-quinazolonas con sustituyentes metoxilo en las posiciones 6 y 7 y sustituyentes dimetilamino, dietilamino, dialilamino ó N-metilpiperazino en la posición 2 (VI), muestran acusadas propiedades antihistámicas.

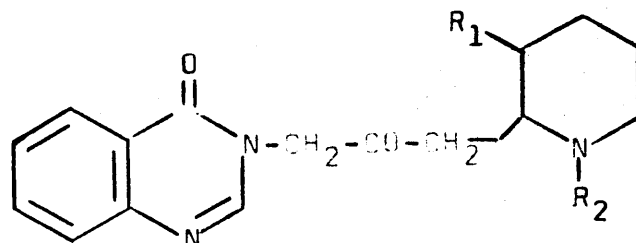
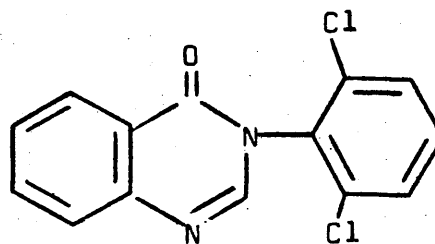
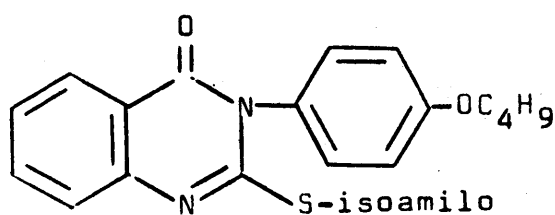


Un compuesto de gran interés en clínica, empleado como diurético, es la 2-etil-6-sulfonamido-7-cloro-1,2-dihidro-4-quinazolona (VII) conocido como Quinetazona



Muy numerosas han sido las variaciones estructurales realizadas sobre esta molécula, siendo las conclusiones más interesantes el que la introducción de un grupo amino en la posición 3 tiene poco efecto, mientras que la introducción de un grupo hidroxilo realza la actividad diurética.

Un amplio campo de actividad de las 4-quinazolonas ha sido como agentes bactericidas, pues "in vitro", muestran un amplio espectro de acción frente a diversos organismos. Los compuestos más representativos en este campo son los descritos a continuación.

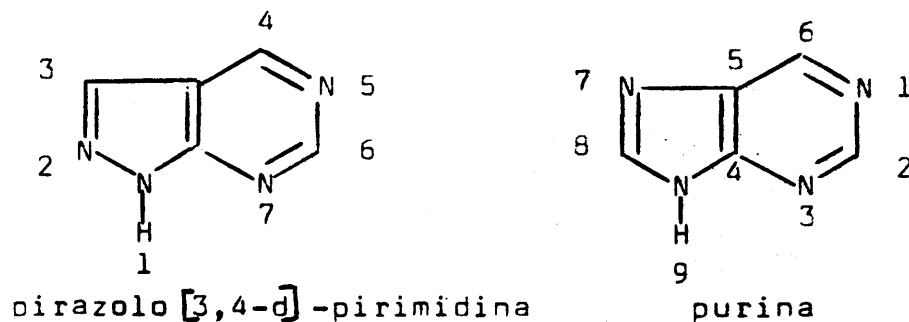


Finalizaremos este breve comentario, haciendo referencia a la actividad antiespasmolítica encontrada en diversos derivados de 4-quinazolona y en particular en la NTQ ó Metaquazona.

A la vista de estos breves ejemplos expuestos, se demuestra el amplio abanico de posibilidades terapéuticas que nos ofrecen los derivados de 4-quinazolonas.

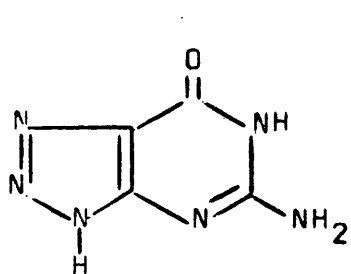
PIRAZOLO-[3,4-d]-PIRIMIDINAS

Las pirazolo-[3,4-d]-pirimidinas son compuestos isómeros de las purinas, en los que el carbono de la posición 8 ha sido intercambiado por el nitrógeno de la posición 7.

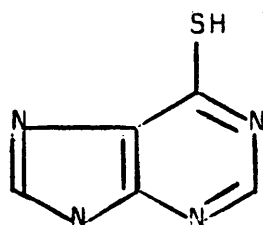


La importancia de las purinas y sus derivados dentro del campo de la quimioterapia anticancerosa es innegable. El número de compuestos preparados, basados en modificaciones estructurales del anillo de purina, sobrepasa actualmente los 3.000 y fruto de estas investigaciones ha sido la prepa-

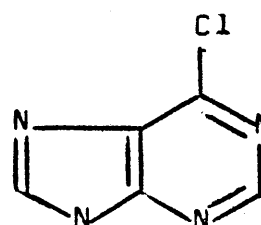
ración de tres compuestos de importancia en clínica, como son la 8-azaguanina (VIII), la 6-mercaptopurina (IX) y la 6-cloropurina (X).



(VII)



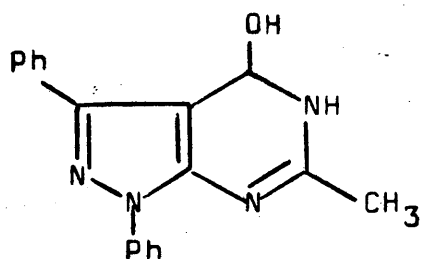
(IX)



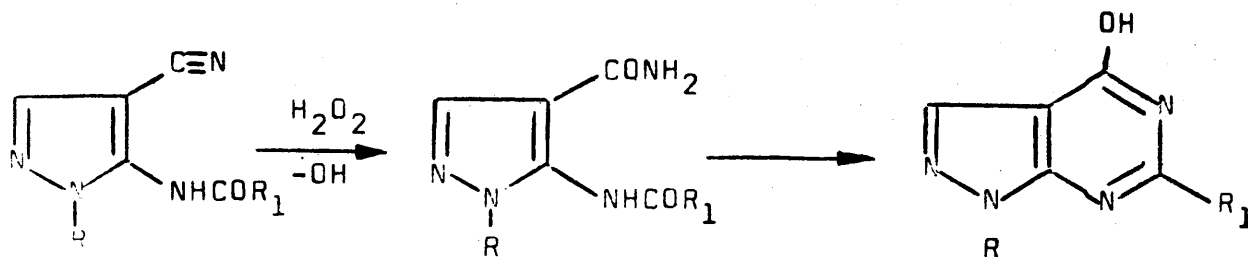
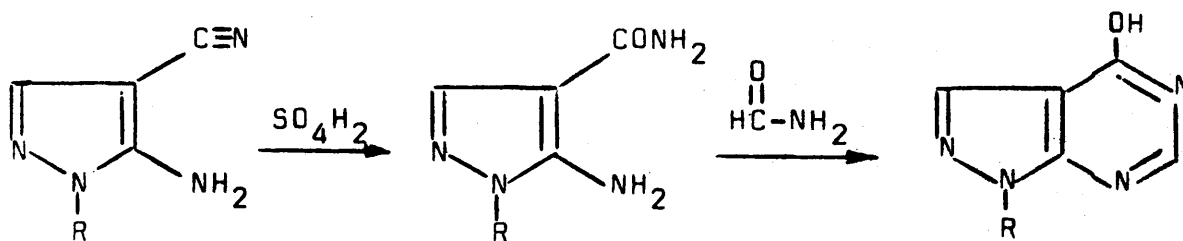
(X)

Dentro del grupo de las pirazolo-[3,4-d]-pirimidinas, el compuesto más interesante encontrado es el derivado 4-amino, preparado por Robins en dos etapas a partir del etoximetilenmalononitrilo. Este compuesto, presenta una gran capacidad de inhibición de crecimiento del Adenocarcinoma 755 y Leucemia 5178 en ratones (22), lo que hace muy esperanzadora las investigaciones en este campo.

Si bien la primera pirazolo-[3,4-d]-pirimidina descrita data de 1938, en que Justoni (23) prepara la 1,3-difenil-6-metil-4-hidroxipirazolo-[3,4-d]-pirimidina, la química de estos compuestos ha sido desarrollada fundamentalmente por Robins y Cheng (24).

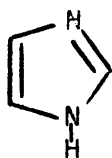


En cuanto a la síntesis de estos compuestos, describimos aquí los dos métodos más generales empleados. Como productos de partida se emplean los 1-alquil(aril)-5-amino-4-cianopirazoles y los 1-alquil(aril)-5-acilamino-4-cianopirazoles. A continuación, describimos los dos esquemas de síntesis.

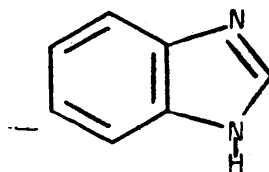


BENZIMIDAZOLES

La importancia del nucleo de imidazol (XI) y benzimidazol (XII), se pone de manifiesto contemplando la cantidad de importantes productos naturales que lo poseen en su molécula.



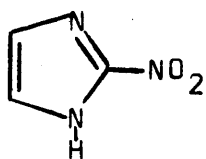
(XI)



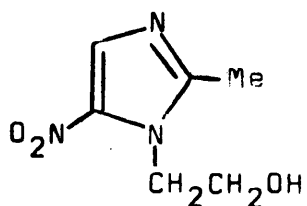
(XII)

Así por ejemplo el primero lo encontramos en la histidina y en las purinas y el segundo como parte integral de la estructura de la vitamina B₁₂, en forma de 5,6-dimetil-1-(α -D-ribofuranosil)-benzimidazol.

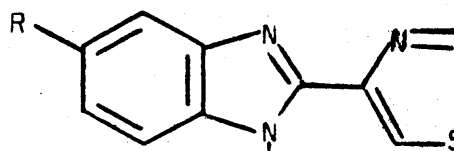
Consecuentemente se ha llevado a cabo un masivo esfuerzo de investigación acerca de la química de imidazoles y benzimidazoles, con un énfasis particular hacia la síntesis de nuevos compuestos de interés farmacológico; esfuerzo que se ha visto recompensado con el descubrimiento de nuevos y potentes antibactericidas, como son la Azomicina (XIII) y el Metroindazol (XIV) ó agentes antihelmínticos como el Tiabendazol (XV),



(XIII)

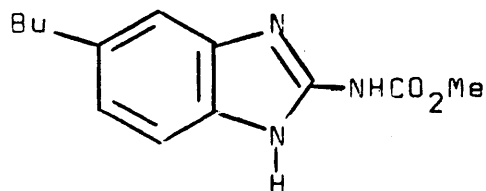


(XIV)

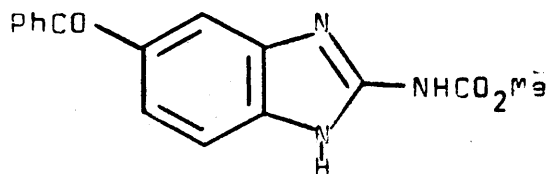


(XV)

el Perbendazol (XVI) ó el Mebendazol (XVII).

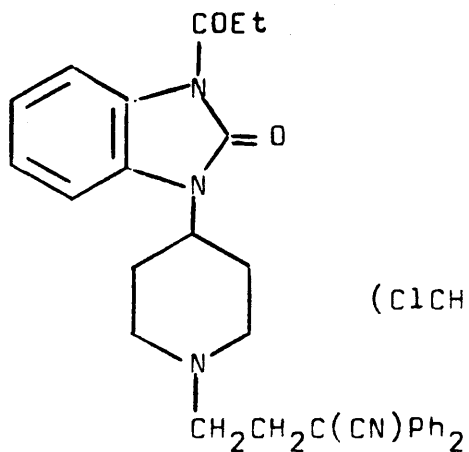


(XVI)

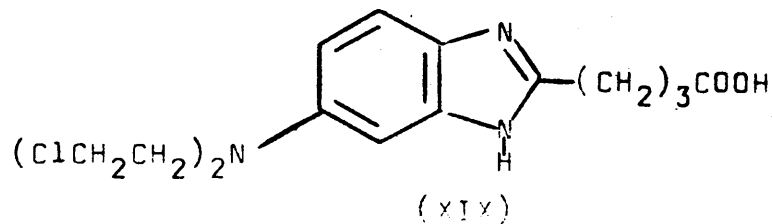


(XVII)

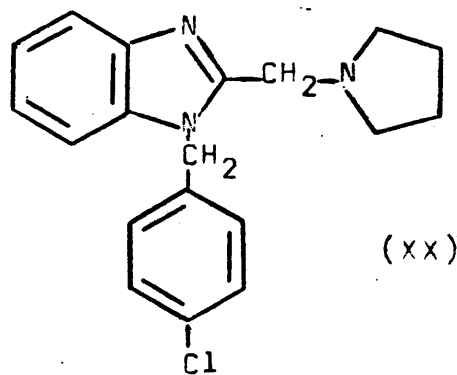
Analgésicos como la Benzitramida (XVIII), anticancerígenos (XIX) ó antihistamínicos como el Clemizol (XX).



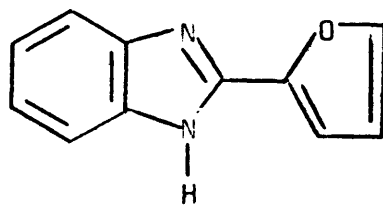
(XVIII)



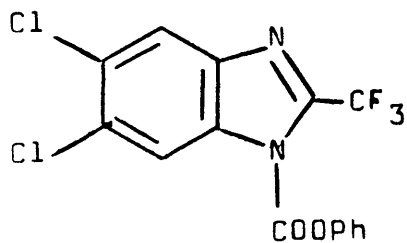
(XIX)



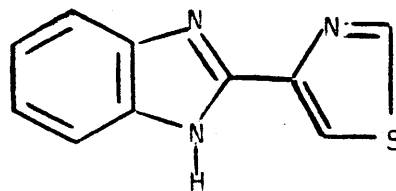
Y una serie de acaricidas y fungicidas de gran interés en el campo agrícola, recientemente sintetizados:



FUBERIDAZOL



FENZAFLOR

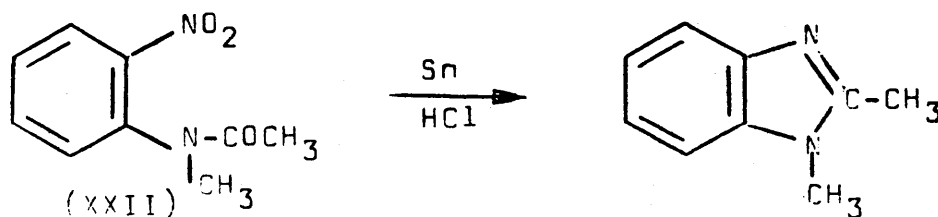
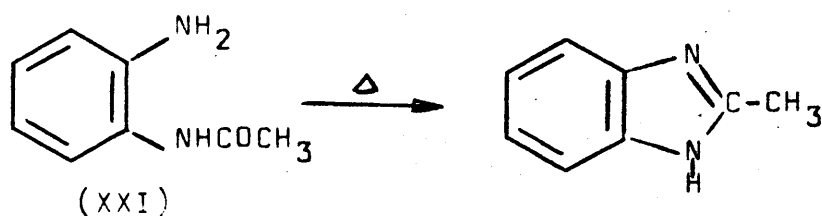


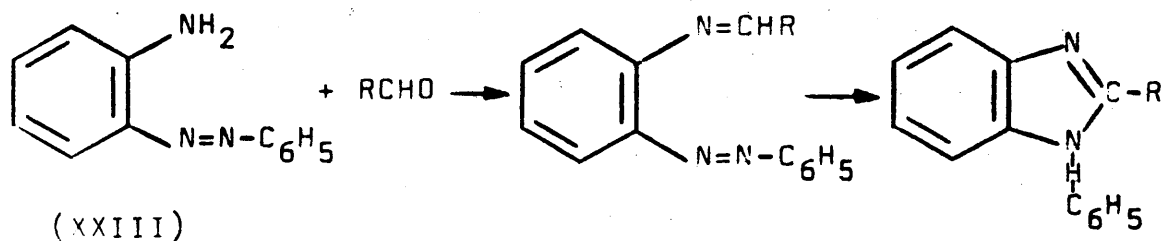
THIABENDAZOL

SINTESIS DE BENZIMIDAZOLES

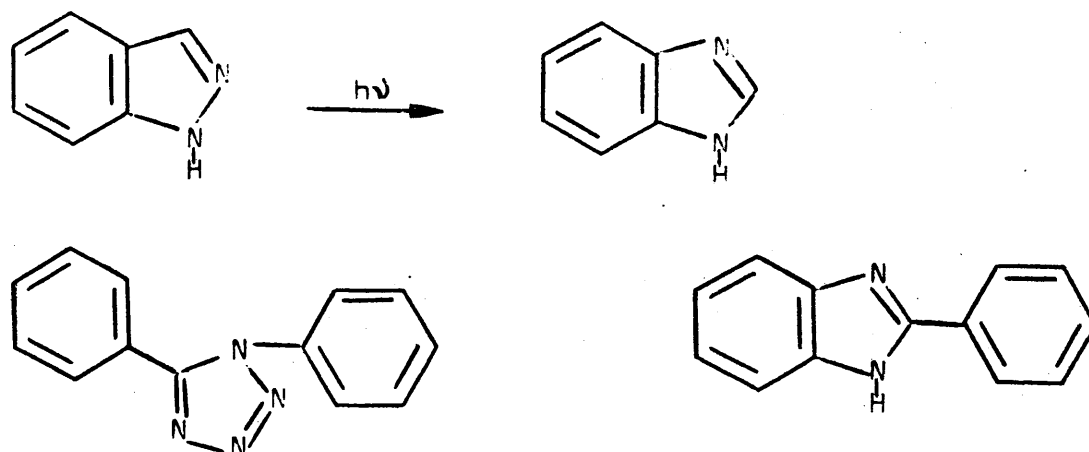
No consideramos oportuno el pasar revista a los numerosísimos métodos de síntesis de benzimidazoles máxime existiendo dos revisiones bibliograficas completisimas y una de ellas moderna debidas a Wrioth (25) y Preston (26).

Unicamente haremos la consideración de que practicamente, todos los métodos de síntesis, tienen como material de partida a las o-fenilendiaminas ó a productos derivados de ellas como son las monoacil (XXI) y diacil o-fenilendiaminas, las o-nitroanilinas aciladas (XXII), o los o-aminoazocompuestos (XXIII).

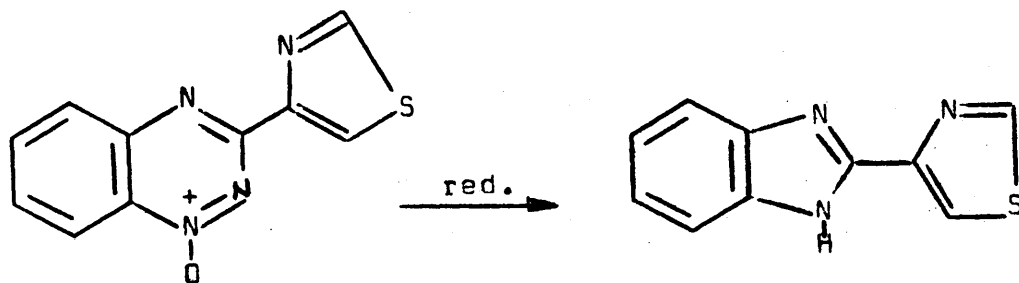




Otros métodos más sofisticados tienen como productos de partida diversos heterociclos y así por ejemplo por fotólisis de indazoles (27) ó por pirólisis de 1,5-diariltetrazoles (28), se obtienen derivados de benzimidazol

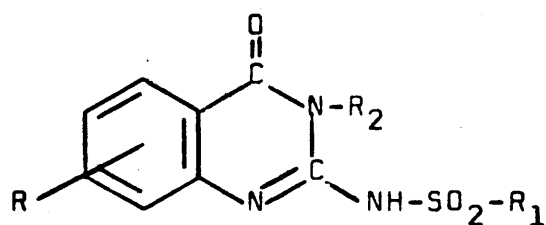


Otros métodos parten de heterociclos de seis eslabones, como es la reducción de benzotriazinas 1-oxidos (29).



III.- SINTESIS DE DERIVADOS DE 2-SULFONILAMINO-4-QUINAZOLONAS

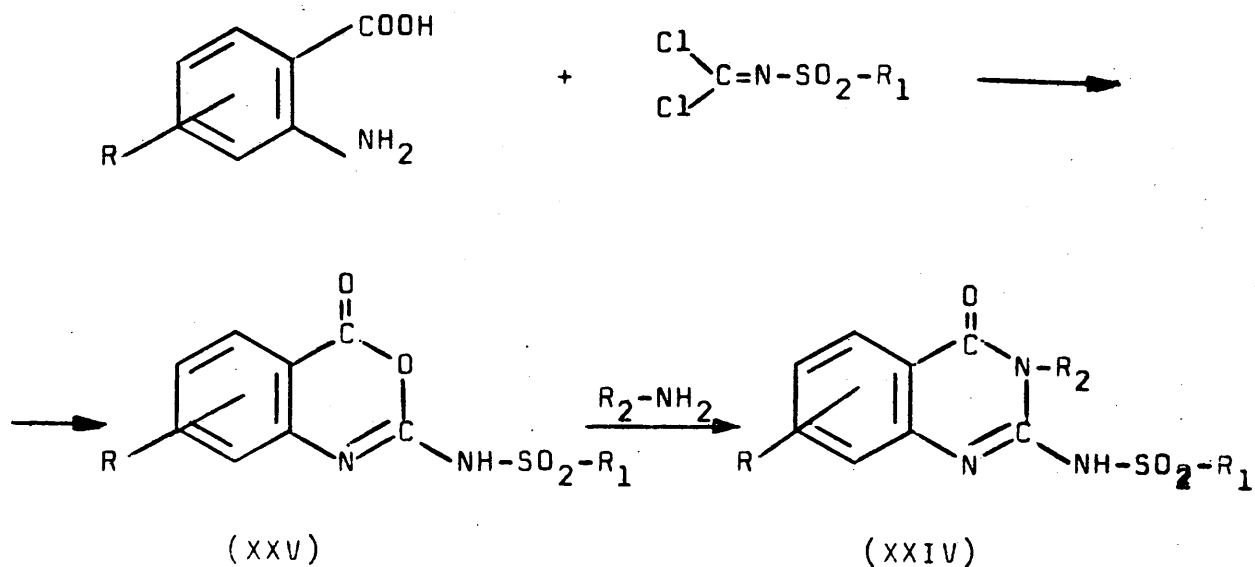
El primer objetivo de nuestro trabajo consistió en el intento de la síntesis de nuevos derivados de 2-sulfonilamino-4-quinazolonas, de fórmula general (XXIV).



(XXIV) —

Esta molécula reunía dos grupos terapéuticamente importantes; de una parte la 4-quinazolona, cuyo interés clínico hemos comentado brevemente en el capítulo II de esta Memoria y de otra parte el grupo $\text{-NHSO}_2\text{-}$ cuya importancia en Química Médica no requiere comentario.

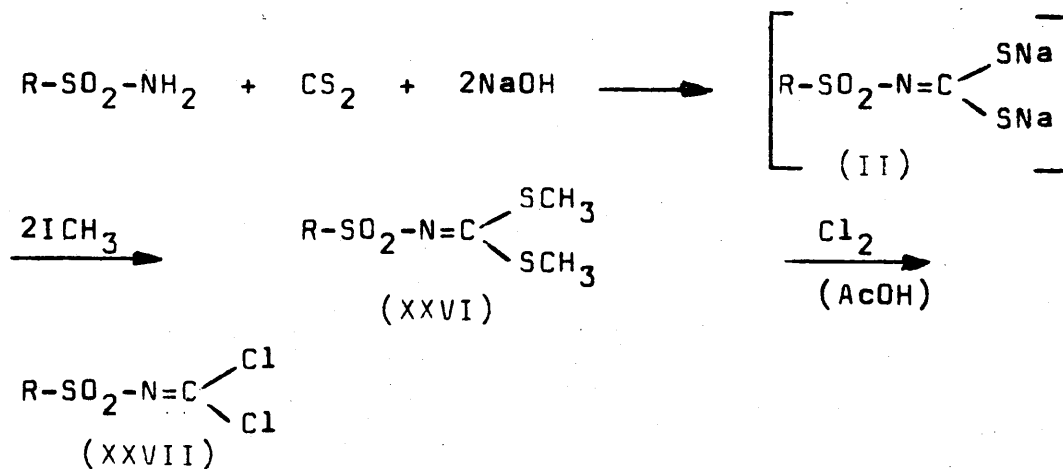
El esquema de síntesis planteado, consiste primeramente en una adición de las N-diclorometilen-sulfonamidas a ácidos antranilícos, para obtener las correspondientes 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-onas (XXV). Posterior reacción de estas benzoxazinonas con aminas, nos conduciría a las deseadas 2-sulfonilamino-4-quinazolonas (XXIV).



En consecuencia el primer paso de esta síntesis requiere la preparación de las correspondientes N-diclorometilen-sulfonamidas y la cual describimos a continuación.

IIIA.- SINTESIS DE LAS N-DICLOROMETILEN-SULFONAMIDAS

La preparación de las diversas N-diclorometilen-sulfonamidas se ha llevado a cabo según el método descrito por Gompper y col. (30) y que se detalla en el esquema siguiente:



la primera etapa de la reacción es la síntesis de los N-sulfonilimino-ditiocarbonatos de metilo (XXVI), la cual se realiza por adición de sulfuro de carbono a la sulfonamida en presencia de alcali y en un disolvente aprótico como dimetilformamida, dimetilsulfóxido ó N-metil-pirrolidina. En presencia de disolventes, tales como alcohol, la reacción no tiene lugar. La reacción va con mejores rendimientos adicionando el sulfuro de carbono y el alcali en varias porciones a una temperatura de 20°C. Así se forma la sal (II), las cuales no son aislables anhidras (31). La posterior alquilación con ioduro de alquilo nos conduce a los N-sulfonilimino-ditiocarbonatos de alquilo. La siguiente etapa de la síntesis, es la cloración de estos compuestos (XXVI) la cual se realiza con cloro y empleando como medio de reacción ácido acético, a una temperatura de 8°-15°C.

Se obtienen así las N-diclorometilen-sulfonamidas (XXVII) con unos rendimientos bastante buenos en general.

A continuación en las tablas I y II se detallan las diversos N-sulfonilimino-ditiocarbonatos de metilo y N-diclorometilen-sulfonamidas respectivamente, que han sido preparados.

Respecto a sus datos espectroscópicos, podemos decir que todos estos compuestos presentan bandas características para los grupos funcionales que componen la molécula. Así en I.R. se observan bandas de absorción características del grupo C=N, en el entorno $1600-1645 \text{ cm}^{-1}$. Por otra parte, los espectros presentan bandas de frecuencia características para los grupos-SO₂ en el entorno de $1075-1325 \text{ cm}^{-1}$.

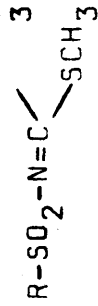


TABLE I.- N-SULFONILIMINO-DITIOCARBONATOS DE METILO (XXVI)

| R | p. f. °C (recristal.) | Rto% | Formula emp. | Análisis (%) | | | | |
|---|-----------------------|------|---|--------------|-------|-------|-------|------|
| | | | | C | H | N | S | |
| CH ₃ | 88-90°(etanol) | 40 | C ₄ H ₉ NO ₂ S ₃ | ----- | ----- | ----- | ----- | (32) |
| C ₆ H ₅ | 112-114°(etanol) | 68 | C ₉ H ₁₁ NO ₂ S ₃ | ----- | ----- | ----- | ----- | (32) |
| p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 107-109°(etanol) | 76 | C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ S ₃ | ----- | ----- | ----- | ----- | (32) |
| p-Cl-C ₆ H ₄ | 91-93°(etanol) | 60 | C ₉ H ₁₀ ClNO ₂ S ₃ | ----- | ----- | ----- | ----- | (32) |
| p-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 66-67°(etanol) | 62 | C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄ S ₃ | Cal. 35,42 | 3,50 | 9,35 | 31,12 | |
| | | | | En. 35,26 | 3,26 | 9,24 | 31,34 | |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | 86-88°(etanol) | 72 | C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ S ₃ | Cal. 41,34 | 4,51 | 4,97 | 33,12 | |
| | | | | En. 41,17 | 4,46 | 4,87 | 32,97 | |

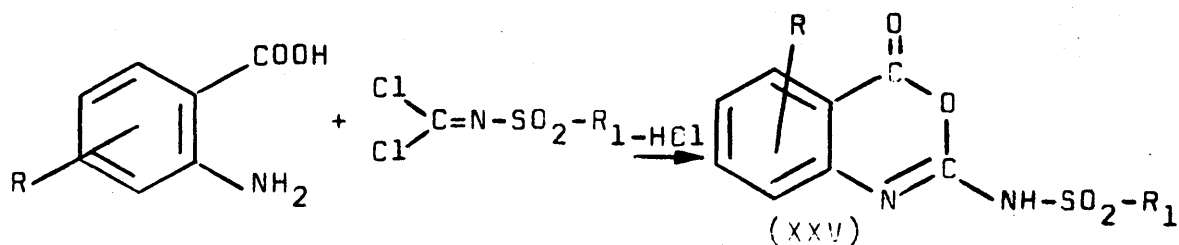


TABLA II.- N-DICLOROMETILEN-SULFONAMIDAS (XXVII)

| R | p.e | Rto/ | Form.empirica | Analisis(%) | | | |
|---|-----------------|------|---|-------------|-------|-------|-------|
| | | | | C | H | N | S |
| CH ₃ | 110-112º/0,1mm. | 83 | C ₂ H ₃ Cl ₂ NO ₂ S | ----- | ----- | ----- | ----- |
| C ₆ H ₅ | 143-146º/0,1mm. | 84 | C ₇ H ₅ Cl ₂ NO ₂ S | ----- | ----- | ----- | ----- |
| p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 107-109º/0,1mm. | 94 | C ₈ H ₇ Cl ₂ NO ₂ S | ----- | ----- | ----- | ----- |
| p-Cl-C ₆ H ₄ | 115-116º/0,1mm. | 90 | C ₇ H ₄ Cl ₃ NO ₂ S | ----- | ----- | ----- | ----- |
| p-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 136-138º/0,1mm. | 85 | C ₇ H ₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ S | Cal. 29,67 | 1,41 | 9,89 | 11,30 |
| | | | | En. 29,92 | 1,62 | 10,0 | 11,33 |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | 161-163º/0,1mm. | 85 | C ₈ H ₇ Cl ₂ NO ₃ S | Cal. 35,81 | 2,61 | 5,22 | 11,94 |
| | | | | En. 36,02 | 2,84 | 5,31 | 12,05 |

IIIB.- REACCION DE ACIDOS ANTRANILICOS CON N-DICLOROMETI-
LEN-SULFONAMIDAS: SINTESIS DE 1,2-DIHIDRO-2SULFONILAMINO-3,
1,4H-BENZOXAZIN-4-ONAS

La síntesis de las 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3, 1,4H-benzoxazin-4-onas (XXV), se llevó a cabo según el siguiente esquema de reacción:



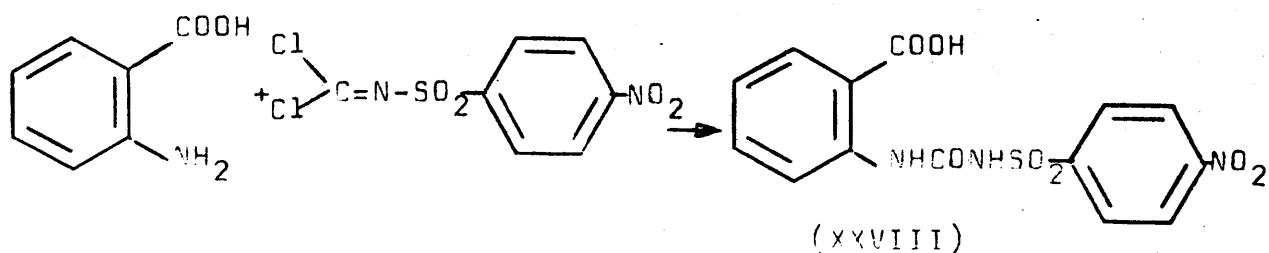
aprovechando la reactividad de las N-diclorometilenaminas, para dar reacciones de adición, al igual que ocurre con el fosgeno ó tiofosgeno y cuya similitud estructural hemos visto en el capítulo I de esta Memoria.

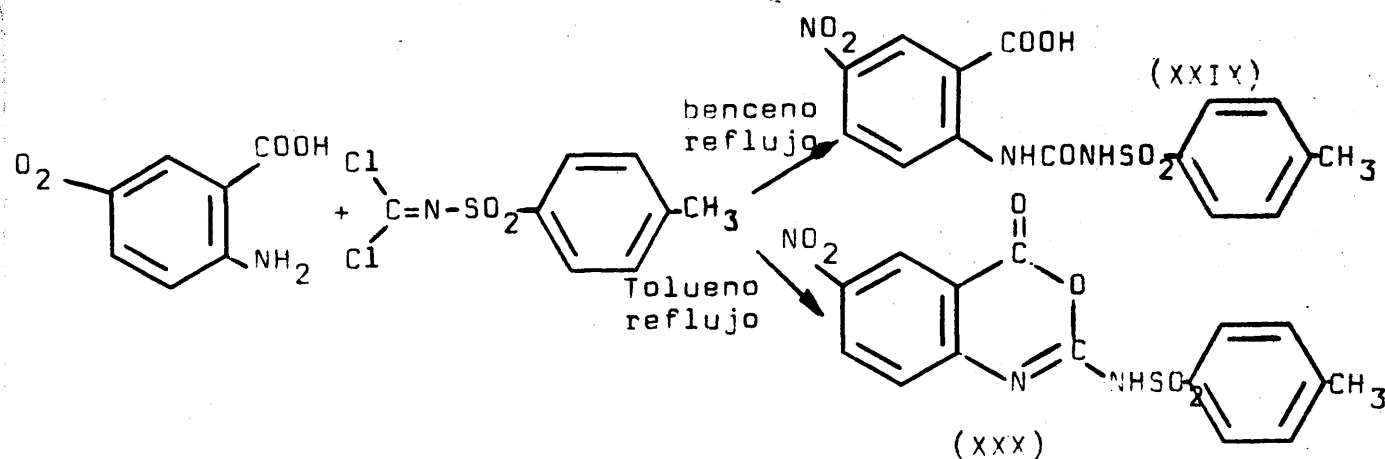
Su realización experimental es como se describe a continuación:

Adición lenta de la correspondiente N-diclorometilen-sulfonamida disuelta en benceno anhidro, sobre una suspensión del ácido antranilíco asímismo en benceno anhidro. Finalizada la adición, que se realiza en frio, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Al cabo de media hora de calefacción comienza a aparecer un precipitado que va aumentando conforme

progresa la reacción. El control de la misma se llevó a cabo por cromatografía de capa fina. El tiempo medio de calefacción es de unas 15 horas, finalizadas las cuales el precipitado formado se filtra y purifica por recristalización. Así se obtuvieron los derivados de 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-onas, que se reflejan en la tabla III.

Comentario aparte merece el comportamiento de la N-diclorometilen-p-nitrofenilsulfonamida, la cual no conduce a la benzoxazinona correspondiente por reacción con ácido antranílico, sino al ácido 2-(ω-p-nitrofenilsulfonilureido)-benzoico (XXVIII). Igualmente la reacción entre el ácido 2-amino-5-nitrobenzoico y la N-diclorometilen-p-toluensulfonamida, cuando la reacción se realiza en benceno como medio de reacción, no conduce a la benzoxazinona, sino al ácido 2-(ω-p-toluensulfonilureido)-5-nitro-benzoico (XXIX). Por contra, realizada la misma reacción en un disolvente de punto de ebullición más alto, tolueno; si conduce a la 1,2-dihidro-2-p-toluensulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona (XXX).





En ambos casos sus estructuras fueron confirmadas por datos espectroscópicos así como por sus análisis elementales.

Respecto al porqué de estas anómalas reacciones, en el segundo caso aún se puede suponer una desactivación provocada por el grupo $-\text{NO}_2$.

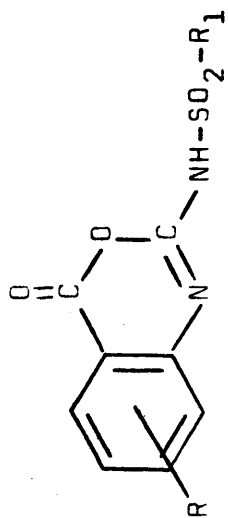
Respecto al primer caso, la explicación tiene que venir dada por el efecto del $-\text{NO}_2$ en cuanto a su capacidad de atracción electrónica. Un dato que podía corroborar esta opinión, viene dado por los valores de la velocidad de solvólisis de los cloruros de imidoilo, en los que se observa que es mayor con grupos alquilo que con arilo y en estos menos aún cuando poseen sustituyentes captadores de electrones.

Este mismo resultado, lo confirmaremos posteriormen-

te al estudiar la serie de las pirazolo-[3,4-d]-oxazinonas, en el capítulo IV de esta Memoria.

Tanto los espectros I.R. como RMN de estos compuestos son perfectamente concordantes con las estructuras propuestas. En los primeros aparece claramente la banda correspondiente al -NH- a una frecuencia aproximada de 3200 cm^{-1} , así como las de C=O y C=N en el entorno 1800 y 1650 cm^{-1} , respectivamente. Igualmente, aparecen las bandas características del grupo $-\text{SO}_2-$ en el entorno 1070 a 1340 cm^{-1} .

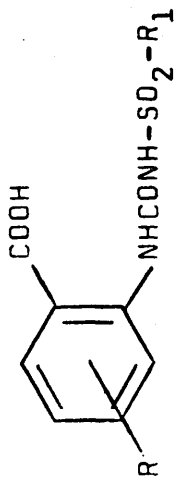
De otra parte, los espectros de RMN, de gran simplicidad, son perfectamente compatibles con estas estructuras. En la Parte Experimental de esta Memoria, se detallaran los datos espectroscópicos característicos de cada compuesto.



Analisis (%)

| R ₁ | p. f. °C (recrist.) | Rto% | Form. emp. | Analisis (%) | | | | |
|--|---------------------|------|--|-------------------------|--------------|----------------|----------------|--|
| | | | | C | H | N | S | |
| H CH ₃ | 231-233º (acetone) | 90 | C ₉ H ₈ N ₂ O ₄ S | Cal. 44,99 En. 45,12 | 3,36 3,37 | 11,60 11,71 | 13,30 13,43 | |
| H C ₆ H ₅ | 203-205º (acetone) | 80 | C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₄ S | Cal. 55,63 En. 55,41 | 3,33 3,15 | 9,26 9,24 | 10,58 10,24 | |
| H o-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 217-219º (acetone) | 75 | C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄ S | Cal. 56,90 En. 56,75 | 3,83 3,62 | 8,86 8,81 | 10,24 10,26 | |
| H p-Cl-C ₆ H ₄ | 213-215º (acetone) | 80 | C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₄ S | Cal. 49,95 En. 50,18 | 2,70 2,67 | 8,32 8,16 | 10,50 10,21 | |
| H p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | 208-210º (acetone) | 75 | C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₅ S | Cal. 54,22 En. 54,26 | 3,61 3,72 | 8,43 8,51 | 9,64 9,93 | |
| 6-NO ₂ p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 224-226º (acetone) | 42 | C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₆ S | Cal. 49,86 En. 50,02 | 3,08 3,10 | 11,63 11,68 | 8,86 9,03 | |
| 6,8-diCl ₂ p-Cl-C ₆ H ₄ | 218-220º (acetone) | 65 | C ₁₄ H ₇ Cl ₃ N ₂ O ₄ S | Cal. 41,43 En. 41,48 | 1,75 1,85 | 6,90 6,97 | 7,80 7,88 | |

TABLE IV. - ACIDOS 2-(ω -SULFONILUREIDO)-BENZOICO (XXXVIII) y (XXIX)

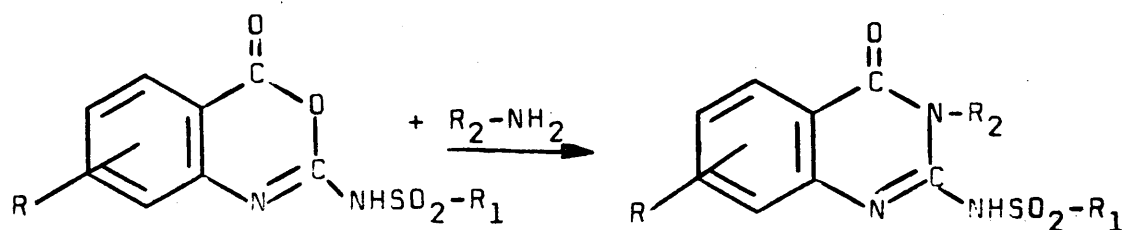


Analysis (%)

| R | R ₁ | p. f. °C (recrist.) | Rto% | Form. emp. | C | H | N | S |
|-------------------|--|------------------------|------|---|-------------------------|--------------|----------------|--------------|
| H | p-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 187-189° (metanol) | 45 | C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₇ S | Cal. 46,03 En. 46,02 | 3,01 3,23 | 11,51 11,60 | 8,77 9,02 |
| 5-NO ₂ | p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 258-260° (nitrometano) | 40 | C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₇ S | Cal. 47,49 En. 47,42 | 3,43 3,37 | 11,09 11,06 | 8,47 8,15 |

IIIC.- REACCION DE LAS 1,2-DIHI-DRO-2-SULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXAZIN-4-ONAS CON AMINAS

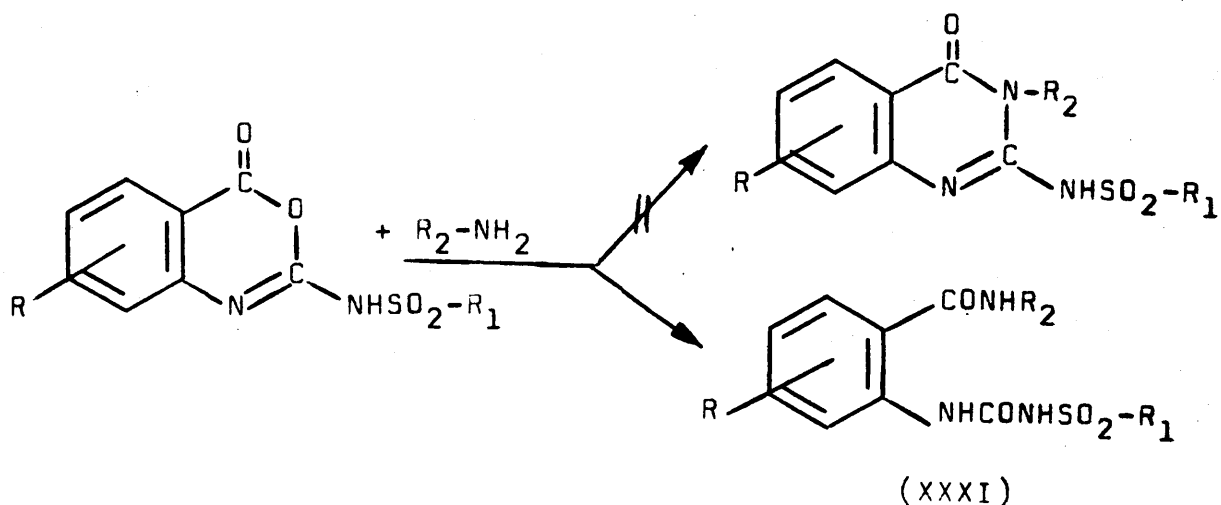
El último paso de esta síntesis prevista, es la reacción de las 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-onas con aminas para dar las 2-sulfonilamino-4-quinazolonas-3-sustituidas.



Se trata de una reacción descrita por Bogert y Chambers (17) y que ha sido empleada con éxito en muchas síntesis de derivados de 4-quinazolona.

La reacción la llevamos a cabo inicialmente por calefacción a reflujo durante 10-15 horas en benceno anhidro de mezclas equimoleculares de la 4-benzoxazinona y de la amina, obteniéndose un producto que una vez purificado convenientemente fué identificado no como la 4-quinazolona esperada, sino como el producto resultante de la apertura del anillo de la 4-benzoxazinona y subsiguiente adición de la amina, es decir la N-alquil(aril)-amida del ácido 2-(ω-sul-

fonilureido)-benzoico (XXXI).



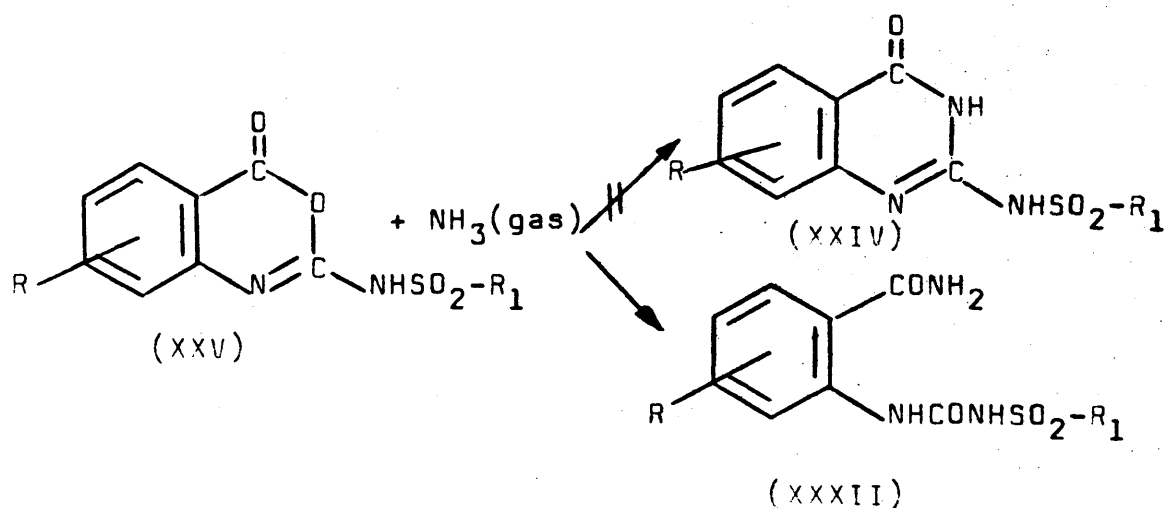
A la vista de estos resultados la reacción se efectuó de modo similar pero tratando de destilar azeotrópicamente el agua que se formase, caso de obtenerse la 4-quinazolona. Sin embargo, los resultados fueron idénticos, no apreciándose la más mínima gota de agua. Así mismo la reacción se llevó a cabo en presencia de ácido p-toluensulfónico y con tiempos de calefacción de hasta 48 horas. Igualmente se emplearon disolventes de punto de ebullición más alto, como tolueno y xileno.

Los resultados obtenidos fueron siempre los mismos, con la particularidad de que con tiempos de calefacción de más de 20 horas y con temperaturas de ebullición superiores

a los 130°C, la masa de reacción se ennegrece con la consiguiente disminución de rendimiento en el ureido e incluso en algunos casos, en particular con aminas alifáticas no se consigue aislar ningún producto de reacción.

Otra experiencia realizada fué la de emplear como amina el amoníaco. La bibliografía acerca de esta reacción en casos muy sencillos es muy amplia, si bien siempre se trata de 4-benzoxazinonas con sustituyentes de tipo alquilo ó arilo en la posición 2.

En nuestro caso, la única experiencia que nos dió un resultado positivo fué efectuando la reacción, en presencia de amoníaco gas, si bien el producto que obtuvimos no era la 4-quinazolona deseada, sino la urea correspondiente al producto abierto (XXXII).

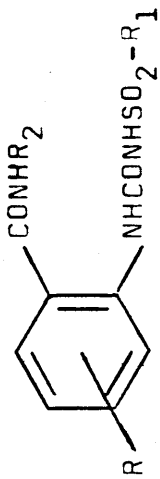


La reacción se efectuó pasando amoníaco gas, seco, sobre una disolución de la 4-benzoxazinona en benceno anhidro

a temperatura ambiente, durante tres horas. Al cabo de este tiempo se filtra, quedando un sólido que recristalizado de nitrometano, fué caracterizado por su análisis orgánico y espectro de I.R., como la N-amida del ácido 2-(ω -p-clorofenilsulfonilureido)-benzoico.

Otras experiencias efectuadas a temperaturas más altas, 50°C, no variaron los resultados obtenidos aunque sí los rendimientos, que disminuyen apreciablemente.

Como resultado de esta serie de experiencias infructuosas para nuestros fines, se aislaron una serie de N-alkil(aril)-amidas del ácido 2-(ω -sulfonilureido)-benzoico (XXXI), cuyas características fisico-químicas describimos en la tabla V, si bien hay que hacer notar que algunas de ellas son fuertemente higroscópicas; como es el caso de los productos obtenidos empleando como amina la 3-etoxipropilamina, hasta el extremo de que fué imposible su caracterización. Debido a esto, estos compuestos no figuran en la tabla.



Analysis (4)

| R | R ₁ | R ₂ | p.f.°C (recrist) | Atom Form. emp. | C | H | N | S |
|---|--|--|------------------------|--|-------------------------|--------------|----------------|--------------|
| H | p-Cl-C ₆ H ₄ | H | 138-139° (nitrometano) | 65 C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₄ S | Cal. 47,52 En. 47,32 | 3,36 3,29 | 11,88 11,91 | 9,19 9,22 |
| H | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 205-206° (nitrometano) | 60 C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ S | Cal. 54,05 En. 54,12 | 4,53 4,56 | 12,65 12,94 | 9,63 9,51 |
| H | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 188-190° (nitrometano) | 55 C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄ S | Cal. 60,80 En. 61,02 | 4,30 4,42 | 10,60 10,72 | 8,10 8,36 |
| H | p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 195-197° (nitrometano) | 65 C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S | Cal. 61,69 En. 61,62 | 4,65 4,84 | 10,26 10,25 | 7,84 7,84 |
| H | p-Cl-C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 166-167° (cloroformo) | 40 C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S | Cal. 55,88 En. 56,01 | 3,72 3,87 | 9,77 9,89 | 7,45 7,52 |
| H | C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ -C ₂ H ₅ | 169-171° (nitrometano) | 75 C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₄ S | Cal. 57,45 En. 57,64 | 6,27 6,38 | 13,47 13,33 | 7,65 7,90 |
| H | p-CH ₃ -C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ -C ₂ H ₅ | 111-113° (Metanol) | 85 C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₄ S | Cal. 58,13 En. 57,98 | 6,37 6,47 | 12,90 12,86 | 7,40 7,21 |

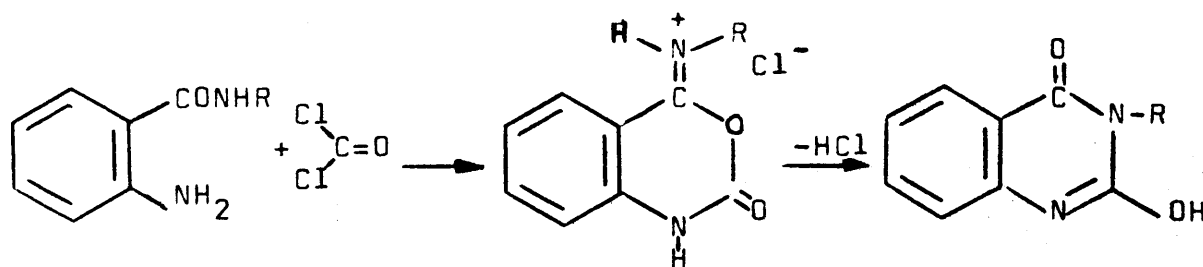
IDENTIFICACION TABLA V. -N-ALQUIL (ARIL)-AMINAS DEL ACIDO 2-(ω -SULFONILUREIDO)-BENZOICO

| R | | R ₁ | R ₂ | p. f. °C (recrist.) | Rto% | Form. emp. | C | H | N | Analisis (%) |
|---|------------------------------------|----------------|------------------------------------|---------------------|------|---|------------|------|-------|--------------|
| H | p-Cl-C ₆ H ₄ | | -(CH ₂) ₂ N | 103-105º (metanol) | 72 | C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S | Cal. 52,50 | 5,50 | 12,31 | 7,07 |
| | | | C ₂ H ₅ | | | | En. 52,61 | 5,67 | 12,07 | 6,82 |
| | | | C ₂ H ₅ | | | | | | | |

III D.- REACCIONES DE o-AMINOBENZAMIDAS CON N-DICLOROMETILEN-
SULFONAMIDAS

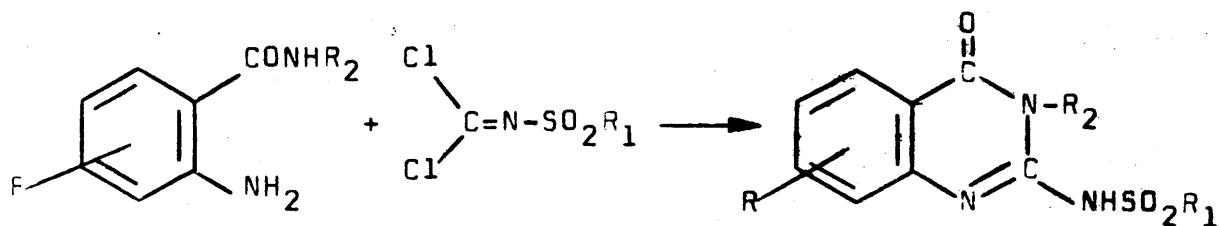
A la vista de los resultados obtenidos en las reacciones descritas anteriormente planteamos otro esquema de síntesis; esta vez basado en la reactividad del fosgeno y tiofosgeno frente a antranilamidas.

Existen numerosos ejemplos de reacciones de o-amino-benzamidas N-sustituidas que por reacción con fosgeno conducen con rendimientos altos a las correspondientes 2,4-quina-zolindionas a través del siguiente mecanismo (33):

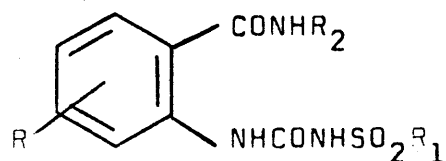
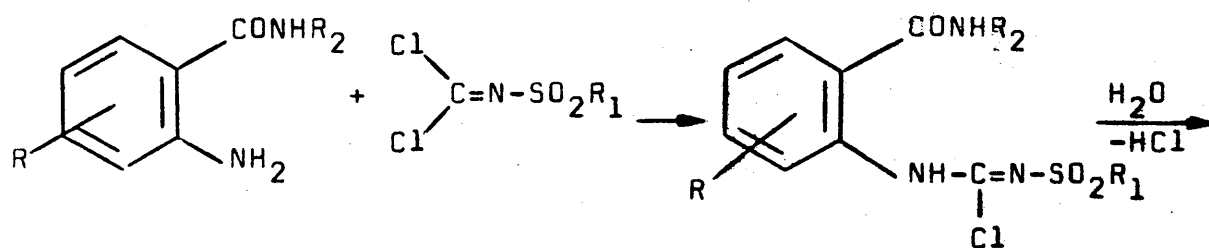


En este esquema de síntesis la forma de sal intermedia ha sido postulada únicamente en base a sus espectros de I.R.

Consecuentemente, el esquema planteado por nosotros era el siguiente:

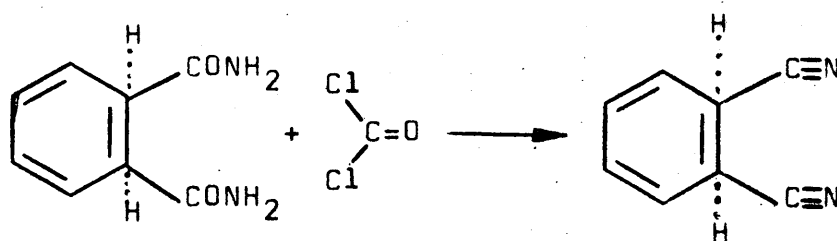


Sin embargo, los resultados que obtuvimos fueron diversos. Cuando R_2 es un grupo alquilo ó arilo el producto que se obtiene es el ureido derivado, analogo a los obtenidos en las reacciones descritas anteriormente. La reacción parece transcurrir normalmente y como es lógico en su primera etapa, es decir reacción del cloro con el grupo amino y posteriormente parece sufrir una hidrólisis que conduce al ureido derivado

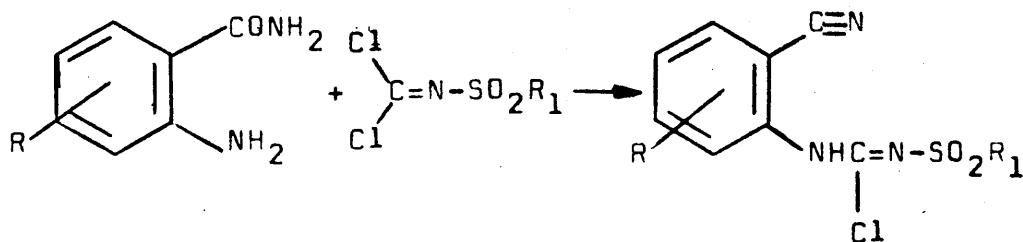


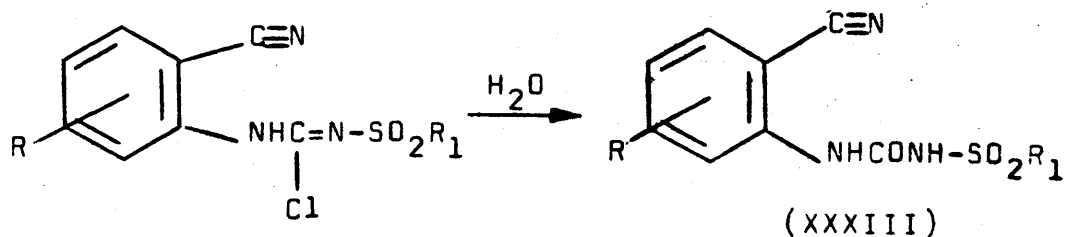
(XXXI)

De otra parte cuando $R_2=H$, el resultado de la reacción es diferente pues si bien se produce la adición al grupo amino de la N-diclorometilen-sulfonamida, esta activa asimismo deshidratando la amida para dar un producto que fué caracterizado como el 2-(ω -sulfonilureido)-benzonitrilo (XXXIII), en base a sus datos de análisis y su I.R. (Nujol cm^{-1} : $\text{C}\equiv\text{N}$: 2215; NH : 3215, 3295; $\text{C}=\text{O}$: 1665; SO_2 : 1355, 1155, 1095): Este comportamiento de la N-diclorometilen-sulfonamida frente a las amidas es lógico teniendo en cuenta la facilidad con que el fosgeno activa frente a las mismas, dando lugar a los nitrilos correspondientes (34):



En nuestro caso la reacción que tiene lugar sería:

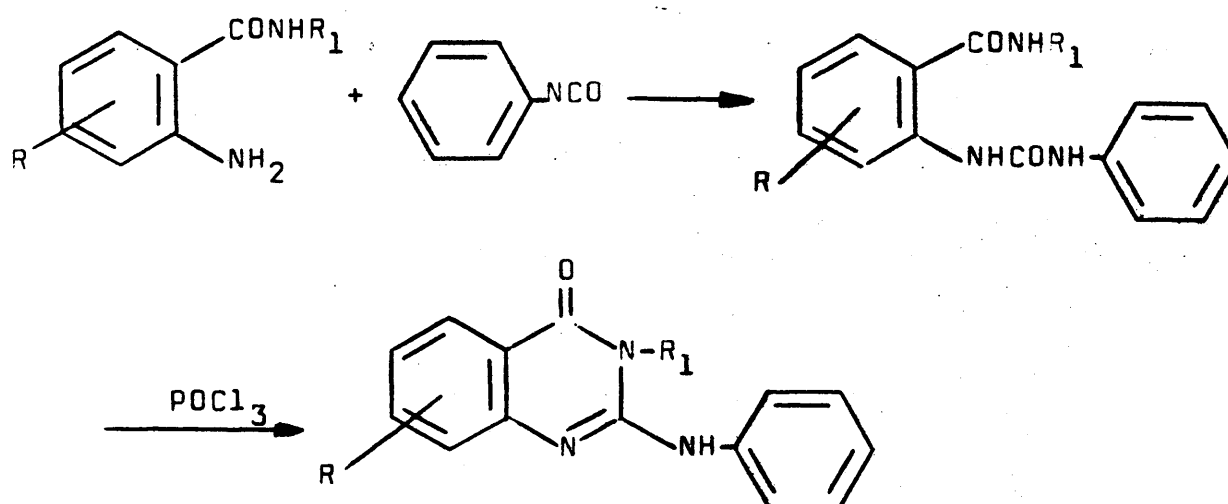




Todas estas reacciones se efectuaron en muy diversas condiciones experimentales; variando los medios de reacción, temperaturas de reacción, adicionando trietilamina como captador del hidrácido formado, etc. De todas ellas, así como de la preparación de las antranilamidas empleadas, daremos cuenta en la parte Experimental de esta Memoria.

IIIE.- INTENTOS DE CICLACION DE LAS N-ALQUIL(ARIL)-AMIDAS DEL ACIDO 2-(ω-SULFONILUREIDO)-BENZOICO

Numerosos son los métodos de síntesis de 4-quinazolinonas que tienen como un paso intermedio la preparación de 2-(ureido-3-sustituido)-benzamidas, las cuales son cicladas en presencia de un agente condensante. Citaremos el ejemplo descrito por Dymec y col. (15):

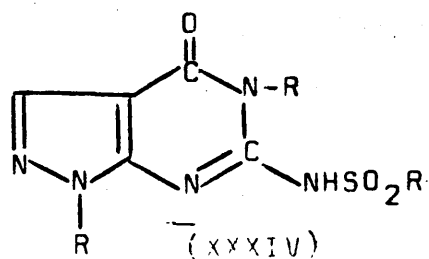


Como es lógico nosotros hemos intentado efectuar la reacción de ciclación de las N-alkil(aril)-amidas del ácido 2-(ω -sulfonylureido)-benzoico obtenidas en las reacciones descritas anteriormente. Para ello hemos empleado diversos agentes de condensación, tales como: oxiclorigo de fosforo, pentóxido de fosforo y la mezcla ácido metansulfónico-pentóxido de fosforo 10:1 (35); efectuando las reacciones en el seno de benceno, tolueno y xileno anhidros y con tiempos de reacción de hasta 48 horas.

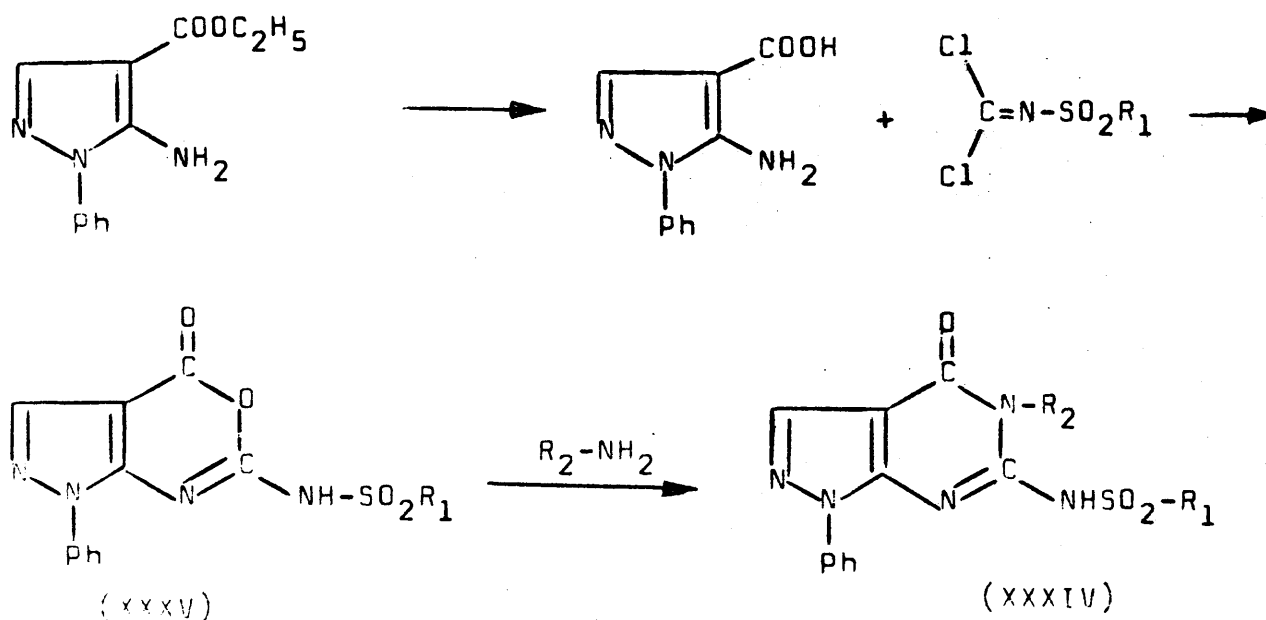
Los resultados son totalmente negativos. Con Temperaturas de calefacción bajas y tiempos de reacción cortos (40°C-1 a 3 horas) generalmente se aislan cantidades mínimas de mezclas de productos no identificables. Con temperaturas más altas se obtienen unas mezclas negruzcas de aspecto polimérico e impurificables.

IV.- SINTESIS DE DERIVADOS DE 6-SULFONILAMINO-PIRAZOLO-[3,4-d]-
PIRIMIDIN-4-ONAS

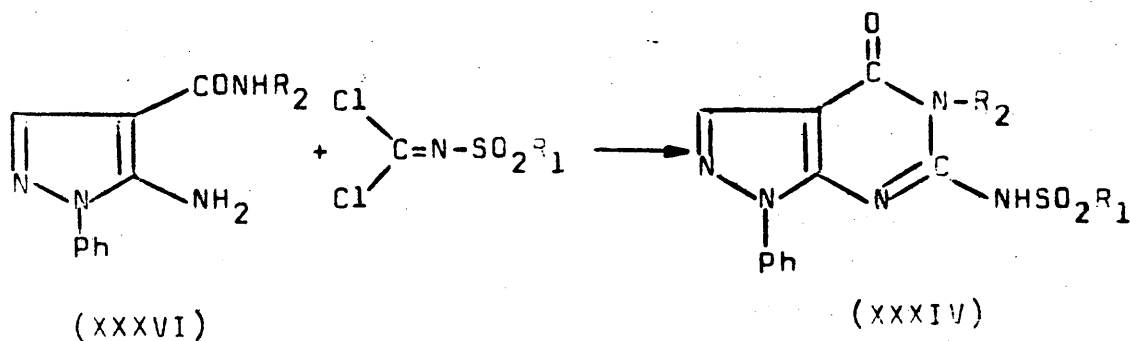
Como ya hemos comentado anteriormente, otro de los heterociclos elegidos para nuestra síntesis eran los derivados de 6-sulfonamidicos de la pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-ona (XXXIV)



Los dos esquemas de síntesis propuestos y estudiados son similares a los estudiados en la serie de las 2-sulfonil-amino-4-quizazolonas, descritos en el capítulo anterior,



ESQUEMA I

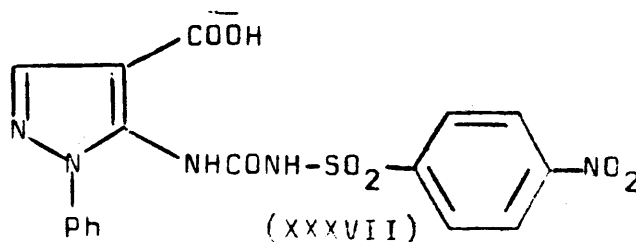


ESQUEMA II

En cuanto al primer esquema de reacción, esta se inicia con la preparación del 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol (50), por reacción entre el etoximetilen-cianacetato de etilo y fenilhidrazina. A continuación por hidrólisis con NaOH se obtiene el 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol (51). El paso siguiente supone la formación de la 6,7-dihidro-6-sulfonylamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazina (XXXV), por reacción de la 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol con N-diclorometilen-sulfonamidas, según una reacción similar a la descrita para la síntesis de las 1,2-dihidro-2-sulfonylamino-3,1,4H-benzoxazin-4-onas. Las reacciones se llevan a cabo por adición, en frío, de la correspondiente N-diclorometilen-sulfonamida a una suspensión del 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol en tolueno anhidro y posterior calefacción a reflujo durante un tiempo de 20 horas. Enfriada la reacción, cuya

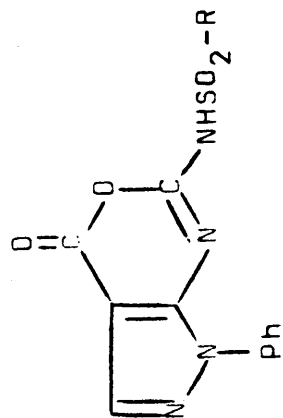
marcha se controla por cromatografía de capa fina; el precipitado formado se purifica por recristalización.

En todos los casos ensayados la reacción marcha normalmente excepto, al igual que ocurre en la serie de las 2-sulfonilamino-benzoxazin-4-onas, en el caso de emplear la N-diclorometilen-p-nitrofenilsulfonamida, ya que el producto obtenido no es la pirazolo-[3,4-d]-oxazina, sino el producto abierto, es decir: el ácido 5-(ω -p-nitrofenilsulfonilureido)-1-fenil-pirazol-4-carbónico: (XXXVII):



como se comprueba por su análisis elemental y espectro de I.R., que nos dá bandas de absorción en la frecuencia de 3420 y 3310 cm^{-1} correspondientes a los NH, así como a 2720 y 2620 cm^{-1} correspondientes al grupo COOH y por último las bandas correspondientes al grupo C=O (1660 cm^{-1}) y SO₂ (1280, 1140, 1075 cm^{-1}).

En la tabla VI, se describen las diversas 6,7-dihidro-6-sulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazinas obtenidas, junto con sus constantes fisico-químicas y datos de análisis; asimismo en la parte Experimental se

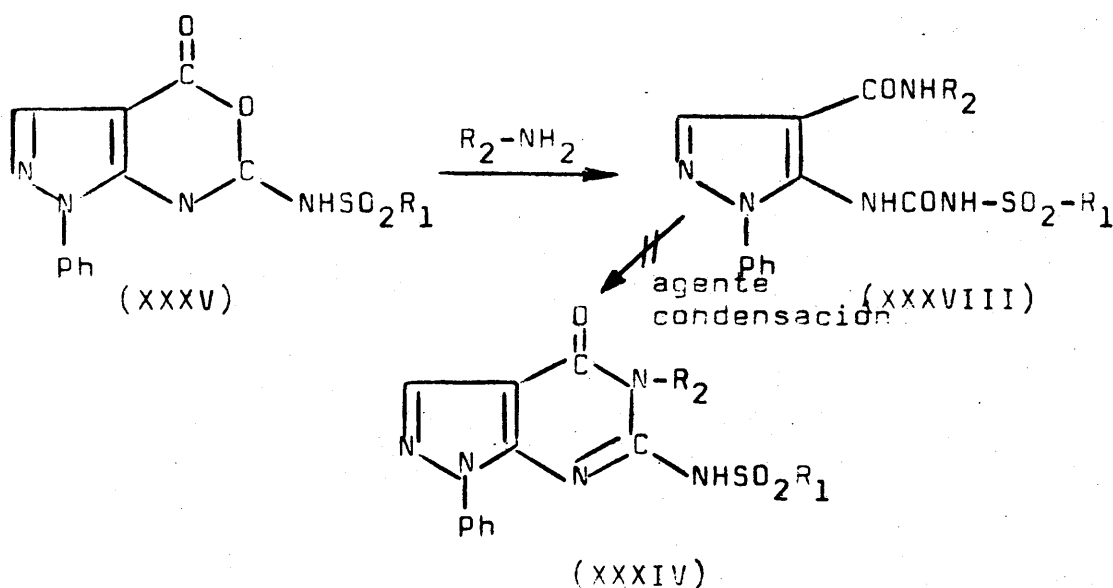


| R | p.f.°C (recrist.) | Rto ¹ | Form. emp. | Analisis (%) | | | | |
|--|--------------------------|------------------|---|--------------|-------|------|-------|-------|
| | | | | C | H | N | S | |
| CH ₃ | 147-149° (acetoneitrilo) | 47 | C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₄ S | Cal. | 47,06 | 3,27 | 18,30 | 10,46 |
| | | | | En. | 47,35 | 3,54 | 18,53 | 10,55 |
| C ₆ H ₅ | 181-183° (acetoneitrilo) | 85 | C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₄ S | Cal. | 55,43 | 3,26 | 15,22 | 8,70 |
| | | | | En. | 55,66 | 3,44 | 15,50 | 8,79 |
| p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 174-176° (acetoneitrilo) | 72 | C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₄ S | Cal. | 56,54 | 3,69 | 14,65 | 8,32 |
| | | | | En. | 56,65 | 3,45 | 14,74 | 7,99 |
| p-Cl-C ₆ H ₄ | 204-206° (acetoneitrilo) | 88 | C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ O ₄ S | Cal. | 50,69 | 2,73 | 13,95 | 7,95 |
| | | | | En. | 50,48 | 2,88 | 14,09 | 7,66 |
| * p-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 172-174° (acetoneitrilo) | 40 | C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₇ S | Cal. | 47,33 | 3,02 | 16,24 | 7,42 |
| | | | | En. | 47,56 | 3,32 | 16,47 | 7,67 |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | 191-193° (acetoneitrilo) | 65 | C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₅ S | Cal. | 54,27 | 3,52 | 14,07 | 8,04 |
| | | | | En. | 54,41 | 3,41 | 13,99 | 7,87 |

* se trata del producto abierto (XXXVII).

describen los datos espectroscópicos de las mismas.

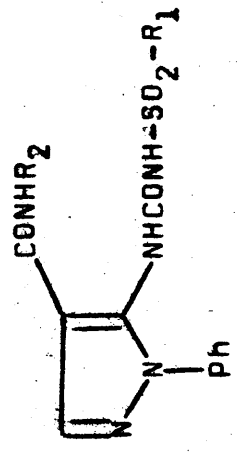
La etapa siguiente de la síntesis consistía en la reacción de estas pirazolo[3,4-d]-oxazinonas con aminas, para obtener los derivados de 6-sulfonilamino-1-fenilpirazolo[3,4-d]-piridin-4-onas y al igual que nos ocurría en la serie anteriormente descrita, también aquí los únicos productos de reacción que se consiguieron aislar fueron los correspondientes a la apertura del anillo de oxazina y posterior adición de la amina, es decir: las N-alquil(aril)-amidas del ácido 1-fenil-5-(ω -sulfonilureido)-pirazol-4-carbonico (XXXVIII)



En la tabla VII se recogen las diversas N-alquil(aril)-amidas del ácido 1-fenil-5-(ω -sulfonilureido)-pirazol-4-carbonico (XXXVIII) preparadas junto a sus constantes fisico-químicas y datos de análisis.

TABLA VII.- N-ALQUIL (ARIL)-AMIDAS DEL ACIDO 1-FENIL-5-(w-SULFONILUREIDO)-PIRAZOL-

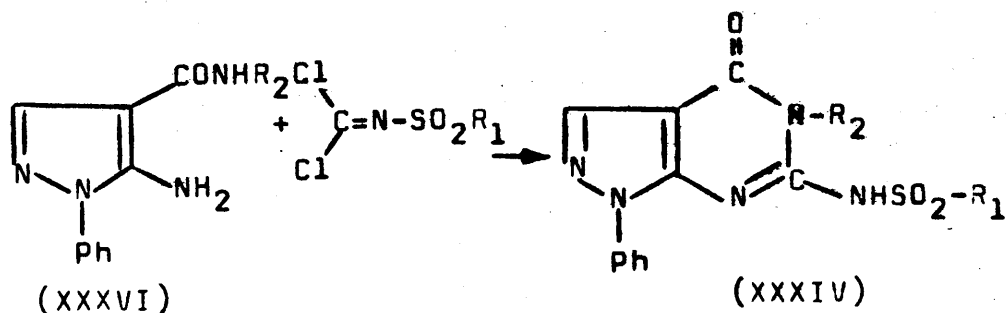
4-CARBONICO (XXXVIII)



Analisis (%)

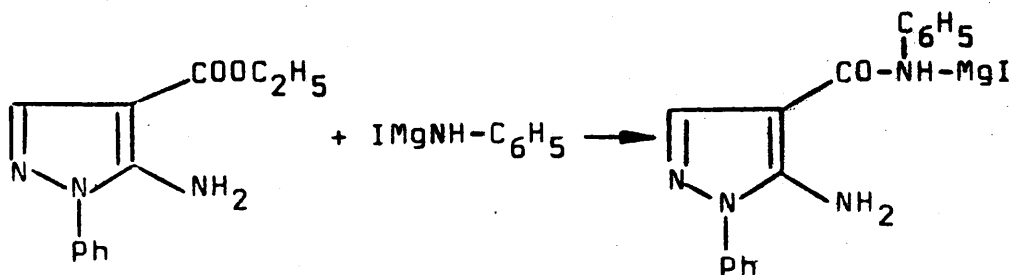
| R ₁ | R ₂ | p. f. °C (recrist.) | Rto% | Form. emp. | C | H | N | S |
|--|---|------------------------|------|---|------------|------|-------|------|
| CH ₃ | C ₆ H ₅ | 157-159º (nitrometano) | 30 | C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₄ S | Cal. 54,13 | 4,26 | 17,53 | 8,02 |
| | | | | | En. 53,92 | 4,02 | 17,23 | 7,92 |
| C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | 200-202º (metanol) | 65 | C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ S | Cal. 59,87 | 4,12 | 15,18 | 6,94 |
| | | | | | En. 60,03 | 3,98 | 14,91 | 7,12 |
| p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 187-189º (etanol) | 79 | C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ S | Cal. 60,63 | 4,42 | 14,71 | 6,71 |
| | | | | | En. 60,41 | 4,12 | 14,82 | 6,97 |
| p-Cl-C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | 178-180º (nitrometano) | 72 | C ₂₃ H ₁₈ ClN ₅ O ₄ S | Cal. 55,70 | 3,63 | 14,10 | 6,40 |
| | | | | | En. 55,92 | 3,89 | 14,35 | 6,34 |
| C ₆ H ₅ | -(CH ₂) ₃ -O-C ₂ H ₅ | 222-224º (nitrometano) | 76 | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₅ S | Cal. 56,05 | 5,32 | 14,86 | 6,78 |
| | | | | | En. 56,22 | 5,32 | 15,12 | 6,77 |

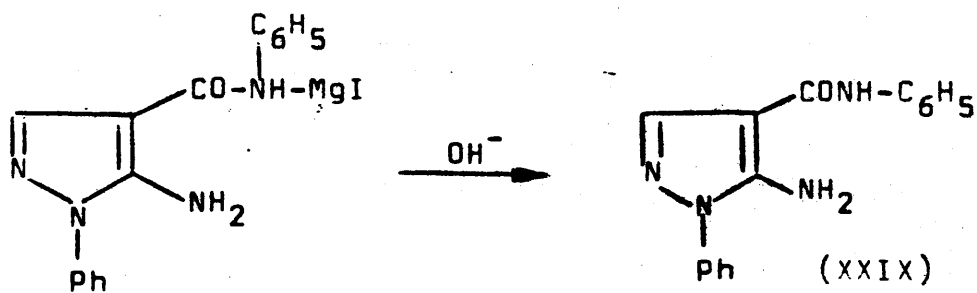
Referente al segundo esquema de síntesis previsto para las 6,7-dihidro-6-sulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazinas



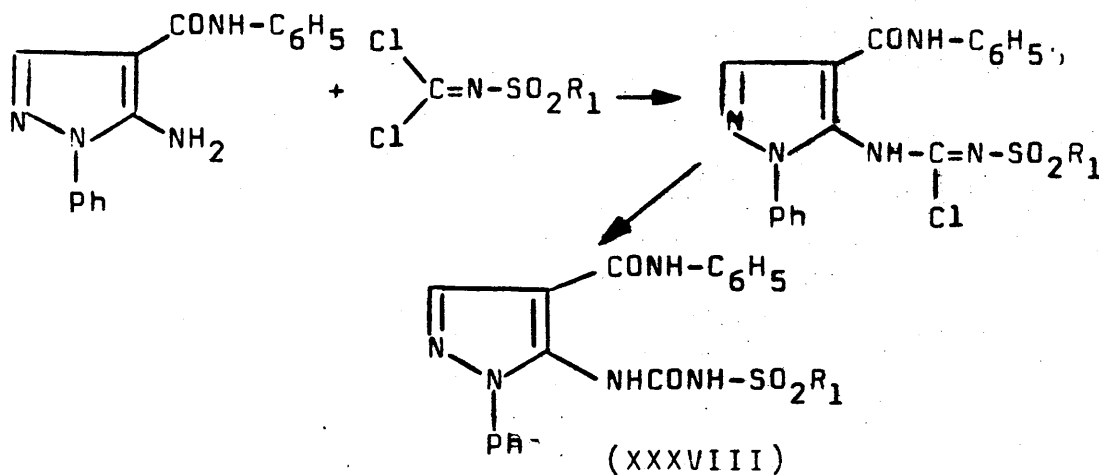
ESQUEMA II

fué necesario primeramente la síntesis de las pirazolo-amino-amidas (XXXVI), las cuales no aparecen descritas en la bibliografía científica. Nosotros unicamente hemos preparado un compuesto, la 1-fenil-4-fenilamida-5-aminopirazol (XXXIX), empleando el método similar al descrito por Petyunin (36), para la preparación de o-amino-benzanilida y que transcurre a través de una reacción de Grignard



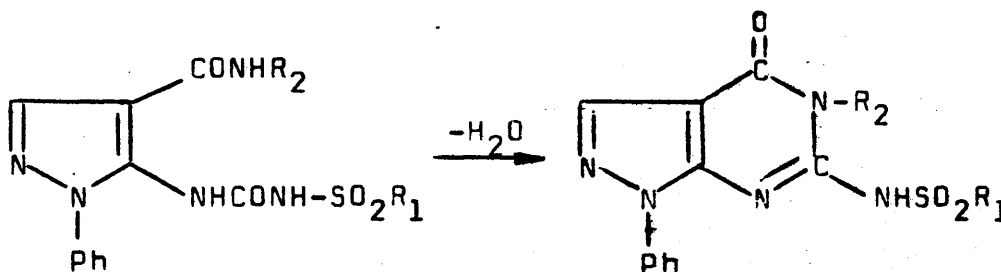


A continuación se efectuó la reacción del compuesto (XXXIX) con las diversas N-diclorometilen-sulfonamidas, efectuando las reacciones, en algunos en presencia de trietilamina. En todos los casos las experiencias condujeron a la obtención de los ureidos correspondientes a la adición de la N-diclorometilensulfonamida y posterior hidrólisis



identicos a los obtenidos y descritos en la tabla VII cuando $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$.

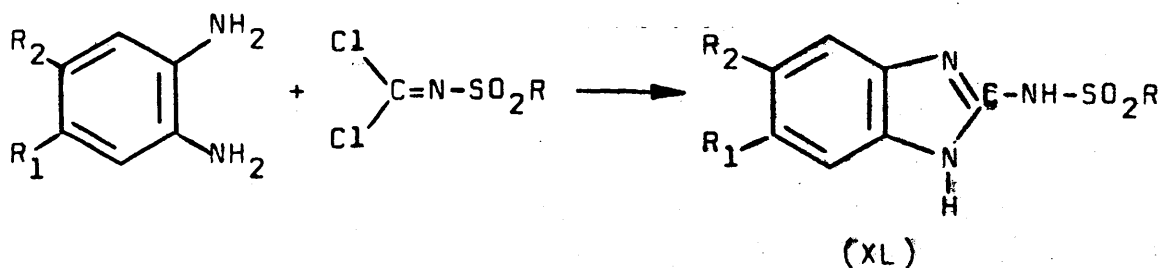
Finalmente haremos constar que se ha intentado en muy diversas condiciones la reacción de ciclación de las diversas N-alquil(aril)-amidas del ácido 1-fenil-5-(ω -sulfonilureido)-pirazol-4-carbónico (XXXVIII) obtenidas, empleando como agentes de condensación el oxicloruro de fósforo, peróxido de fósforo, ácido polifosfórico y la mezcla ácido metansulfónico-pentóxido de fósforo 10:1. En todos los casos experimentados, llegamos únicamente a la obtención de productos poliméricos negros, imposible de purificarlo e identificarlos.



V.- SINTESIS DE 2-SULFONILAMINO-BENZIMIDAZOLES Y 2-SULFONIL-AMINO-4,5-DICIANOIMIDAZOLES

La síntesis de 2-sulfonilamino-benzimidazoles está basada una vez más en la capacidad de adición de las N-diclorometilen-sulfonamidas frente a grupos funcionales adecuados y adecuadamente situados y en este caso particular frente a o-fenilendiaminas. La reacción es similar a la que tiene lugar entre o-fenilendiaminas y fosgeno para dar la 2-benzimidazolona y que fué descrita por Hartman (37).

Nuestro esquema de síntesis es el siguiente:

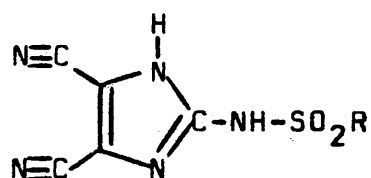


Las reacciones se efectuaron todas según el mismo procedimiento: calefacción a reflujo en el seno de un disolvente inerte, tal como benceno anhidro, de cantidades equimoleculares de la o-fenilendiamina y la N-diclorometilen-sulfonamida correspondiente. La adición de esta última se realiza lentamente. Los rendimientos de la reacción son generalmente muy buenos y la marcha de la misma se controla

por cromatografía de capa fina. Los tiempos de reacción oscilan entre las 12-16 horas. Una vez fría la reacción el precipitado formado se filtra y purifica según se describe en cada caso en la parte Experimental. Hay que hacer notar la falta total de reactividad de la N-diclorometilen-p-nitrofenilsulfonamida. Lo que pone en evidencia una vez más el anómalo comportamiento de este compuesto.

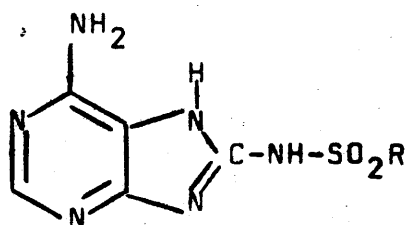
Igualmente, se efectuó la reacción, en algunos casos empleando trietilamina como captador del hidrácido formado, no observándose apreciable mejora en los rendimientos y con el inconveniente de tener que separar del producto de reacción el clorhidrato de la trietilamina formado.

Por lo que respecta a la síntesis de 2-sulfonilamino-4,5-dicianoimidazoles (XLI), la cual está basada en un mecanismo similar al empleado en la preparación de los



(XLI)

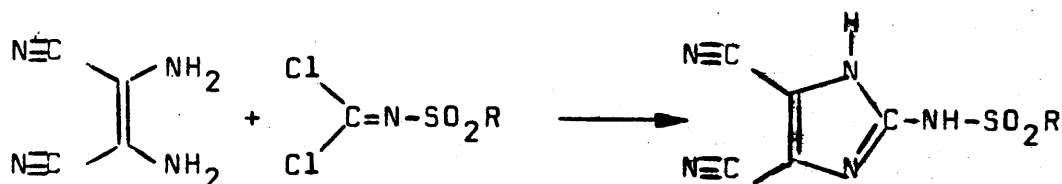
2-sulfonilamino-benzimidazoles; esta tenía como objetivo más que la síntesis en sí de derivados de imidazol, el de preparar unos intermediarios que nos permitieran la síntesis posterior de derivados sulfamínicos de adenina (XLII)



(XLII)

basandonos en una síntesis precedente de Yamada (38).

El producto de partida empleado ha sido el diaminomaleonitrilo (DAMN), el cual reacciona facilmente con las N-diclorometilen-sulfonamidas dando, con muy buenos rendimientos, los correspondientes 2-sulfonilamino-4,5-dicianoimidazoles (XLI)



(XLIII)

(XLI)

Las reacciones se efectuaron de modo analogo al descrito en la síntesis de 2-sulfonilamino-benzimidazoles y al igual que en aquella serie, en este tampoco tiene lugar la reacción con la N-diclorometilen-p-nitrofenilsulfonamida.

Todos los datos espectroscópicos, I.R., RMN, son perfectamente compatibles con estas estructuras, encontrándose los mismos en la parte Experimental. En la tabla IX, quedan reflejados los diversos derivados preparados así como sus constantes físico-químicas y análisis correspondientes.

El trabajo se continúa en la dirección antes comentada de completar el anillo de pirimidina y poder sintetizar los derivados de adenina sulfamínicos.

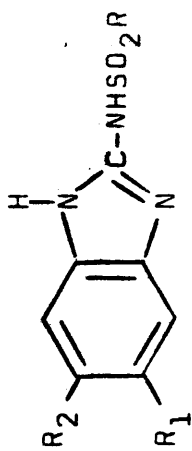


TABLA VIII.- 2-SULFONILAMINO-BENZIMIDAZOLES DERIVADOS (XL)

| R | R ₁ | R ₂ | p. f. °C (recristal.) | Rto% | Form. emp. | Análisis (%) | | | |
|---|----------------|----------------|-------------------------|------|--|--------------|------|-------|-------|
| | | | | | | C | H | N | S |
| CH ₃ | H | H | 329-330º (D.M.F.) | 58 | C ₈ H ₉ N ₃ O ₂ S | Cal. 45,50 | 4,27 | 19,61 | 15,1 |
| | | | | | | En. 45,77 | 4,37 | 19,71 | 14,9 |
| C ₆ H ₅ | H | H | 336-338º (D.M.F.) | 72 | C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S | Cal. 57,14 | 4,03 | 15,38 | 11,7 |
| | | | | | | En. 57,20 | 4,17 | 15,24 | 11,6 |
| p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | H | H | 341-342º (D.M.F.) | 52 | C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ S | Cal. 58,54 | 4,53 | 14,63 | 11,1 |
| | | | | | | En. 58,65 | 4,70 | 14,83 | 11,2 |
| p-Cl-C ₆ H ₄ | H | H | 344-346º (D.M.F.) | 64 | C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S | Cal. 50,73 | 3,25 | 13,66 | 10,41 |
| | | | | | | En. 50,92 | 3,45 | 13,78 | 10,4 |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | H | H | 304-306º (acetónitrilo) | 68 | C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ S | Cal. 55,45 | 4,29 | 13,86 | 10,5 |
| | | | | | | En. 55,67 | 4,08 | 13,73 | 10,4 |
| CH ₃ | Cl | Cl | 356-358º (D.M.F.) | 75 | C ₈ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S | Cal. 34,29 | 2,50 | 15,00 | 11,4. |
| | | | | | | En. 34,31 | 2,62 | 14,91 | 11,32 |
| C ₆ H ₅ | Cl | Cl | 332-334º (dioxano) | 82 | C ₁₃ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S | Cal. 45,61 | 2,63 | 12,28 | 9,36 |
| | | | | | | En. 45,80 | 2,78 | 12,46 | 9,52 |

CONTINUACION TABLA VIII.- 2-SULFONILAMINO-BENZIMIDAZOLES DERIVADOS (XL)

Analisis(%)

| R | R ₁ | R ₂ | p.f.°C(recrist.) | Rto% | Form.emp. | C | H | N | S |
|---|-----------------|-----------------|--|------|---|----------------------|--------------|----------------|----------------|
| p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | Cl | Cl | 350-352º(D.M.F.) | 84 | C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ S | Cal47,19 En.47,38 | 3,09 3,15 | 11,80 12,01 | 8,99 9,12 |
| p-Cl-C ₆ H ₄ | Cl | Cl | 343-344º(D.M.F./ 1 3 etanol) | 78 | C ₁₃ H ₈ Cl ₃ N ₃ O ₂ S | Cal41,43 En.41,62 | 2,12 2,15 | 11,16 11,27 | 8,50 8,62 |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | Cl | Cl | 287-288º(acetonitrilo) | 48 | C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ S | Cal45,16 En.45,33 | 2,96 3,01 | 11,29 11,32 | 8,60 8,62 |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 324-326º(D.M.F.) | 90 | C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂ S | Cal50,21 En.50,43 | 5,44 5,62 | 17,57 17,69 | 13,39 13,63 |
| C ₆ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ | 297-299º(dioxano) | 94 | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S | Cal59,80 En.60,01 | 4,98 5,12 | 13,95 14,12 | 10,63 10,89 |
| p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | CH ₃ | CH ₃ | 292-294º(D.M.F./H ₂ O) | 76 | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ S | Cal60,95 En.61,12 | 5,40 5,61 | 13,33 13,56 | 10,16 10,31 |
| p-Cl-C ₆ H ₄ | CH ₃ | CH ₃ | 285-286º(D.M.F./H ₂ O) I 3 | 74 | C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S | Cal53,65 En.53,77 | 4,17 4,25 | 12,52 12,71 | 9,54 9,78 |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | CH ₃ | CH ₃ | 275-277º(acetonitrilo) | 45 | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ S | Cal58,01 En.57,98 | 5,14 5,27 | 12,69 12,82 | 9,67 9,61 |

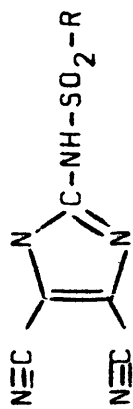


TABLA IX.- 2-SULFONILAMINO-4,5-DICIANOIMIDAZOLES (XLI)

| R | p. f. pC (recrist.) | Rto% | Form. emp. | Analysis (%) | | | | |
|---|--|------|--|--------------|-------|------|-------|-------|
| | | | | C | H | N | S | |
| CH ₃ | 295-297º (acetónitrilo) | 90 | C ₆ H ₅ N ₅ O ₂ S | Cal. | 34,12 | 2,37 | 33,18 | 15,17 |
| | | | | En. | 34,22 | 2,39 | 33,21 | 15,18 |
| C ₆ H ₅ | 232-233º (acetónitrilo) | 69 | C ₁₁ H ₇ N ₅ O ₂ S | Cal. | 48,35 | 2,56 | 25,64 | 11,72 |
| | | | | En. | 48,55 | 2,73 | 25,69 | 11,87 |
| p-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 270-271º (acetónitrilo) | 70 | C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₂ S | Cal. | 50,17 | 3,14 | 24,39 | 11,15 |
| | | | | En. | 50,32 | 3,17 | 24,59 | 11,31 |
| p-Cl-C ₆ H ₄ | 280-281º (acetónitrilo) | 85 | C ₁₁ H ₆ ClN ₅ O ₂ S | Cal. | 42,93 | 1,95 | 22,76 | 10,41 |
| | | | | En. | 43,11 | 2,07 | 22,91 | 10,67 |
| p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | 215-217º (acetónitrilo/ H ₂ O) | 75 | C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₃ S | Cal. | 47,52 | 2,97 | 23,10 | 10,56 |
| | | | | En. | 47,76 | 3,04 | 23,30 | 10,72 |

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Gallemkamp y no están corregidos.

Todos los tipos de cromatografía empleados se llevaron a cabo sobre gel de sílice. Las manchas se visualizaron con una lámpara de luz U.V. de 254 m μ .

Los microanálisis, espectros de I.R, U.V. y RMN, fueron realizados en el Departamento de Análisis del Centro Nacional de Química Orgánica.

Los espectros de I.R. fueron registrados en un aparato Perkin-Elmer 257, en película líquida entre cristales, o en pasta de nujol cuando se trataba de productos sólidos; los de absorción U.V. en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 350, y los de RMN en un espectrómetro Perkin-Elmer R-12, utilizando TMS como referencia interna.

Quiero aprovechar estas líneas para dar las gracias a todas aquellas personas que de una manera u otra han contribuido a la realización de este trabajo.

1.- SINTESIS DE CLORUROS DE SULFONILO

1.1.- SINTESIS DE CLORURO DE METANSULFONILO (39)

En un matraz de tres bocas provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo, termómetro y embudo de bromo, se ponen 152 gramos (1,5 moles), de ácido metansulfónico. El ácido se calienta a 95°C en baño de agua. A esta temperatura se añaden 238 gramos (2,0 moles) de cloruro de tionilo durante un periodo aproximado de cuatro horas. Terminada la adición la calefacción se mantiene durante tres horas más.

El producto se transfiere a un matraz de destilación y tras eliminación del exceso de cloruro de tionilo el residuo se destila a presión reducida, p.e. 64°-66°C/20mm.

Obtenido 122-143 gramos (71-83%), $n_D^{23} = 1,451$.

1.2.- SINTESIS DE CLORURO DE BENCENSULFONILO (40)

En un matraz de un litro de tres bocas, con embudo de llave, agitador magnético, termómetro y un tubo para salida

de gases, se ponen 700 gramos (400ml) de ácido clorosulfónico y se adicionan lentamente con agitación 156 gramos (176 ml) de benceno.

Se mantiene la temperatura entre 20°-25°C introduciendo el matraz en agua con hielo si es necesario. Una vez que la adición es completa (alrededor de dos horas y media), se agita la mezcla durante una hora más y a continuación se vierte todo sobre 1500 gramos de hielo picado.

A continuación se adicionan 200 ml de tetracloruro de carbono, se agita y se separa el aceite tan rápido como sea posible. Se extrae la capa acuosa con 100 ml de tetracloruro de carbono. Los extractos se lavan con una disolución diluida de carbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y seguidamente se destila a presión normal el disolvente y el residuo a presión reducida. P.e 118°-120°C/15mm.

Obtenido 268 gramos (77%).

1.3.- SINTESIS DE CLORURO DE p-TOLUENSULFONILO (41)

Una mezcla de 10 gramos (0,051 moles) de p-toluensulfonato sódico (secado a 140°C), 5 gramos (0,024 moles) de pentacloruro de fosforo y 10 ml (0,109 moles) de oxiclورو de fosforo, se someten a reflujo con agitación durante 1,5 horas a 160°C. Se elimina el exceso de oxiclورو y el resto

se lava con 400 ml de agua-hielo. Después de filtrar se lava con una pequeña cantidad de agua y se seca sobre pentóxido de fosforo. Obtenido 8,6 gramos (89%). P.f.= 67°-69°C.

1.4.- SINTESIS DE CLORURO DE p-CLOROBENCENSULFONILO (42)

60 gramos (0,52 moles) de ácido clorosulfónico, se enfrían a -15°C y se agitan mientras se añaden 20 gramos (0,18 moles) de clorobenceno gota a gota. La temperatura se mantiene entre -5° y -10°C y la agitación se continúa durante dos horas tras la adición completa.

Se deja estar 12 horas y se vierte sobre hielo picado. A continuación se añaden 200 ml de tetracloruro de carbono y se extrae. La capa orgánica se lava con disolución diluida de carbonato sódico y se seca con sulfato sódico anhidro. Eliminando el disolvente, el residuo se fracciona a presión reducida, p.e. 141°C/15 mm. El producto cristaliza por enfriamiento dando un sólido incoloro de p.f.= 51°-53°C.

Obtenido 22,8 gramos (60%).

1.5.- SINTESIS DE CLORURO DE p-NITROBENCENSULFONILO (44)

22 gramos (0,1 moles) de p-nitrobencensulfonato sódico bien seco y finamente dividido, se mezclan en un matraz con

20,8 gramos (0,11 moles) de pentacloruro de fosforo y la mezcla se calienta en un baño de agua durante media hora. El contenido del matraz se vierte con cuidado en un vaso de agua-hielo. Se filtra y el cloruro de p-nitrobencensulfonilo se lava bien con agua para eliminar el cloruro sódico. El sólido cristalino incoloro obtenido se seca a vacío y se re-cristaliza de eter sulfúrico. P.f.= 75^o-77^oC. Obtenido 17,6 gramos (80%).

1.6.- SINTESIS DE CLORURO DE p-METOXIBENCENSULFONILO (43)

40 gramos (0,37 moles) de anisol se disuelven en 150 ml de cloroformo y la solución se enfria en un baño de hielo y sal a -8^oC. Se añaden a través de un embudo 86,2 gramos (0,74 moles) de ácido clorosulfónico tan rápido como sea posible, procurando mantener la temperatura a 0^oC. La adición tiene lugar en 20 minutos. Se quita el baño de hielo y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente.

La solución se mezcla con hielo y esta se transfiere a un embudo separador con 200 ml de cloroformo. El extracto cloroformico, se lava con tres porciones de agua-hielo, se seca con sulfato sódico anhidro y se filtra.

Evaporando la solución cloroformica y fraccionando a presión reducida, p.e. 102^o-105^oC/0,2 mm, destila un liquido

amarillo el cual cristaliza por enfriamiento. Purificado por recristalización con hexano, se obtiene un sólido amarillo de p.f.= 40^o-42^oC. Obtenido 54,7 gramos (72%).

2.- SINTESIS DE SULFONAMIDAS

2.1.- SINTESIS DE METANSULFONAMIDA (45)

A una disolución de 36 gramos (0,31 moles) de cloruro de metansulfonilo en 200 ml de benceno, mantenida a una temperatura de 30^o-40^oC se le pasa corriente de amoniaco gas, seco, durante tres horas. El sólido blanco formado, que consiste en una mezcla de cloruro amónico y metansulfonamida, una vez filtrado, se lava bien con acetato de etilo caliente con objeto de disolver la metansulfonamida. La solución bencenica filtrada, junto con el acetato de etilo empleado para lavar el sólido, se evapora en rotavapor y el residuo sólido se recristaliza de etanol/benceno 1:1.

P.f.= 91^o-93^oC. Obtenido 23,1 gramos (81%).

2.2.- SINTESIS DE BENCENSULFONAMIDA (46)

En un vaso de dos litros provisto de agitación, se colocan 109 gramos (0,61 moles) de cloruro de bencensulfonilo

y se adicionan con cuidado 800 gramos de carbonato amónico finamente dividido. La mezcla se agita y calienta con una pequeña llama de mechero hasta que desaparezca el olor a cloruro de bencensulfonilo. La masa de producto que se endurece al enfriar, se extrae con agua caliente para quitar el exceso de carbonato amónico. P.f= 154^o-156^oC. Obtenido 75,3 gramos (80%).

2.3.- SINTESIS DE p-TOLUENSULFONAMIDA

En un vaso de dos litros se ponen 109 gramos (0,57 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo y se añaden 800 gramos de carbonato amónico finamente dividido. Se agita con espátula a la vez que se calienta con una pequeña llama de mechero hasta que desaparezca el olor a cloruro.

Se enfria y se extrae con agua caliente para quitar el exceso de carbonato amónico.

P.f.= 133^o-135^oC. Obtenido 77 gramos (80%).

2.4.- SINTESIS DE p-CLOROBENCENSULFONAMIDA

Amoniaco gas, seco, se pasa a través de una disolución de 109 gramos (0,51 moles) de cloruro de p-clorobencensulfonilo disueltos en 400 ml de benceno durante 3,5 horas a

40°-45°C y con agitación. El sólido resultante se filtra y lava con acetato de etilo caliente (3 porciones de 50 ml) para disolver la p-clorobencensulfonamida. A continuación los lavados de acetato de etilo y el filtrado de benceno se evaporan en rotavapor y el residuo sólido se recristaliza de etanol absoluto. P.f.= 146°-148°C. Obtenido 84 gramos (90%).

2.5.- SINTESIS DE p-NITROBENCENSULFONAMIDA (47)

A una disolución de 22,1 gramos (0,1 moles) de cloruro de p-nitrobencensulfonilo en 200 ml de benceno anhidro, se le pasa amoniaco gas, seco, durante cuatro horas a la temperatura de 20°-30°C. Una vez saturada la disolución, se filtra y el sólido obtenido se lava tres veces con acetato de etilo caliente. El filtrado junto con el de benceno se evapora en rotavapor y el sólido que resulta se recristaliza de etanol absoluto. P.f.= 175°-177°C. Obtenido 15,7 gramos (78%).

2.6.- SINTESIS DE p-METOXIBENCENSULFONAMIDA (48)

20,6 gramos (0,1 moles) de cloruro de p-metoxibencensulfonilo se disuelven en 250 ml de benceno y se saturan con amoniaco gas, seco, durante 3 a 4 horas a la temperatura de

30°-40°C.

Se filtra y el sólido que resulta se lava con cuatro porciones de 50 ml de acetato de etilo caliente para disolver la p-metoxibencensulfonamida. El filtrado de benceno junto con el de acetato de etilo se evaporan en rotavapor y el sólido resultante se recristaliza de etanol absoluto.

P.f= 114°-116°C. Obtenido 15 gramos (81%).

3.- SINTESIS DE N-SULFONILIMINO-DITIOCARBONATOS DE METILO

Los diversos derivados de N-sulfonilimino-ditiocarbonatos de metilo que se describen, han sido preparados según el procedimiento general que se describe a continuación.

METODO GENERAL (32)

0,2 moles de la sulfonamida correspondiente, disueltos en 150 ml de dimetilformamida se tratan bajo agitación vigorosa con 12 ml de NaOH 20M, obtenida por disolución de 32 gramos de NaOH en 40 ml de agua. Con ello se precipita la sal sódica de la sulfonamida. Después de la adición de 6,5 ml de sulfuro de carbono (0,11 moles), se produce un fuerte calentamiento y la mezcla de reacción se colorea de naranja. Unos minutos después se disuelve todo el precipitado y el

color se aclara un poco. Se añaden 6 ml más de NaOH 20M y 3,8 ml de sulfuro de carbono. Esta operación se repite otra vez al cabo de los 10 minutos.

La solución obtenida, se trata con agitación energética y enfriamiento con 57 gramos (0,40 moles) de ioduro de metilo. Tras la adición, se continúa durante dos horas la agitación y a continuación se vierte sobre dos litros de agua. El precipitado se filtra, se lava con agua y etanol y seguidamente se purifica por recristalización.

3.1.- N-METANSULFONILIMINO-DITIOCARBONATO DE METILO

P.f.= 88°-90°C (etanol). Obtenido 7,9 gramos (40%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1600 (C=N), 1305 (SO_2), 1135 (SO_2), 1050 (SO_2).

3.2.- N-BENCENSULFONILIMINO-DITIOCARBONATO DE METILO

P.f.= 112°-114°C (etanol). Obtenido 35,4 gramos (68%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1645(C=N), 1315 (SO_2), 1150 (SO_2), 1090 (SO_2).

3.3.- N-p-TOLUENSULFONILIMINO-DITIOCARBONATO DE METILO

P.f.= 107^o-109^oC (etanol). Obtenido 41 gramos (76%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1600 (C=N), 1310 (SO_2), 1150 (SO_2), 1090 (SO_2).

3.4.- N-p-CLOROBENCENSULFONILIMINO-DITIOCARBONATO DE METILO

P.f.= 91^o-93^oC (etanol). Obtenido 35 gramos (60%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1605 (C=N), 1325 (SO_2), 1160 (SO_2), 1100 (SO_2).

3.5.- N-p-NITROBENCENSULFONILIMINO-DITIOCARBONATO DE METILO

P.f.= 66^o-68^oC (etanol). Obtenido 36,6 gramos (62%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1605 (C=N), 1340 (SO_2), 1165(SO_2), 1095 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_3\text{O}_4$: C=35,42 H=3,50 N=9,35 S=31,12

Encontrado.....: C=35,26 H=3,26 N=9,24 S=31,34

3.6.- N-p-METOXIBENCENSULFONILIMINO-DITIOCARBONATO DE METILO

P.f.= 86°-88°C (etanol). Obtenido 36 gramos (72%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1640 (C=N), 1300 (SO_2), 1145 (SO_2), 1075 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_3$: C=41,34 H=4,51 N=4,97 S=33,12

Encontrado.....: C=41,17 H=4,46 N=4,87 S=32,97

4.- SINTESIS DE N-DICLOROMETILENSULFONAMIDAS

Los compuestos que se describen a continuación han sido preparados según el siguiente método general.

METODO GENERAL (30)

Una suspensión de 0,1 moles del N-sulfonilimino-ditio-carbonato de metilo correspondiente, en 200 ml de ácido acético glacial enfriada entre 8°-15°C se satura de cloro, procurando mantener esta temperatura. Una vez saturada, la reacción se mantiene durante una hora más a 10°C. Seguidamente el ácido acético se evapora en rotavapor y el residuo

se purifica por destilación a presión reducida. Operando así se han obtenido los siguientes compuestos:

4.1.- N-DICLOROMETILEN-METANSULFONAMIDA

P.e. 110°-112°C/0,1 mm. Se obtiene un líquido viscoso que cristaliza por enfriamiento. P.f.= 73°-75°C. Obtenido 14 gramos (83%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1605 (C=N), 1305 (SO_2), 1135 (SO_2), 1050 (SO_2).

4.2.- N-DICLOROMETILEN-BENCENSULFONAMIDA

P.e. 143°-146°C/0,1 mm. n_D^{20} 1,5715. Obtenido 19,6 gramos (84%).

I.R.(Líquido): cm^{-1} : 1645 (C=N), 1315 (SO_2), 1150 (SO_2), 1090 (SO_2).

4.3.- N-DICLOROMETILEN-p-TOLUENSULFONAMIDA

P.e. 107°-109°C/0,1 mm. Sólido cristalino incoloro, p.f.=84°-86°C. Obtenido 23,2 gramos (94%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1640 (C=N), 1315 (SO_2), 1145 (SO_2), 1090
(SO_2).

4.4.- N-DICLOROMETILEN-p-CLOROBENCENSULFONAMIDA

P.e. 115 $^{\circ}$ -116 $^{\circ}$ C/0,1 mm. Sólido cristalino incoloro. P.f.=69 $^{\circ}$ -
71 $^{\circ}$ C. Obtenido 24,5 gramos (90%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 1650 (C=N), 1330 (SO_2), 1150 (SO_2), 1095
(SO_2).

4.5.- N-DICLOROMETILEN-p-NITROBENCENSULFONAMIDA

P.e. 136 $^{\circ}$ -138 $^{\circ}$ C/0,1 mm. n_D^{21} =1,5346. Obtenido 24,2 gramos
(85%).

I.R.(Líquido) cm^{-1} : 1660 (C=N), 1315 (SO_2), 1155(SO_2), 1090
(SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C=29,67 H=1,41 N=9,89 S=11,30 Cl=25,0
Encontrado.....: C=29,92 H=1,62 N=10,1 S=11,33 Cl=25,1

4.6.- N-DICLOROMETILEN-p-METOXIBENCENSULFONAMIDA

P.e. 161°-163°C/0,1 mm. $n_D^{22} = 1,5207$. Obtenido 22,5 gramos
(85%).

I.R. (Líquido) cm^{-1} : 1650 (C=N), 1320 (SO_2), 1155 (SO_2), 1055
(SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$: C=35,81 H=2,61 N=5,22 S=11,94 Cl=26,48

Encontrado.....: C=36,02 H=2,84 N=5,31 S=12,05 Cl=26,64

5.- SINTESIS DE 1,2-DIHI-DRO-2-SULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXA-
ZIN-4-ONAS

5.1.- SINTESIS DE 1,2-DIHI-DRO-2-METILSULFONILAMINO-3,1,4H-
BENZOXAZIN-4-ONA

A una suspensión de 3,4 gramos (0,025 moles) de ácido antranílico en 200 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota 4,4 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-metansulfonamida disueltos en 70 ml de benceno anhidro. La adición se efectúa con agitación vigorosa y en frío. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 14 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=231°-233°C. Obtenido 5,4 gramos (90%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3210 (N-H), 1800 (C=O), 1655 (C=N),
1310 (SO_2), 1140 (SO_2), 1055 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C=44,99 H=3,36 N=11,60 S=13,30
Encontrado.....: C=45,12 H=3,37 N=11,71 S=13,43

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía

de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petróleo 1:1.

5.2.- SINTESIS DE 1,2-DIHI-DRO-2-BENCENSULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXAZIN-4-ONA

A una suspensión de 3,4 gramos (0,025 moles) de ácido antranil ico en 200 ml de benceno anhidro, se le  adan gota a gota 5,9 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-bencen-sulfonamida disueltos en 70 ml de benceno anhidro, con agi-tación vigorosa y en frio. A continuación la reacción se so-mete a reflujo por un periodo de 16 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido gris que resulta, se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=203 -205 C. Obtenido 6 gramos (80%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3240 (N-H), 1805 (C=O), 1645 (C=N),
1325 (SO_2), 1150 (SO_2), 1090 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C=55,63 H=3,33 N=9,26 S=10,58

Encontrado.....: C=55,41 H=3,15 N=9,24 S=10,24

El curso de la reacción, fué controlado por cromato-grafia de capa fina empleando como eluyente la mezcla ace-

tato de etilo/eter de petroleo 1:1.

5.3.- SINTESIS DE 1,2-DIHIDRO-2-p-TOLUENSULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXAZIN-4-ONA

A una suspensión de 3,4 gramos (0,025 moles) de ácido antranílico en 200 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota 6,3 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-toluen-sulfonamida disueltos en 100 ml de benceno anhidro (hubo necesidad de añadir más benceno, debido a la baja solubilidad del producto). La adición se realiza con agitación vigorosa y en frío. Terminada la adición se calienta a reflujo durante 20 horas, se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de acetonitrilo. P.f.= 217^o-219^oC. Obtenido 6,5 gramos (75%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3250 (N-H), 1805 (C=O), 1640 (C=N),
1315 (SO₂), 1150 (SO₂), 1085 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para C₁₅H₁₂N₂O₄S: C=56,90 H=3,83 N=8,86 S=10,24
Encontrado.....: C=56,75 H=3,62 N=8,81 S=10,16

El curso de la reacción, fué controlado por cromato-

grafia de capa fina, eluyendo con la mezcla metanol/cloroforno 1:1.

5.4.- SINTESIS DE 1,2-DIHIDRO-2-p-CLOROFENILSULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXAZIN-4-ONA

A una suspensión de 3,4 gramos (0,025 moles) de ácido antranílico en 200 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota y con agitación vigorosa 6,8 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-clorofenilsulfonamida disueltos en 120 ml de benceno anhidro (fué necesario añadir más benceno debido a la baja solubilidad del producto). La adición se realiza en frío y una vez terminada se calienta a reflujo durante 15 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=213^o-215^oC. Obtenido 6,7 gramos (80%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3195 (N-H), 1800 (C=O), 1645 (C=N),
1330 (SO_2), 1150 (SO_2), 1090 (SO_2).

Análisis(%) para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

Calculado.....: C=49,95 H=2,70 N=8,32 S=10,10 Cl=10,50

Encontrado.....: C=50,18 H=2,67 N=8,16 S= 9,95 Cl=10,21

La reacción fué controlada por cromatografía de capa

fina , empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/ eter de petróleo 1:1.

5.5.- REACCION DE ACIDO ANTRANILICO CON N-DICLOROMETILEN-p-NITROBENCENSULFONAMIDA: SINTESIS DE ACIDO 2-(ω-p-NITROFENIL-SULFONILUREIDO)-BENZOICO

A una suspensión de 3,4 gramos (0,025 moles) de ácido antranílico en 200 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota 7,1 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-nitrofenilsulfonamida disueltos en 70 ml de benceno anhidro. La adición se realiza en frío y con agitación vigorosa. Terminada la adición se calienta a reflujo por un periodo de 21 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de metanol. P.f.= 187^o-189^oC. Obtenido 4,1 gramos (45%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3440 (N-H), 3320 (N-H), 2720 (COOH),
2615 (COOH), 1660 (C=O), 1315 (SO₂),
1155 (SO₂), 1090 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para C₁₄H₁₁N₃O₇S: C=46,03 H=3,01 N=11,51 S=8,77

Encontrado.....: C=46,02 H=3,23 N=11,60 S=9,02

El curso de la reacción, fué seguido por cromatografía de capa fina, eluyendo con la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

El producto obtenido en esta reacción no es la correspondiente 1,2-dihidro-2-p-nitrofenilsulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona, sino el ácido 2-(w-p-nitrofenilsulfonilureido)-benzoico. A pesar de los diversos intentos realizados variando las condiciones de reacción, en ningún caso fué posible obtener la correspondiente benzoxazinona, como se demuestra por su análisis elemental y datos espectroscópicos.

5.6.- SINTESIS DE 1,2-DIHIDRO-2-p-METOXIFENILSULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXAZIN-4-ONA

A una suspensión de 3,4 gramos (0,025 moles) de ácido antranílico en 200 ml de benceno anhidro, se añade gota a gota y con agitación vigorosa 6,7 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-metoxifenilsulfonamida disueltos en 70 ml de benceno anhidro. La adición se realiza en frío. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=208º-210ºC. Obtenido 6,2 gramos (75%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3250 (N-H), 1805 (C=O), 1640 (C=N),
 1320 (SO_2), 1150 (SO_2), 1100 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C=54,22 H=3,61 N=8,43 S=9,64

Encontrado.....: C=54,26 H=3,72 N=8,51 S=9,93

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

5.7.- REACCION DE ACIDO 2-AMINO-5-NITROBENZOICO CON N-DICLOROMETILEN-p-TOLUENSULFONAMIDA: SINTESIS DE ACIDO 2-(ω -p-TOLUENSULFONILUREIDO)-5-NITROBENZOICO

A una suspensión de 4,57 gramos (0,025 moles) de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico en 150 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota 6,3 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-toluensulfonamida disueltos en 100 ml de benceno anhidro. La adición se efectúa en frío y con agitación vigorosa. Una vez terminada la adición la reacción se calienta a reflujo por un periodo de 15 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante, así como el residuo que resulta de evaporar el benceno en rotavapor se recristaliza de nitro-

metano. El producto es soluble parcialmente en benceno caliente. P.f.= 258°-260°C. Obtenido 3,7 gramos (40%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3420 (N-H), 3310 (N-H), 2750 (COOH),
2610 (COOH), 1650 (C=O), 1280 (SO₂),
1150 (SO₂), 1080 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para C₁₅H₁₃N₃O₇S: C=47,49 H=3,43 N=11,09 S=8,47

Encontrado.....: C=47,42 H=3,37 N=11,06 S=8,15

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

El compuesto obtenido bajo estas condiciones de reacción en benceno es el producto abierto, es decir, el ácido 2-(ω -p-toluensulfonilureido)-5-nitrobenzoico, tal como se demuestra por su análisis elemental y datos espectroscópicos.

5.8.- SINTESIS DE 1,2-DIHIDRO-2-p-TOLUENSULFONILAMINO-3,1,4H-6-NITROBENZOXAZIN-4-ONA

A una suspensión de 2,4 gramos (0,0125 moles) de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico en 75 ml de tolueno anhidro,

se añade gota a gota 3,2 gramos (0,0125 moles) de N-diclorometilen-p-toluensulfonamida disueltos en 50 ml de tolueno anhidro. La adición se realiza en frío y con agitación vigorosa. A continuación la reacción se calienta a reflujo durante 23 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=224°-226°C. Obtenido 1,8 gramos (42%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3200 (N-H), 1800 (C=O), 1670 (C=N),
1250 (SO_2), 1150 (SO_2), 1070 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C=49,86 H=3,08 N=11,63 S=8,86
Encontrado.....: C=50,02 H=3,10 N=11,68 S=9,03

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

5.9.- REACCION DE ACIDO 2-AMINO-3,5-DICLOROBENZOICO CON N-DICLOROMETILEN-p-CLOROFENILSULFONAMIDA: SINTESIS DE 1,2-DIHI-DRO-2-p-CLOROFENILSULFONILAMINO-3,1,4H-6,8-DICLOROBENZOXAZIN-4-ONA

A una suspensión de 5,1 gramos (0,025 moles) de ácido

2-amino-3,5-diclorobenzoico en 100 ml de tolueno anhidro, se añade en frio gota a gota y con agitación vigorosa 6,8 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-clorofenilsulfonamida disueltos en 100 ml de tolueno anhidro. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo por espacio de 15 horas. El reflujo produce la disolución total de la masa de reacción en el tolueno. A continuación se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante, así como el que se obtiene al evaporar el tolueno en rotavapor, se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=218°-220°C. Obtenido 6,5 gramos (65%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3250 (N-H), 1805 (C=O), 1640 (C=N),
1325 (SO_2), 1155 (SO_2), 1080 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C=41,43 H=1,75 N=6,90 S=7,80 Cl=26,7
Encontrado.....: C=41,48 H=1,85 N=6,97 S=7,88 Cl=26,7

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina, empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

6.- REACCIONES DE 1,2-DIHI-DRO-2-SULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXA-ZIN-4-ONAS CON AMINAS AROMATICAS Y ALIFATICAS

Se han realizado una serie de reacciones de cada uno de los derivados con anilina, 2-dietilamino-etilamina y 3-etoxi-propil-amina. En todos los casos en que ha sido posible llegar a un producto de síntesis lo que siempre se obtiene es el producto abierto. A continuación, se detallan cada una de las reacciones y las condiciones para cada caso (disolvente utilizado, temperaturas y tiempos de reacción).

6.1.- REACCIONES DE 1,2-DIHI-DRO-2-SULFONILAMINO-3,1,4H-BEN-ZOXAZIN-4-ONAS CON ANILINA: SINTESIS DE N-FENILAMIDAS DEL ACIDO 2-(ω -SULFONILUREIDO)-BENZOICO

En estas reacciones, se obtienen los cuatro productos de síntesis abiertos, tal como se demuestra por su análisis elemental y datos espectroscópicos.

6.1.1.- N-FENILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -METANSULFONILUREIDO)-BENZOICO

A una suspensión de 1,2 gramos (0,005 moles) de

1,2-dihidro-2-metilsulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación 0,93 gramos (0,01 moles) de anilina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Al matraz de reacción, se adapta un separador de agua y un tubo de cloruro cálcico. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta lentamente a reflujo durante un periodo de 16 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido blanco que resulta se recristaliza de nitrometano. P.f.=205^o-206^oC. Obtenido 0,9 gramos (60%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3200 (N-H), 1700 (C=O),
1345 (SO_2), 1160 (SO_2), 1055 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C=54,05 H=4,53 N=12,65 S=9,63

Encontrado.....: C=54,12 H=4,56 N=12,94 S=9,51

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

6.1.2.- N-FENILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -FENILSULFONILUREIDO)-
BENZOICO

A una suspensión de 1,6 gramos (0,005 moles) de

1,2-dihidro-2-fenilsulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación 0,93 gramos (0,01 moles) de anilina disueltos en 25 ml de benceno anhidro. A continuación se tiene 6 horas a temperatura ambiente pasando una corriente de nitrogeno. Terminada esta operación, la mezcla de reacción se calienta durante 15 horas a 50°C. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se recristaliza de nitrometano. P.f.=188°-190°C. Obtenido 1 gramo (55%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3100 (N-H), 1700 (C=O),
1305 (SO_2), 1165 (SO_2), 1095 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C=60,80 H=4,30 N=10,60 S=8,10

Encontrado.....: C=61,02 H=4,42 N=10,72 S=8,36

La reacción fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

6.1.3.- N-FENILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -p-TOLUENSULFONILUREIDO)-
BENZOICO

A una suspensión de 1,64 gramos (0,005 moles) de 1,2-dihidro-2-p-toluensulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4ona en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frío y con agitación 0,93 gramos (0,01 moles) de anilina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Terminada la adición, la reacción se calienta a reflujo de 12-15 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido blanco resultante se recristaliza de nitrometano. P.f.=195 $^{\circ}$ -197 $^{\circ}$ C. Obtenido 1,3 gramos (65%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3310 (N-H), 3120 (N-H), 1675 (C=O),
1325 (SO_2), 1150 (SO_2), 1085 (SO_2).

Análisis($\%$)

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C=61,69 H=4,65 N=10,25 S=7,84

Encontrado.....: C=61,62 H=4,84 N=10,26 S=7,84

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petróleo 1:1.

6.1.4.- N-FENILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -p-CLOROFENILSULFONIL-
UREIDO)-BENZOICO

A una suspensión de 1,7 gramos (0,005 moles) de 1,2-dihidro-2-p-clorofenilsulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona en 100 ml de benceno anhidro, se añaden en frio, gota a gota y con agitación 0,93 gramos (0,01 moles) de anilina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Terminada la adición la reacción se calienta lentamente a reflujo durante 15 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de cloroformo. P.f.=166^o-167^oC. Obtenido 0,8 gramos (40%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3100 (N-H), 1700 (C=O),
1340 (SO_2), 1165 (SO_2), 1095 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{ClO}_4\text{S}$: C=55,88 H=3,72 N=9,77 S=7,45 Cl=8,26
Encontrado.....: C=56,01 H=3,87 N=9,89 S=7,52 Cl=8,49

La reacción, fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

6.2.- REACCIONES DE 1,2-DIHIDRO-2-SULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXAZIN-4-ONAS CON 2-DIETILAMINO-ETILAMINA: SINTESIS DE N-DIETILAMINO-ETILAMIDAS DEL ACIDO 2-(ω -SULFONILUREIDO)-BENZOICO

En estas reacciones, a excepción del derivado en que $R_1=CH_3$, se obtienen los correspondientes productos de síntesis abiertos tal como se demuestra por sus análisis elementales y datos espectroscópicos. En el caso del derivado apuntado más arriba, a pesar de varios intentos de síntesis, los resultados han sido negativos, pudiéndose decir que a lo que se llega es a un aceite, que tras varias pruebas de recristalización revierte a un sólido higroscópico, que al contacto con el ambiente se vuelve aceite, el cual es prácticamente imposible de analizar.

6.2.1.- N-DIETILAMINO-ETILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -FENILSULFONILUREIDO)-BENZOICO

A una suspensión de 1,6 gramos (0,005 moles) de 1,2-dihidro-2-fenilsulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frío y con agitación 0,6 gramos (0,005 moles) de 2-dietilamino-etilamina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Terminada la adición

la reacción se calienta lentamente a reflujo por espacio de 17 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de nitrometano. P.f.=169°-171°C. Obtenido 1,5 gramos (75%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3210 (N-H), 3050 (N-H), 1720 (C=O),
1325 (SO_2), 1130 (SO_2), 1090 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C=57,45 H=6,27 N=13,47 S=7,65

Encontrado.....: C=57,64 H=6,38 N=13,33 S=7,90

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

6.2.2.- N-DIETILAMINO-ETILAMIDA DEL ACIDO 2-(*o*-p-TOLUENSULFONILUREIDO)-BENZOICO

A una suspensión de 1,64 gramos (0,005 moles) de 1,2-dihidro-2-p-toluensulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frío y con agitación 0,6 gramos (0,005 moles) de 2-dietilamino-etilamina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. A continuación

la mezcla de reacción se calienta a reflujo por espacio de 15 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se recristaliza de metanol. P.f.=113°-115°C. Obtenido 1,8 gramos (85%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3250 (N-H), 3050 (N-H), 1660 (C=O),
1325 (SO_2), 1135 (SO_2), 1090 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C=58,13 H=6,37 N=12,90 S=7,40

Encontrado.....: C=57,98 H=6,47 N=12,86 S=7,21

La reacción fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

6.2.3.- N-DIETILAMINO-ETILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -p-CLOROFENIL-SULFONILUREIDO)-BENZOICO

A una suspensión de 1,7 gramos (0,005 moles) de 1,2-dihidro-2-p-clorofenilsulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona en 100 ml de benceno anhidro, se añaden en frio, gota a gota y con agitación 0,6 gramos (0,005 moles) de 2-dietilamino-etilamina disueltos en 50 ml de benceno anhidro.Terminada

la adición la reacción se calienta a reflujo por espacio de 14 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de metanol. P.f.=103°-105°C. Obtenido 1,6 gramos (72%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3210 (N-H), 3060 (N-H), 1685 (C=O),
1320 (SO_2), 1130 (SO_2), 1090 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C=52,50 H=5,50 N=12,31 S=7,07 Cl=7,80
Encontrado.....: C=52,61 H=5,67 N=12,07 S=6,82 Cl=7,94

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

6.3.- REACCIONES DE 1,2-DIHI-DRO-2-SULFONILAMINO-3,1,4H-BEN-ZOXAZIN-4-ONAS CON 3-ETOXIPROPILAMINA

Los productos obtenidos en la reacción entre las diversas 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-onas con 3-etoxipropilamina no han podido ser identificados en ningún caso pues son de una higroscopicidad altísima.

Así para $R_1 = \text{CH}_3$, se obtiene al evaporar el disolvente en rotavapor un aceite que se recristaliza de acetonitrilo, dando un sólido higroscópico.

Para $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, se obtiene un aceite que recristalizado de isopropanol, también da un sólido higroscópico.

En el caso de $R_1 = p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, se obtiene un sólido de aspecto aceitoso, el cual se recristaliza de nitrometano, pero cuando se trata de filtrar, al contacto con el ambiente se transforma todo en aceite.

Y por último en el caso de que $R_1 = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, se obtiene un sólido higroscópico, que tras varias pruebas de recristalización, se purifica en acetato de etilo/eter de petróleo y el precipitado que se obtiene, al tratar de filtrarlo, revierte a un aceite viscoso irre cristalizabie de nuevo otra vez.

6.4.- REACCION DE 1,2-DIHI-DRO-2-SULFONILAMINO-3,1,4H-BENZOXA-
ZIN-4-ONAS CON AMONIACO: SINTESIS DE LA N-AMIDA DEL ACIDO
2-(ω-p-CLOROFENILSULFONILUREIDO)-BENZOICO

A una suspensión de 1,7 gramos (0,005 moles) de 1,2-dihidro-2-p-clorofenilsulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-ona en 100 ml de benceno anhidro, a temperatura ambiente, se le pasa una corriente de amoniaco gas, seco, durante tres horas. Conforme borbotea el amoniaco el sólido inicial va disolviéndose, observándose la aparición de un nuevo sólido. La reacción fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1. Al cabo de tres horas se suspende el paso de amoniaco, filtrándose el sólido resultante. Este sólido se purifica por recristalización con nitrometano, obteniéndose un producto de p.f.=138°-139°C, caracterizado como la N-amida del ácido 2-(ω-p-clorofenilsulfonilureido)-benzoico.

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3260-3220 (NH_2), 3100 (N-H), 1640 (C=O),
 1340 (SO_2), 1160 (SO_2), 1090 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: C=47,52 H=3,36 N=11,88 S=9,19

Encontrado.....: C=47,32 H=3,29 N=11,91 S=9,22

7.- REACCIONES DE o-AMINO-BENZAMIDAS CON N-DICLOROMETILEN-SULFONAMIDAS

Se han realizado diversas reacciones con o-amino-benzamida y con o-amino-benzanilida tal como a continuación se describen. Previamente se describe la síntesis de la o-amino-benzanilida.

7.1.- SINTESIS DE o-AMINO-BENZANILIDA (36)

En un matraz de tres bocas de un litro, se ponen 4,8 gramos (0,2 moles) de magnesio en 100 ml de eter anhidro. A continuación se añaden 31,2 gramos (0,2 moles) de ioduro de etilo gota a gota. Para comenzar la reacción se añaden 2 o tres ml de ioduro de etilo y 1 o 2 cristales de iodo. Una vez que se ha formado el magnesiano, se añaden 9,3 gramos (0,1 moles) de anilina y la reacción se mantiene a reflujo durante media hora. A continuación, la mezcla se trata con 7,6 gramos (0,05 moles) de antranilato de metilo en 50 ml de eter anhidro y se mantiene a reflujo durante media hora. Una vez fria la mezcla se trata con cloruro amoníco (25 gramos/100 ml de agua) y el producto se separa en la capa etérea. Se extrae la capa orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra, se evapora el eter en rotavapor y finalmente

el residuo que queda se recristaliza de etanol.

P.f.=130°-132°C. Obtenido 9,3 gramos (93%).

7.2.- REACCION DE o-AMINO-BENZAMIDA CON N-DICLOROMETILEN-SULFONAMIDA

De esta reacción, se han realizado cuatro pruebas variando las condiciones de temperatura y tiempo de reacción tal como a continuación se detalla:

PRUEBA NUMERO UNO

A una suspensión de 1,36 gramos (0,01 moles) de o-amino-benzamida en 50 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota y con agitación 2,4 gramos (0,01 moles) de N-diclorometilen-bencensulfonamida disueltos en 50 ml de benceno anhidro. A continuación, la mezcla de reacción se tiene agitando en frío durante un periodo de 5 horas. Seguidamente se filtra y el sólido blanco cristalino que resulta se recristaliza de acetonitrilo/agua 1:1. P.f.=164°-166°C. Obtenido 1 gramo (33%). Este producto fué identificado como el 2-(ω -bencensulfonilureido)-benzonitrilo.

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3295 (N-H), 3220 (N-H), 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$),
1660 (C=O), 1350 (SO_2), 1160 (SO_2), 1095(SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_3S$: C=55,81 H=3,65 N=13,96 S=10,63

Encontrado.....: C=56,03 H=3,62 N=14,01 S=10,98

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 2:1. Los productos fueron disueltos en etanol y se realizó placa cada hora.

PRUEBA NUMERO DOS

Es la misma reacción que la anterior, pero el tiempo de reacción ha sido 6 horas a 50°C. Controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyentes acetato de etilo/cloroformo 2:1 y acetato de etilo/eter de petroleo 2:1. Se obtiene el mismo compuesto que en la prueba número uno pero con más rendimiento (1,5 gramos, 50%). Su análisis elemental y datos espectroscópicos coinciden con el compuesto de la prueba número uno: p.f.=163º-165ºC. Recristalizado de acetonitrilo/agua 1:1.

PRUEBA NUMERO TRES

A una suspensión de 1,36 gramos (0,01 moles) de

o-amino-benzamida en 50 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota y con agitación 2,4 gramos (0,01 moles) de N-diclorometilen-bencensulfonamida disueltos en 50 ml de benceno anhidro. A continuación la reacción se calienta por un periodo de 10 horas a la temperatura de 50°C. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se recristaliza de etanol/agua. Se filtra y el sólido que se obtiene, por datos espectroscópicos resulta ser el producto de partida. Este sólido recristaliza de nuevo en etanol. De las aguas madres del filtrado, tras evaporar el disolvente, se obtiene un residuo que recristaliza de acetonitrilo/agua 1:1. P.f.=163°-165°C. Por datos espectroscópicos y análisis elemental se demuestra que es el producto de reducción, de reacción con la N-diclorometilen-bencensulfonamida, es decir, el mismo que en las pruebas uno y dos. Obtenido 1,4 gramos (45%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3295 (N-H), 3220 (N-H), 2215 (C≡N), 1660(C=O),
1350 (SO₂), 1155 (SO₂), 1095 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para C₁₄H₁₁N₃O₃S: C=55,81 H=3,65 N=13,96 S=10,63

Encontrado.....: C=55,73 H=3,72 N=13,81 S=10,41

El curso de la reacción, fué controlado por cromato-

grafia de capa fina eluyendo simultáneamente (a razón de una placa por hora), empleando como eluyentes las mezclas acetato de etilo/cloroformo 2:1, acetato de etilo/eter de petróleo 2:1 y metanol/cloroformo 1:1.

PRUEBA NUMERO CUATRO

A una suspensión de 1,36 gramos (0,01 moles) de o-amino-benzamida en 50 ml de benceno anhidro, se añaden en frio, gota a gota y con agitación 2,4 gramos (0,01 moles) de N-diclorometilen-bencensulfonamida disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Una vez añadido el iminofosgeno se añaden 2,02 gramos (0,02 moles) de trietilamina. A continuación la reacción se calienta por un periodo de 10 horas a 50°C. Se deja enfriar y se filtra. El sólido que resulta se comprueba que es el clorhidrato de la trietilamina (P.f.=252°-254°C).

Del filtrado, tras evaporar el benceno en rotavapor resulta un residuo sólido, que recristaliza de acetonitrilo/agua 1:1. P.f.=163°-164°C. Obtenido 2,5 gramos (83%). Realizada la prueba de azufre dió positiva, mientras que la prueba de halogenos dió negativa.

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3295 (N-H), 3220 (N-H), 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1660 (C=O),
1350 (SO_2), 1155 (SO_2), 1095 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_3S$: C=55,81 H=3,65 N=13,96 S=10,63

Encontrado.....: C=55,85 H=3,74 N=13,84 S=10,87

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina, con los productos disueltos en etanol y eluyendo con las mezclas acetato de etilo/cloroformo 2:1 y metanol/cloroformo 1:1.

7.3.- REACCION DE o-AMINO-BENZANILIDA CON N-DICLOROMETILEN-BENCENSULFONAMIDA

De esta reacción se han realizado cuatro pruebas tal como a continuación se detallan. En todos los casos se llega a la síntesis del producto abierto, es decir: la N-fenilamida del ácido 2-(ω -fenilsulfonilureido)-benzoico.

PRUEBA NUMERO UNO

A una suspensión de 2,12 gramos (0,01 moles) de o-amino-benzanilida en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frío y con agitación 2,4 gramos (0,01 moles) de N-diclorometilen-bencensulfonamida disueltos en 100 ml de benceno anhidro. A continuación la mezcla de reacción se

calienta a 50°C durante 5 horas. Se deja enfriar, y el sólido formado se filtra. Recristalizado de acetonitrilo dió un producto de p.f.=185°-188°C. El I.R. de este compuesto, presenta bandas correspondientes al producto abierto pero muy impuro. Se recristalizó de nuevo de acetonitrilo dando un p.f.=187°-189°C. El I.R. de esta nueva recristalización es ya más puro y fué identificado como la N-fenilamida del ácido 2-(ω -fenilsulfonilureido)-benzoico.

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3100 (N-H), 1700 (C=O),
1305 (SO_2), 1170 (SO_2), 1095 (SO_2).

Analisis($\%$)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C=60,80 H=4,31 N=10,60 S=8,10
Encontrado.....: C=61,05 H=4,27 N=10,72 S=8,30

La reacción fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyentes las mezclas acetato de etilo, y acetato de etilo/eter de petroleo 2:1.

PRUEBA NUMERO DOS

Se ha vuelto a repetir la reacción en las mismas condiciones, pero se ha tenido 2 horas a reflujo. las placas

de cromatografía son practicamente iguales a las de la prueba número uno. La reacción sigue el curso normal de la anterior. Se realizaron pruebas de recristalización en acetonitrilo y acetonitrilo/agua. P.f.=184^o-188^oC. El I.R. es muy impuro y como en el caso anterior presenta bandas del producto abierto, con impurezas del producto de partida. Se recristalizó una muestra de nitrometano. P.f.=188^o-189^oC. El I.R. es ya más puro y coincide con el de la prueba número uno, es decir se trata de la N-fenilamida del ácido 2-(ω -fenilsulfonilureido)-benzoico.

PRUEBA NUMERO TRES

A una suspensión de 1,06 gramos (0,005 moles) de o-amino-benzanilida en 50 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota y con agitación 1,3 gramos (0,006 moles) de N-diclorometilen-bencensulfonamida disueltos en 50 ml de benceno anhidro. A continuación la reacción se tiene agitando en frio durante 15 horas. En la cromatografía (realizada cada hora), ya solo se observan dos manchas: producto de partida y producto de reacción. Se filtra y el sólido que resulta se recristaliza bastante bien de nitrometano, pero ocurre que el producto de partida tambien lo hace parcialmente, lo cual implica impurezas del producto de partida. P.f.=186^o-190^oC.

Sin embargo, si la recristalización se realiza en acetonitrilo, se resuelve este problema ya que este disolvente disuelve al producto de partida en frío y no al producto de reacción. Recristalizado de acetonitrilo. P.f.=187°-189°C. Obtenido 1 gramo (58%), de un producto análogo al obtenido anteriormente.

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3100 (N-H), 1700 (C=O),
1305 (SO_2), 1170 (SO_2), 1095 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C=60,80 H=4,31 N=10,66 S=8,10
Encontrado.....: C=61,02 H=4,25 N=10,67 S=8,15

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyentes las mezclas acetato de etilo, acetato de etilo/eter de petroleo 1:1 y metanol/cloroformo 1:1.

PRUEBA NUMERO CUATRO

Se ha realizado la reacción en las mismas condiciones pero en eter sulfúrico anhidro, en frío y durante 10 horas. Se observa al echar unas gotas del iminofosgeno que se forma

un precipitado de producto de reacción. La cromatografía de capa fina se ha realizado en acetato de etilo con los productos disueltos en metanol. El producto que se obtiene es semejante al de la prueba número tres. Se recristaliza de acetonitrilo y su P.f.=188^o-189^oC, de igual forma que el I.R. son semejantes a los del resto de las pruebas anteriores, es decir al correspondiente producto abierto. Obtenido 1,5 gramos (76%).

7.4.- REACCION DE o-AMINO-BENZANILIDA CON N-DICLOROMETILEN-p-TOLUENSULFONAMIDA

A una suspensión de 2,12 gramos (0,01 moles) de o-amino-benzanilida en 100 ml de benceno anhidro, se añade gota a gota, en frío y con agitación 2,5 gramos (0,01 moles) de N-diclorometilen-p-toluensulfonamida disueltos en 100 ml de benceno anhidro. Seguidamente la mezcla se calienta a 50^oC durante 7 horas. Una vez fría la reacción, el sólido formado es filtrado y recristalizado de nitrometano. P.f.=194^o-196^oC. Se obtuvieron 2,8 gramos (70%) de la N-fenilamida del ácido 2-(ω -p-toluensulfonilureido)-benzoico.

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3310 (N-H), 3120 (N-H), 1675 (C=O),
1325 (SO₂), 1150 (SO₂), 1085 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_4S$: C=61,69 H=4,65 N=10,25 S=7,84

Encontrado.....: C=61,58 H=4,80 N=10,20 S=7,82

7.5.- REACCION DE o-AMINO-BENZANILIDA CON N-DICLOROMETILEN-
p-CLOROFENILSULFONAMIDA

A una suspensión de 1,06 gramos (0,005 moles) de o-amino-benzanilida en 70 ml de benceno anhidro, se agrega gota a gota, en frio y con agitación 1,5 gramos (0,005 moles) de N-diclorometilen-p-clorofenilsulfonamida disueltos en 50 ml de benceno anhidro. A continuación la mezcla se calienta durante tres horas a 50°C. Una vez fria la reacción, el sólido formado se filtra y se recristaliza de nitrometano. Se obtienen así 1 gramo (50%) de un producto de p.f.=166°-168°C, identificado como la N-fenilamida del ácido 2-(ω -p-clorosulfonil-ureido)-benzoico.

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3100 (N-H), 1700 (C=O),
1340 (SO_2), 1165 (SO_2), 1095 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_{20}H_{16}ClN_3O_4S$: C=55,87 H=3,72 N=9,77 S=7,45

Encontrado.....: C=55,92 H=3,65 N=9,71 S=7,39

8.- PRUEBAS EFECTUADAS PARA LLEVAR A CABO LA CICLACION DE LAS N-ALQUIL(ARIL)AMIDAS DE LOS ACIDOS 2-(ω -SULFONILUREIDOS)-BENZOICOS

En este apartado resumimos brevemente algunos de los numerosos experimentos realizados con el ánimo de conseguir la ciclación de las N-alkil(aril)amidas de los ácidos 2-(ω -sulfonilureidos)-benzoicos para dar las 2-sulfonilamino-4-quinazolonas.

8.1.- REACCION DE LA N-FENILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -METANSULFONILUREIDO)-BENZOICO CON PENTOXIDO DE FOSFORO-OXICLORURO DE FOSFORO

A una suspensión de 2 gramos de la amida en 50 ml de xileno anhidro se adicionan 20 gramos de P_2O_5 y 20 ml oxiclорuro de fosforo. La mezcla se calienta 6 horas a reflujo al cabo de las cuales y una vez fría se vierte sobre agua-hielo. La solución acuosa una vez separada la fase del xileno, se hace básica por adición de NaOH 20% y a continuación se extrae con benceno, y posteriormente con eter. Secados ambos extractos y evaporados los disolventes queda un residuo de 0,5 gramos cuya cromatografía en capa fina con acetato de etilo/eter de petroleo 1:1 da una serie de manchas

imposibles de separar e identificar. Empleando otros eluyentes (cloroformo/metanol 1:1), tampoco se pudo conseguir una mejor separación de las manchas. En consecuencia no se pudo identificar ningún producto de reacción.

8.2.- REACCION DE LA N-FENILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -FENILSULFONILUREIDO)-BENZOICO CON ACIDO POLIFOSFORICO

La reacción se llevó a cabo por calefacción a 100°C durante 5 horas de una mezcla de la amida (2 gramos) y 30 gramos de ácido polifosfórico. Posteriormente la reacción se trató como en el caso anterior (8.1), llegandose a un residuo negro (0,3 gramos) totalmente imposible de caracterizar.

8.3.- REACCION DE LA N-FENILAMIDA DEL ACIDO 2-(ω -FENILSULFONILUREIDO)-BENZOICO CON LA MEZCLA ACIDO METANSULFONICO-PENTOXIDO DE FOSFORO 10:1

Para esta reacción fué necesario en primer lugar preparar la mezcla ácido metansulfónico-pentóxido de fosforo 10:1 cuya realización es la siguiente (35):

En un matraz de 500 ml de tres bocas, provisto de agitador magnético eficiente y un tubo de cloruro cálcico, se ponen 360 gramos de ácido metansulfónico. A continuación

se añade en una porción 36 gramos de pentóxido de fosforo, el cual se disuelve al cabo de dos o tres horas. Este reactivo se conserva bien durante varios meses.

La reacción de ciclación se llevó a cabo por calefacción a 50°C durante 12 horas de una mezcla de 1 gramo de la amida y 100 gramos de la mezcla ácido metansulfónico-pentóxido de fosforo 10:1. Al cabo de las 12 horas se agregan 500 ml de agua para destruir el exceso de reactivo. La solución resultante se extrae repetidas veces con cloroformo, seguidamente la solución acuosa residual se hace alcalina con NaOH 20% y se extrae nuevamente con cloroformo primeramente y luego con eter.

Del extracto clorofórmico de la fracción ácida no se obtiene ningún residuo orgánico. De los extractos básicos unicamente se aislaron 0,22 gramos de un producto aceitoso e higroscópico en forma de gotas, las cuales no pudimos identificar.

Obviamente realizamos muchisimas más experiencias variando tiempos de reacción y temperaturas, sin embargo, en ningún caso pudimos llegar a algún producto identificable.

9.- SINTESIS DE 6,7-DIHI-DRO-6-SULFONILAMINO-4-OXO-1-FENIL-PIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINAS

9.1.1.- SINTESIS DE ETOXIMETILEN-CIANACETATO DE ETILO (49)

19,4 gramos (0,17 moles) de cianacetato de etilo, 34,7 gramos (0,34 moles) de anhídrido acético, y 24,7 gramos (0,16 moles) de ortoformiato de etilo se mantienen a reflujo durante 5 horas agitando vigorosamente de vez en cuando.

A continuación, se destila la mezcla, primero a presión atmosférica recogiendo un líquido incoloro desde 80°-115°C y después a 20mm. se recoge la fracción que destila entre 170°-173°C. Se obtienen así 19 gramos (67%) de un sólido amarillo de p.f.=50°-52°C.

9.1.2.- SINTESIS DE 1-FENIL-4-CARBETOXI-5-AMINOPIRAZOL (50)

132 gramos (0,77 moles) de etoximetilen-cianacetato de etilo, disueltos en 8 litros de etanol absoluto se tratan con 83,3 gramos (0,77 moles) de fenilhidrazina manteniendo la mezcla a reflujo durante 6 a 8 horas. Seguidamente se evapora el disolvente en rotavapor, obteniéndose un residuo amarillo-naranja que se recristaliza de etanol, dando un sólido blanco de p.f.=97°-99°C. Obtenido 160 gramos (90%).

9.1.3.- SINTESIS DE 1-FENIL-4-CARBOXI-5-AMINOPIRAZOL (51)

130 gramos del 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol se hidrolizan con 1400 ml de NaOH 2N durante una hora a 50°C. A continuación la solución se acidula hasta PH 3. Se obtiene así un precipitado blanco el cual se recristaliza de metanol. P.f.=171°-173°C. Obtenido 85,2 gramos (75%).

9.2.- SINTESIS DE 6,7-DIHI-DRO-6-METILSULFONILAMINO-4-OXO-1-FENILPIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINA

A una suspensión de 5,1 gramos (0,025 moles) de 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol en 62,5 ml de tolueno anhidro, se añaden en frío y con agitación vigorosa 3,6 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-metansulfonamida disueltos en 62,5 ml de tolueno anhidro. La adición se efectúa gota a gota y una vez terminada la mezcla de reacción se calienta a reflujo por un periodo de 15 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=147°-149°C. Obtenido 3,6 gramos (47%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3205 (N-H), 1790 (C=O), 1640 (C=N),
1260 (SO_2), 1150 (SO_2), 1095 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_{12}H_{10}N_4O_4S$: C=47,06 H=3,27 N=18,30 S=10,46

Encontrado.....: C=47,35 H=3,54 N=18,53 S=10,55

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

9.3.- SINTESIS DE 6,7-DIHIDRO-6-FENILSULFONILAMINO-4-OXO-1-FENILPIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINA

A una suspensión de 10,15 gramos (0,05 moles) de 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol en 125 ml de tolueno anhidro, se añaden gota a gota 10 gramos (0,05 moles) de N-diclorometilen-fenilsulfonamida disueltos en 125 ml de tolueno anhidro. La adición se realiza en frio y con agitación vigorosa. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 19 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante así como el que resulta de evaporar el tolueno en rotavapor, se recristaliza de acetonitrilo.

P.f.=181°-183°C. Obtenido 15,6 gramos (85%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3100 (N-H), 1760 (C=O), 1620 (C=N),
1260 (SO₂), 1160 (SO₂), 1095 (SO₂).

Analisis(%)

Calculado para $C_{17}H_{12}N_4O_4S$: C=55,43 H=3,26 N=15,22 S=8,70

Encontrado.....: C=55,66 H=3,44 N=15,50 S=8,79

La reacción fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente. la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

9.4.- SINTESIS DE 6,7-DIHI-DRO-6-p-TOLUENSULFONILAMINO-4-OXO-1-FENILPIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINA

A una suspensión de 5,1 gramos (0,025 moles) de 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol en 62,5 ml de tolueno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación vigorosa 6,3 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-toluensulfonamida disueltos en 62,5 ml de tolueno anhidro. Terminada la adición la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta así como el resultante de evaporar el tolueno en rotavapor se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=174º-176ºC. Obtenido 5,9 gramos (72%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3105 (N-H), 1770 (C=O), 1620 (C=N),
1275 (SO₂), 1145 (SO₂), 1095 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para $C_{18}H_{14}N_4O_4S$: C=56,54 H=3,69 N=14,65 S=8,32

Encontrado.....: C=56,65 H=3,45 N=14,74 S=7,99

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina, empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

9.5.- SINTESIS DE 6,7-DIHIDRO-6-p-CLOROFENILSULFONILAMINO-4-OXO-1-FENILPIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINA

A una suspensión de 5,1 gramos (0,025 moles) de 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol en 100 ml de tolueno anhidro, se añaden gota a gota 6,7 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-clorofenilsulfonamida disueltos en 100 ml de tolueno anhidro. La adición se efectúa en frío y con agitación vigorosa. Una vez terminada la mezcla de reacción se calienta a reflujo por espacio de 17 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se recristaliza de acetonitrilo. P.f.=204º-206ºC. Obtenido 8,8 gramos (88%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3075 (N-H), 1765 (C=O), 1620 (C=N),
1255 (SO_2), 1175 (SO_2), 1095 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_{17}H_{11}ClN_4O_4S$: C=50,69 H=2,73 N=13,95 S=7,95 Cl=8,89
 Encontrado.....: C=50,48 H=2,88 N=14,09 S=7,66 Cl=9,02

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

9.6.- REACCION DE 1-FENIL-4-CARBOXI-5-AMINOPIRAZOL CON N-DICLOROMETILEN-p-NITROFENILSULFONAMIDA: SINTESIS DEL ACIDO:
5-(w-p-NITROFENILSULFONILUREIDO)-1-FENILPIRAZOL-4-CARBONICO

A una suspensión de 5,1 gramos (0,025 moles) de 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol en 100 ml de tolueno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación vigorosa 7,1 gramos (0,025 moles) de N-diclorometilen-p-nitrofenilsulfonamida disueltos en 100 ml de tolueno anhidro. Terminada la adición la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 23 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante así como el residuo de evaporar el tolueno en rotavapor, se recrystaliza de acetonitrilo. P.f.=162°-164°C. Obtenido 4,2 gramos (40%).

I.R. cm^{-1} : 3420 (N-H), 3310 (N-H), 2720 (COOH),
 2620 (COOH), 1660 (C=O), 1280 (SO₂),
 1140 (SO₂), 1075 (SO₂),

Anal

Calculada para C₁₇H₁₃N₅O₇S: C=47,33 H=3,02 N=16,24 S=7,42

Encontrada: C=47,56 H=3,32 N=16,47 S=7,67

La reacción fué controlada por cromatografía de capa
 fina usando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter
 de petróleo 1:1.

En este caso, lo que se obtiene es el producto abier-
 to y no el correspondiente 6,7-dihidro-6-p-nitrofenilsulfo-
 nilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazina, tal como
 se demuestra por su análisis elemental y datos espectroscó-
 picos.

9.7. SÍNTESIS DE 6,7-DIHI-DRO-6-p-METOXIFENILSULFONILAMINO-
 4-OXO-FENILPIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINA

Una suspensión de 5,1 gramos (0,025 moles) de 1-fe-
 nil-4-metoxi-5-aminopirazol en 100 ml de tolueno anhidro, se
 añade gota a gota 6,7 gramos (0,025 moles) de N-diclorome-
 tileno-6-metoxifenilsulfonamida disueltos en 100 ml de tolueno

anhidro. La adición se efectúa en frío y con agitación. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo por un periodo de 18 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se recristaliza de acetonitrilo. P.f.= 191^o-193^oC. Obtenido 6,4 gramos (65%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3125 (N-H), 1780 (C=O), 1630 (C=N),
1295 (SO₂), 1145 (SO₂), 1090 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para C₁₈H₁₄N₄O₅S: C=54,27 H=3,52 N=14,07 S=8,04

Encontrado.....: C=54,41 H=3,41 N=13,99 S=7,84

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

10.- REACCIONES DE 6,7-DIHIDRO-6-SULFONILAMINO-4-OXO-1-FENIL-PIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINAS CON AMINAS AROMATICAS Y ALIFATICAS

10.1.- REACCIONES DE 6,7-DIHIDRO-6-SULFONILAMINO-4-OXO-1-FENILPIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINAS CON ANILINA: SINTESIS DE N-FENILAMIDAS DEL ACIDO 1-FENIL-5-(w-SULFONILUREIDO)-PIRAZOL-4-CARBONICO

En estas reacciones con anilina, se llega a los correspondientes productos abiertos tal como se demuestra por sus análisis elementales y datos espectroscópicos.

10.1.1.- N-FENILAMIDA DEL ACIDO 1-FENIL-5-(w-METANSULFONILUREIDO)-PIRAZOL-4-CARBONICO

A una suspensión de 1,5 gramos (0,005 moles) de 6,7-dihidro-6-metilsulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazina en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frío y con agitación 0,93 gramos (0,01 moles) de anilina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Terminada la adición la reacción se calienta a reflujo lentamente por un periodo de 15 horas. A continuación se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se recristaliza de nitrometano.

P.f.=157°-159°C. Obtenido 0,6 gramos (30%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3480 (N-H), 3320 (N-H), 1660 (C=O),
1310 (SO_2), 1145 (SO_2), 1080 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C=54,13 H=4,26 N=17,53 S=8,02

Encontrado.....: C=53,92 H=4,02 N=17,23 S=7,92

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 2:1.

10.1.2.- N-FENILAMIDA DEL ACIDO 1-FENIL-5-(ω -FENILSULFONIL-UREIDO)-PIRAZOL-4-CARBONICO

A una suspensión de 1,8 gramos (0,005 moles) de 6,7-dihidro-6-fenilsulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazina en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación 0,93 gramos (0,01 moles) de anilina en 50 ml de benceno anhidro. Una vez terminada la adición la mezcla de reacción se calienta a reflujo por un periodo de 20 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de metanol. P.f.= 200°-202°C.

Obtenido 1,5 gramos (65%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3480 (N-H), 3340 (N-H), 1660 (C=O),
1320 (SO_2), 1180 (SO_2), 1075 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C=59,87 H=4,12 N=15,18 S=6,94

Encontrado.....: C=60,03 H=3,98 N=14,91 S=7,12

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

10.1.3.- N-FENILAMIDA DEL ACIDO 1-FENIL-5-(*w*-p-TOLUENSULFO-NILUREIDO)-PIRAZOL-4-CARBONICO

A una suspensión de 1,9 gramos (0,005 moles) de 6,7-dihidro-6-p-toluensulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazina en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación 0,52 gramos (0,005 moles) de anilina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. A continuación la reacción se calienta a reflujo durante 15 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de etanol. P.f.=187°-189°C. Obtenido 1,8 gramos (79%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3420 (N-H), 3310 (N-H), 1660 (C=O),
1325 (SO_2), 1130 (SO_2), 1075 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C=60,63 H=4,42 N=14,71 S=6,71

Encontrado.....: C=60,41 H=4,22 N=14,82 S=6,97

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

10.1.4.- N-FENILAMIDA DEL ACIDO 1-FENIL-5-(ω -p-CLOROFENIL-SULFONILUREIDO)-PIRAZOL-4-CARBONICO

A una suspensión de 2 gramos (0,005 moles) de 6,7-dihidro-6-p-clorofenilsulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazina en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación 0,93 gramos (0,01 moles) de anilina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo por un periodo de 16 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se recristaliza de nitrometano. P.f.=178°-180°C. Obtenido 1,8 gramos (72%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3490 (N-H), 3390 (N-H), 1710 (C=O),
 1325 (SO_2), 1165 (SO_2), 1090 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: C=55,70 H=3,63 N=14,10 S=6,40 Cl=7,1

Encontrado.....: C=55,92 H=3,89 N=14,35 S=6,34 Cl=6,9

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 2:1.

10.2.- REACCIONES DE 6,7-DIHIDRO-6-SULFONILAMINO-4-OXO-1-FENILPIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINAS CON 2-DIETILAMINO-ETILAMINA

En el caso de estas reacciones con 2-dietilamino-etilamina y pese a los varios intentos realizados, no se llega a ningún resultado positivo, ni tan siquiera a los productos abiertos. En general puede decirse que a lo que se llega es a sólidos higroscópicos o aceites higroscópicos.

Así para $\text{R}_1=\text{CH}_3$, lo que se obtiene es un sólido blanco higroscópico.

Para $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5$, se obtiene un aceite denso y viscoso, que tras varias pruebas de recristalización, se recristaliza de acetato de etilo/eter de petroleo. Así se obtiene un sólido

blanco, el cual una vez filtrado y al contacto con el ambiente se vuelve de nuevo aceite.

Para $R_1 = p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, se obtiene un aceite (al evaporar el disolvente utilizado en la reacción, que en todos los casos es benceno), el cual se recrystaliza de etanol, pero al filtrar se vuelve al contacto con el ambiente higroscópico.

Por último para $R_1 = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, queda un residuo aceitoso al evaporar el benceno, que se recrystaliza de acetato de etilo, metanol, etanol y cloroformo, pero que en todos los casos conduce a un sólido blanco higroscópico.

10.3.- REACCIONES DE 6,7-DIHI-DRO-6-SULFONILAMINO-4-OXO-1-FENILPIRAZOLO-[3,4-d]-5,7-OXAZINAS CON 3-ETOXIPROPILAMINA: SINTESIS DE LAS N-ETOXIPROPILAMIDAS DEL ACIDO 1-FENIL-5-(ω -SULFONILUREIDO)-PIRAZOL-4-CARBONICO

Para estas reacciones, a excepción del derivado en que $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ para el que se obtiene el producto abierto, tal como se demuestra por su análisis elemental y datos espectroscópicos, para el resto de los derivados lo que se obtiene son aceites o sólidos higroscópicos que hacen practicamente imposible su identificación.

Así para $R_1 = \text{CH}_3$, se obtiene un aceite higroscópico.

Para $R_1 = p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, la reacción llevada a cabo conduce

a un aceite de aspecto viscoso que practicamente es irrecri-
talizable.

Y por último para $R_1 = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, se obtiene un sólido blanco higroscópico, el cual recristaliza de nitrometano pero cuando se trata de filtrar, revierte a un aceite al contacto con el ambiente.

10.3.1.- N-ETOXIPROPILAMIDA DEL ACIDO 1-FENIL-5-(ω -FENILSULFONILUREIDO)-PIRAZOL-4-CARBONICO

A una suspensión de 1,86 gramos (0,005 moles) de 6,7-dihidro-6-fenilsulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazina en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación 0,51 gramos (0,005 moles) de 3-etoxipropilamina disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Terminada la adición, la reacción se calienta a reflujo por un periodo de 12 horas. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se recristaliza de nitrometano. P.f.=222°-224°C. Obtenido 1,75 gramos (76%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3150 (N-H), 3050 (N-H), 1660 (C=O),
1325 (SO_2), 1135 (SO_2), 1080 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_{22}H_{25}N_5O_5S$: C=56,05 H=5,32 N=14,86 S=6,78

Encontrado.....: C=56,22 H=5,32 N=15,12 S=6,77

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 2:1.

11.- REACCIONES DE 1-FENIL-4-FENILAMIDA-5-AMINOPIRAZOL CON
N-DICLOROMETILÉN-SULFONAMIDAS

11.1.- SINTESIS DE 1-FENIL-4-FENILAMIDA-5-AMINOPIRAZOL

En un matraz de tres bocas de un litro, se ponen 4,8 gramos (0,2 moles) de magnesio en 100 ml de eter anhidro. A continuación se añaden 31,2 gramos (0,2 moles) de ioduro de etilo gota a gota. Una vez que se ha formado el magnesiano se añaden 9,3 gramos (0,1 moles) de anilina y la reacción se mantiene a reflujo durante media hora. A continuación se trata con 11,5 gramos (0,05 moles) de 1-fenil-4-carbetoxi-5-amino-pirazol disueltos en 100 ml de eter anhidro y se mantiene a reflujo durante una hora. Se deja enfriar y la mezcla se trata con cloruro amónico (30 gramos/100 ml de agua) y el producto se separa en la capa eteréa. Se extrae la capa orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y una vez evaporado el eter en rotavapor, el residuo blanco que resulta se recristaliza de etanol. P.f.=206°-208°C. Obtenido 8,3 gramos (60%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3490 (N-H), 3315 (N-H), 1665 (C=O),
770, 750 (monosustitución anillo de
benceno con 5H adyacentes).

Análisis(%)Calculado para $C_{16}H_{14}N_4O$: C=69,04 H=5,07 N=20,13

Encontrado.....: C=69,09 H=5,12 N=20,11

**11.2.- REACCION DE 1-FENIL-4-FENILAMIDA-5-AMINOPIRAZOL CON
N-DICLOROMETILEN-SULFONAMIDAS**

A la vista de los resultados que se obtienen únicamente se llevaron a cabo reacciones con tres N-diclorometilen-sulfonamidas, cuya realización describimos a continuación.

**11.2.1.- REACCION DE 1-FENIL-4-FENILAMIDA-5-AMINOPIRAZOL CON
N-DICLOROMETILEN-METANSULFONAMIDA**

A una suspensión de 1,15 gramos (0,005 moles) de 1-fenil-4-fenilamida-5-aminopirazol en 50 ml de benceno anhidro, se adicionan lentamente 1 gramo (0,006 moles) de N-diclorometilen-metansulfonamida disueltos en 50 ml de benceno anhidro. Seguidamente se agregan dos gramos (0,012 moles) de trietilamina disueltos en 10 ml de benceno anhidro y la reacción se calienta a reflujo durante 10 horas al cabo de las cuales y en caliente se filtra el sólido blanco formado, en su mayor parte clorhidrato de trietilamina. Este sólido, se lava repetidas veces con benceno y finalmente el conjunto

de los extractos bencénicos se evaporar en rotavapor, quedando un residuo sólido que se purificó por recristalización con nitrometano. P.f.=154^o-156^oC. y que fué identificado como la N-fenilamida del ácido 1-fenil-5-(ω -metansulfonilureido)-pirazol-4-carbónico, con un I.R. idéntico al obtenido para este compuesto anteriormente (10.1.1).

Análisis(%)

Calculado para $C_{18}H_{17}N_5O_4S$: C=54,13 H=4,26 N=17,53 S=8,02

Encontrado.....: C=54,04 H=4,21 N=17,50 S=8,16

11.2.2.- REACCION DE 1-FENIL-4-FENILAMIDA-5-AMINOPIRAZOL CON N-DICLOROMETILEN-BENCENSULFONAMIDA

La reacción se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 11.2.1, descrito anteriormente, empleando 1,15 gramos de 1-fenil-4-fenilamida-5-aminopirazol (0,005 moles) y 1,2 gramos (0,005 moles) de N-diclorometilen-bencensulfonamida, ambos disueltos en 50 ml de benceno anhidro respectivamente. Se aisló un producto, recristalizable de acetato de etilo/eter de petróleo y de P.f.=199^o-200^oC. Su I.R. es idéntico al de la N-fenilamida del ácido 1-fenil-5-(ω -fenilsulfonilureido)-pirazol-4-carbónico, sintetizado anteriormente (10.1.2.)

Análisis(%)

Calculado para $C_{23}H_{19}N_5O_4S$: C=59,88 H=4,12 N=15,18 S=6,96

Encontrado.....: C=59,96 H=4,09 N=15,15 S=7,08

11.2.3.- REACCION DE 1-FENIL-4-FENILAMIDA-5-AMINOPIRAZOL CON
N-DICLOROMETILEN-p-CLOROFENILSULFONAMIDA

Esta reacción se efectuó de modo similar a las anteriores, a partir de 1,15 gramos (0,005 moles) de 1-fenil-4-fenilamida-5-aminopirazol y de 1,5 gramos (0,005 moles) de la N-diclorometilen-p-clorofenilsulfonamida en 50 ml de benceno anhidro respectivamente y en ausencia de trietilamina, calentando a 50°C durante 12 horas. El producto que se aísla se recristaliza de nitrometano. P.f.=177°-179°C. Obtenido 1,2 gramos (50%) de un producto que por su I.R. es identificado como la N-fenilamida del ácido 1-fenil-5-(ω -p-clorofenilsulfonilureido)-pirazol-4-carbónico, sintetizado anteriormente (10.1.4.).

Análisis(%)

Calculado para $C_{23}H_{18}N_5ClO_4S$: C=55,70 H=3,63 N=14,10 S=6,40

Encontrado.....: C=55,81 H=3,59 N=14,05 S=6,51

12.- PRUEBAS EFECTUADAS PARA LLEVAR A CABO LA CICLACION DE LAS
N-ALQUIL(ARIL)-AMIDAS DEL ACIDO 1-FENIL-5-(-SULFONILUREIDO)-
PIRAZOL-4-CARBONICO

Al igual que en el caso de las N-alkuil(aril)-amidas de los ácidos 2-(ω -sulfonilureidos)-benzoicos, aquí hemos intentado ciclar algunas de las amidas obtenidas. También en este caso hemos hecho múltiples experiencias con agentes de condensación tales como $P_2O_5-POCl_3$, ácido polifosfórico y mezcla ácido metansulfónico- P_2O_5 10:1 y también en todas las experiencias los resultados han sido negativos y los productos de reacción totalmente impurificables.

No creemos oportuno el ser reiterativos en describir experiencias que fueron totalmente negativas, y que por otra parte, fueron realizadas de modo similar a como se describe en el capítulo 8 de la Parte Experimental.

13.- SINTESIS DE 2-SULFONILAMINO-BENZIMIDAZOLES Y DERIVADOS

13.1.- SINTESIS DE 2-SULFONILAMINO-BENZIMIDAZOLES

Los compuestos que se describen a continuación han sido sintetizados según el siguiente método general:

A una suspensión de 0,025 moles de orto-fenilendiamina en 140 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frío y con agitación 0,025 moles de la N-diclorometilen-sulfonamida correspondiente disueltos en 70 ml de benceno anhidro. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo por un periodo de tiempo que varía entre 12-15 horas según el derivado sintetizado. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se purifica por recristalización.

13.1.1.- 2-METILSULFONILAMINO-BENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 15 horas. Recristalizado de dimetilformamida. P.f.=329°-330°C. Obtenido 3 gramos (58%).

U.V.(Dioxano): 240 (0,80), 287 (1,90).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3320 (N-H), 3075 (N-H), 1640 (C=N),
1285 (SO_2), 1125 (SO_2), 1080 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_8H_9N_3O_2S$: C=45,50 H=4,27 N=19,61 S=15,17

Encontrado.....: C=45,77 H=4,37 N=19,71 S=14,99

La reacción, fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente acetato de etilo.

13.1.2.- 2-FENILSULFONILAMINO-BENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 12 horas. Recristalizado de dimetilformamida. P.f.=336°-338°C. Obtenido 4,8 gramos (72%).

U.V.(Dioxano): 242 (1,98), 292 (3,75).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3380 (N-H), 3060 (N-H), 1635 (C=N),
- 1295 (SO₂), 1145 (SO₂), 1100 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para $C_{13}H_{11}N_3O_2S$: C=57,14 H=4,03 N=15,38 S=11,72

Encontrado.....: C=57,20 H=4,17 N=15,24 S=11,68

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

13.1.3.- 2-p-TOLUENSULFONILAMINO-BENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 14 horas. Recristalizado de dimetilformamida. P.f.=341º-342ºC. Obtenido 3,7 gramos (52%).

U.V.(Dioxano): 238 (1,61), 203 (2,62).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3375 (N-H), 3065 (N-H), 1640 (C=N),
1300 (SO_2), 1140 (SO_2), 1110 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C=58,54 H=4,53 N=14,63 S=11,15

Encontrado.....: C=58,65 H=4,70 N=14,83 S=11,20

La reacción, fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroforno 1:1.

13.1.4.- 2-p-CLOROFENILSULFONILAMINO-BENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 13 horas. Recristalizado de dimetilformamida. P.f.=344º-346ºC. Obtenido 4,8 gramos (64%).

U.V.(Dioxano): 238 (1,89), 293 (3,25).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3380 (N-H), 3060 (N-H), 1635 (C=N),
1305 (SO_2), 1150 (SO_2), 1100 (SO_2).

Análisis(%) para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$:

Calculado.....:C=50,73 H=3,25 N=13,66 S=10,41 Cl=11,54

Encontrado.....:C=50,92 H=3,45 N=13,78 S=10,42 Cl=11,82

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

13.1.5.- 2-D-METOXIFENILSULFONILAMINO-BENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 15 horas. Recristalizado de acetonitrilo. P.f.=304°-306°C. Obtenido 5 gramos (68%).

U.V.(Dioxano): 239 (2,04), 292 (2,44).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3375 (N-H), 3065 (N-H), 1635 (C=N),
1290 (SO_2), 1145 (SO_2), 1110 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C=55,45 H=4,29 N=13,86 S=10,56

Encontrado.....: C=55,67 H=4,08 N=13,73 S=10,45

La reacción, fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

13.2.- SINTESIS DE 2-SULFONILAMINO-5,6-DICLOROBENZIMIDAZOLES

Estos compuestos han sido sintetizados, según el metodo general que se describe a continuación:

A una suspensión de 0,025 moles de 3,4-dicloro-ortofenilendiamina diclorhidrato (equivalentes a 0,025 moles de la amina libre), en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación vigorosa 0,025 moles de la N-diclorometilen-sulfonamida correspondiente, disueltos en 100 ml de benceno anhidro. Terminada la adición, la reacción se calienta a reflujo por un periodo de tiempo que varia entre 10-15 horas. El tiempo de reacción depende del derivado sintetizado. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se purifica por recristalización.

13.2.1.- 2-METILSULFONILAMINO-5,6-DICLOROBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 10 horas. Recristalizado de dimetilformamida. P.f.=356º-358ºC. Obtenido 5,2 gramos (75%).

U.V.(Dioxano): 241 (0,40), 305 (0,49).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3040 (N-H), 1640 (C=N),
1290 (SO_2), 1125 (SO_2), 1070 (SO_2).

Análisis(%) para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$:

Calculado.....: C=34,29 H=2,50 N=15,00 S=11,43 Cl=25,36

Encontrado.....: C=34,31 H=2,62 N=14,91 S=11,32 Cl=25,45

La reacción, fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

13.2.2.- 2-FENILSULFONILAMINO-5,6-DICLOROBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 15 horas. Recristalizado de dioxano. P.f.=332°-334°C. Obtenido 6,9 gramos (82%).

U.V.(Dioxano): 244 (2,13), 308 (2,47).

Análisis(%) para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$:

Calculado.....: C=45,61 H=2,63 N=12,28 S=9,36 Cl=20,76

Encontrado.....: C=45,86 H=2,78 N=12,46 S=9,52 Cl=20,97

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3320 (N-H), 3100 (N-H), 1635 (C=N),
1295 (SO_2), 1140 (SO_2), 1095 (SO_2).

El curso de la reacción, fué seguido por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

13.2.3.- 2-p-TOLUENSULFONILAMINO-5,6-DICLOROBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 14 horas. Recristalizado de dimetilformamida. P.f.=350°-352°C. Obtenido 7,4 gramos (84%).

U.V.(Dioxano): 246 (2,25), 309 (2,44).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3050 (N-H), 1625 (C=N),
1290 (SO_2), 1145 (SO_2), 1110 (SO_2).

Análisis(%) para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$:

Calculado.....: C=47,19 H=3,09 N=11,80 S=8,99 Cl=19,94

Encontrado.....: C=47,38 H=3,15 N=12,01 S=9,12 Cl=20,10

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petróleo 1:1.

13.2.4.- 2-p-CLOROFENILSULFONILAMINO-5,6-DICLOROBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 15 horas. Recristalizado de dimetilformamida/etanol 1:3. P.f.=343°-344°C. Obtenido 7,3 gramos (78%).

U.V.(Dioxano): 243 (0,97), 309 (1,29).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3335 (N-H), 3100 (N-H), 1630 (C=N),
1300 (SO_2), 1140 (SO_2), 1100 (SO_2).

Análisis(%) para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$:

Calculado.....: C=41,43 H=2,12 N=11,16 S=8,50 Cl=28,29

Encontrado.....: C=41,62 H=2,15 N=11,27 S=8,62 Cl=28,41

La reacción fué controlada por cromatografía de capa fina, empleando como eluyente acetato de etilo.

13.2.5.- 2-p-METOXIFENILSULFONILAMINO-5,6-DICLOROBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 12 horas. Recristalizado de acetonitrilo. P.f.=287°-288°C. Obtenido 4,4 gramos (48%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3410 (N-H), 3120 (N-H), 1630 (C=N),
 1280 (SO_2), 1145 (SO_2), 1100 (SO_2).

Analisisis(%) para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Calculado.....: C=45,16 H=2,96 N=11,29 S=8,60 Cl=19,09

Encontrado.....: C=45,33 H=3,01 N=11,32 S=8,62 Cl=19,31

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

13.3.- SINTESIS DE 2-SULFONILAMINO-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOLES

Los compuestos que a continuación se describen han sido sintetizados, según el siguiente metodo general:

A una suspensión de 0,0125 moles de 3,4-dimetil-ortofenilendiamina en 100 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota, en frio y con agitación, 0,0125 moles de la N-diclorometilen-sulfonamida correspondiente disueltos en 100 ml de benceno anhidro. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo por un periodo de 12-16 horas, que depende del derivado sintetizado. Se deja enfriar, se filtra y el sólido que resulta se purifica por recristalización.

13.3.1.- 2-METILSULFONILAMINO-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 13 horas. Recristalizado de dimetilformamida. P.f.=324º-326ºC. Obtenido 2,6 gramos (90%).

U.V.(Dioxano): 241 (1,26), 295 (1,74).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3330 (N-H), 3150 (N-H), 1630 (C=N),
1295 (SO_2), 1125 (SO_2), 1075 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C=50,21 H=5,44 N=17,57 S=13,39

Encontrado.....: C=50,43 H=5,62 N=17,69 S=13,63

La reacción, fue controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

13.3.2.- 2-FENILSULFONILAMINO-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 12 horas. Recristalizado de dioxano. P.f.=297º-299ºC. Obtenido 3,4 gramos (94%).

U.V.(Dioxano): 241 (1,40), 300 (2,68).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3340 (N-H), 3065 (N-H), 1630 (C=N),
1290 (SO_2), 1145 (SO_2), 1095 (SO_2).

Analisis(%)

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C=59,80 H=4,98 N=13,95 S=10,63

Encontrado.....: C=60,01 H=5,12 N=14,12 S=10,89

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/etero de petroleo 1:1.

13.3.3.- 2-o-TOLUENSULFONILAMINO-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 14 horas. Recristalizado de dimetilformamida/agua. P.f.=292º-294ºC. Obtenido 2,9 gramos (76%).

U.V.(Dioxano): 242 (5,15), 300 (9,23).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3340 (N-H), 3050 (N-H), 1635 (C=N),
1305 (SO_2), 1140 (SO_2), 1095 (SO_2).

Analisis (%)

Calculado para $C_{16}H_{17}N_3O_2S$: C=60,95 H=5,40 N=13,33 S=10,16

Encontrado.....: C=61,12 H=5,61 N=13,56 S=10,31

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

13.3.4.- 2-p-CLOROFENILSULFONILAMINO-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 15 horas. Recristalizado de dimetilformamida/agua 1:3. P.f.=285°-286°C. Obtenido 3 gramos (74%).

U.V.(Dioxano): 242 (1,10), 301 (2,04).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3380 (N-H), 3250 (N-H), 1650 (C=N),
1295 (SO_2), 1125 (SO_2), 1090 (SO_2).

Analisis (%) para $C_{15}H_{14}ClN_3O_2S$:

Calculado.....: C=53,65 H=4,17 N=12,52 S=9,54 Cl=10,58

Encontrado.....: C=53,77 H=4,25 N=12,71 S=9,78 Cl=10,71

La reacción, fué controlada por cromatografía de

capa fina empleando como eluyente metanol.

13.3.5.- 2-o-METOXIFENILSULFONILAMINO-5,6-DIMETILBENZIMIDAZOL

Tiempo de reacción 16 horas. Recristalizado de acetonitrilo. P.f.=275^o-277^oC. Obtenido 1,8 gramos(45%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3380 (N-H), 3300 (N-H), 1645 (C=N),
1280 (SO₂), 1130 (SO₂), 1095 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para C₁₆H₁₇N₃O₃S: C=58,01 H=5,14 N=12,69 S=9,67

Encontrado.....: C=57,98 H=5,27 N=12,82 S=9,61

La reacción fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente acetato de etilo.

14.- SINTESIS DE 2-SULFONILAMINO-4,5-DICIANOIMIDAZOLES

Por reacción de diaminomaleonitrilo con N-diclorometilen-sulfonamidas, se obtienen estos compuestos a través del siguiente método general:

A una suspensión de 0,01 moles de diaminomaleonitrilo (Aldrich) en 100 ml de benceno anhidro, se añade lentamente, en frío y con agitación 0,01 moles de la N-diclorometilen-sulfonamida correspondiente disueltos en 100 ml de benceno anhidro. La reacción, no tiene lugar en frío (lo cual se comprueba por cromatografía de capa fina). Una vez terminada la adición la mezcla de reacción se calienta a reflujo por un periodo de tiempo que varía entre 12-15 horas y que depende del derivado sintetizado. Se deja enfriar, se filtra y el sólido resultante se purifica por recristalización.

14.1.- 2-METILSULFONILAMINO-4,5-DICIANOIMIDAZOL

Tiempo de reacción 15 horas. Recristalizado de acetonitrilo. P.f.=295^o-297^oC. Obtenido 1,8 gramos (90%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3270 (N-H), 3160 (N-H), 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$),
1600 (C=N), 1310 (SO_2), 1140 (SO_2),
1075 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_6H_5N_5O_2S$: C=34,12 H=2,37 N=33,18 S=15,17

Encontrado.....: C=34,22 H=2,39 N=33,21 S=15,18

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

14.2.- 2-FENILSULFONILAMINO-4,5-DICIANOIMIDAZOL

Tiempo de reacción 13 horas. Recristalizado de acetonitrilo. P.f.=232^o-233^oC. Obtenido 1,8 gramos (69%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3270 (N-H), 3160 (N-H), 2250 ($C\equiv N$),
1600 (C=N), 1320 (SO_2), 1160 (SO_2),
1080 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_{11}H_7N_5O_2S$: C=48,35 H=2,56 N=25,64 S=11,72

Encontrado.....: C=48,55 H=2,73 N=25,69 S=11,87

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

14.3.- 2-p-TOLUENSULFONILAMINO-4,5-DICIANOIMIDAZOL

Tiempo de reacción 14 horas. Recristalizado de acetonitrilo. P.f.=270°-271°C. Obtenido 2 gramos (70%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3300 (N-H), 3160 (N-H), 2260 (C≡N),
1595 (C=N), 1315 (SO₂), 1165 (SO₂),
1080 (SO₂).

Análisis(%)

Calculado para C₁₂H₉N₅O₂S: C=50,17 H=3,14 N=24,39 S=11,15

Encontrado.....: C=50,32 H=3,17 N=24,59 S=11,31

La reacción, fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/eter de petroleo 1:1.

14.4.- 2-p-CLOROFENILSULFONILAMINO-4,5-DICIANOIMIDAZOL

Tiempo de reacción 12 horas. Recristalizado de acetonitrilo. P.f.=280°-281°C. Obtenido 2,6 gramos (85%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3320 (N-H), 3100 (N-H), 2240 (C≡N),
1590 (C=N), 1310 (SO₂), 1150 (SO₂),
1075 (SO₂).

Análisis(%) para $C_{11}H_6ClN_5O_2S$:

Calculado.....: C=42,93 H=1,95 N=22,76 S=10,41 Cl=11,54

Encontrado.....: C=43,11 H=2,07 N=22,91 S=10,67 Cl=11,81

El curso de la reacción, fué controlado por cromatografía de capa fina empleando como eluyente la mezcla metanol/cloroformo 1:1.

14.5.- 2-p-METOXIFENILSULFONILAMINO-4,5-DICIANOIMIDAZOL

Tiempo de reacción 15 horas. Recristalizado de acetonitrilo/agua. P.f.=215°-217°C. Obtenido 2,2 gramos (75%).

I.R.(Nujol) cm^{-1} : 3280 (N-H), 3170 (N-H), 2240 ($C\equiv N$),
1600 (C=N), 1315 (SO_2), 1160 (SO_2),
- 1060 (SO_2).

Análisis(%)

Calculado para $C_{12}H_9N_5O_3S$: C=47,52 H=2,97 N=23,10 S=10,56

Encontrado.....: C=47,76 H=3,04 N=23,30 S=10,72

La reacción fué controlada por cromatografía de capa fina empleando como eluyente acetato de etilo.

CONCLUSIONES

El desarrollo del tema de investigación que se describe en esta Memoria, nos ha permitido llegar a las siguientes conclusiones:

- 1) Siguiendo el método descrito por Gompper y col. (30), se han preparado algunos nuevos N-sulfonilímino-ditiocarbonatos de metilo y N-diclorometilen-sulfonamidas.
- 2) Por reacción entre ácido antranílico y las N-diclorometilen-sulfonamidas se han obtenido con buenos rendimientos, las correspondientes 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-onas.
- 3) En el caso de emplear la N-diclorometilen-p-nitrofenil-sulfonamida en reacción con ácido antranílico, el resultado no es la benzoxazinona, sino el correspondiente ácido 2-(ω -p-nitrofenilsulfonilureido)-benzoico.

4) La reacción entre las 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3,1,4H-benzoxazin-4-onas y aminas alifáticas o aromáticas, no conduce a las correspondientes 2-sulfonilamino-4-quinazolonas, sino a las N-alquil(aril)-amidas de los ácidos 2-(ω -sulfonilureido)-benzoico, productos que en algunos casos son de gran higroscópicidad.

5) Empleando como amina el amoniaco, se llega igualmente a la N-amida del ácido 2-(ω -sulfonilureido)-benzoico y en ninguna experiencia hemos podido obtener la quinazolona correspondiente.

6) La reacción entre la o-aminobenzamida y N-diclorometilen-sulfonamidas, no conduce a las correspondientes 2-sulfonilamino-4-quinazolonas, siendo los productos de reacción obtenidos identificados como derivados de 2-(ω -sulfonilureidos)-benzonitrilos.

7) En el caso de la reacción con o-amino-benzanilida y N-diclorometilen-sulfonamidas, los productos de reacción tampoco son las 2-sulfonilamino-4-quinazolonas, sino los productos de adición abiertos; es decir: las N-amidas del ácido 2-(ω -sulfonilureido)-benzoico, analogas a las obtenidas en la reacción de las 1,2-dihidro-2-sulfonilamino-3,1,4H-benzoxa-

zin-4-onas con aminas.

8) Todos los intentos de ciclación de las N-amidas de los ácidos 2-(ω -sulfonilureido)-benzoicos resultaron infructuosos.

9) Identicos resultados se obtuvieron en el caso de la preparación de las 6-sulfonilamino-pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-onas.

9a) Cuando se trata de la reacción entre 1-fenil-4-carboxi-5-aminopirazol y N-diclorometilen-sulfonamidas se obtienen las correspondientes 6,7-dihidro-6-sulfonilamino-4-oxo-1-fenilpirazolo-[3,4-d]-5,7-oxazinas, excepto en el caso de la N-diclorometilen-p-nitrofenilsulfonamida, la cual se comporta como en la serie bencénica conduciendo al ácido 5-(ω -p-nitrofenilsulfonilureido)-1-fenilpirazol-4-carbónico.

Similarmente la reacción de estas pirazolo-[3,4-d]-oxazinonas con aminas, no dá las deseadas pirazolo-[3,4-d]-pirimidin-4-onas sino las N-amidas del ácido 1-fenil-5-(ω -sulfonilureido)-pirazol-4-carbónico.

9b) De un modo análogo, la reacción entre la 1-fenil-4-fenilamida-5-aminopirazol y N-diclorometilen-sulfonamidas, conduce como en el caso anterior, a derivados de la N-fenilamida

del ácido 1-fenil-5-(ω -sulfonilureido)-pirazol-4-carbónico.

10) Todos los intentos de ciclación de estas amidas por medio de agentes condensantes, fueron negativos.

11) Por reacción entre o-fenilendiaminas no sustituidas y sustituidas y N-diclorometilen-sulfonamidas, se ha llevado a cabo la preparación con éxito de una amplia serie de nuevos 2-sulfonilamino-benzimidazoles.

12) Asimismo se ha preparado una colección de derivados de 2-sulfonilamino-4,5-dicianoimidazoles, por reacción entre diaminomaleonitrilo y N-diclorometilen-sulfonamidas.

BIBLIOGRAFIA

- (1) E. Sell y G. Zierold; Ber. 7 1228 (1874)
- (2) J. U. Nef; Ann. 270 , 267 (1892)
- (3) B. Anders y E. Kühle; Angew. Chem. Int. Ed., 4, 430 (1965)
- (4) F. Gumpert; J. Prakt. Chem. 31, 119 (1885)
- (5) E. Kühle; Angew. Chem. Int. Ed. 1 647 (1962)
- (6) H. Holtschmidt; Angew. Chem. Int. Ed. 1 632 (1962)
- (7) J. Riethman y H. Wegniüller; Patente alemana, 1132559
(1962)
- (8) D. Seyfhert y R. Damrauer; Tetrah. Letters 189 (1966)
- (9) D. Pavellek; Angew. Chem. Int. Ed. 5 845 (1966)
- (10) E. Kühle, B. Anders y G. Zumach; Angew. Chem. 79 663 (1967)
- (11) S.V. Ni'ementowski; J. Prakt. Chem. (2) 51, 564 (1895)
- (12) a) A.S.A. Gallardo; Span, 360.677, (C.A. 74 100094e 1971)
b) F. Russo y M. Ghelardoni; Ann. Chim. 56, 839 (1966)
c) S. Tanimoto y S. Shimojo; C.A. 69, 36089z (1968)
- (13) V.S. Patel y S.R. Patel; J. Indian Chem. Soc. 42, 531
(1965)
- (14) R.H. Clark y E.C. Wagner; J. Org. Chem. 9, 55 (1944)

- (15) W. Dymec y B. Lucka-Sobstel; Dissert. Pharm. 17, 195 (1965). C.A. 63, 16347f (1965)
- (16) S. Hayao, H.J. Havers y E. Hong; J. Med. Chem. 12, 936 (1969)
- (17) M.T. Bogert y V.J. Chambers; J. Amer. Chem. Soc. 27, 649 (1905); 28, 207 (1906)
- (18) L. Berezowski y B. Lubemowski; Acta. Pol. Pharm. 25, 473 (1968). C.A. 70, 68304c (1969)
- (19) M. Uskokovic y W. W. Werner; Patente Usa 3.291.824. C.A. 66, 76029z (1967) —
- (20) H.E. Kuenzel y G.D. Wolf; Patente alemana 1.809.174. C.A. 73, 35598v (1970)
- (21) H. Starke; Patente alemana 35.123. C.A. 63, 8377d (1965)
- (22) R.K. Robins y C.C. Cheng; Science 123, 848 (1956)
- (23) R. Justoni y R. Fussco; Gazz. Chim. Ital. 68, 66 (1938)
- (24) R.K. Robins y C.C. Cheng; J. Org. Chem. 852 (1958) y referencias allí citadas.
- (25) J.B. Wright; Chem. Rev. 48, 397 (1951)
- (26) P.N. Preston; Chem. Rev. 74, 279 (1974)
- (27) J.P. Ferris y F.R. Antonucci; Chem. Comun. 126 (1972)
- (28) P.A.S. Smith y E. Leon; J. Amer. Chem.Soc. 80, 4647 (1958)
- (29) R.L. Ellsworth y D.F. Hinckley; Patente francesa 2.014.422. C.A. 74, 76423p (1971)

- (30) R. Gompper y R. Kunz; Chem. Ber. 99, 2900 (1966)
- (31) K. Dickoré y E. Kühle; Angew. Chem. 77, 429 (1965)
- (32) R. Gompper y W. Hagele; Chem. Ber. 99, 2885 (1966)
- (33) R.L. Jacobs; J. Het. Chem. 7, 1337 (1970)
- (34) G.E. Ficken, H. France y R.P. Linstead; J. Chem. Soc 2882
(1957)
- (35) P.E. Eaton, G.R. Carlson y J.T. Lee; J. Org. Chem. 38,
4071 (1973)
- (36) P.A. Petyunin y Y. Kozheurikov; Zhur. Obscheik. 30,
2028 (1960). C.A. 55, 6430i
- (37) A. Hartmman; Ber. 23, 1046 (1890)
- (38) Y. Yamada, M. Sakurari y K. Izumi; Patente japonesa
7.104.374. C.A. 74, 125732z (1971)
- (39) P.I. Hearts y C.R. Moller; Org. Synth. 30, 58 (1950)
- (40) R. Adams y C.S. Marvel; Org. Synth. Col. Vol. I, 84
(1941)
- (41) Francis Earl Ray y L. Soffer; J. Org. Chem. 15, 1039
(1950)
- (42) Ullman y Korselt; Berichte der Deutschen Chemischen
Gesellschaft 40, 642
- (43) Marcus S. Morgan y Leonard H. Cretcher; J. Amer. Chem.
Soc. 70, 375 (1948)
- (44) László Demeny; Rec. Trav. Chim. des Pays-Bas, 48, 1146
(1929)