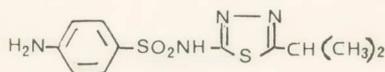


ΧΗΜΕΙΑ.— **Nouveaux sulfonamides dérivés de la cystéamine et de l'homocystéamine**, par *D. Lambrou et G. Tsatsas**. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσαῖ.

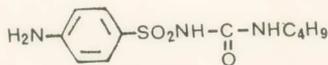
Les auteurs décrivent un grand nombre de nouveaux sulfonamides, dans lesquels l'un des hydrogènes du groupe sulfamoyle est remplacé par un reste de cystéamine ou d'homocystéamine S-substituées. Ces produits pourraient avoir, entre autres, des propriétés hypoglycémiantes, dont l'étude est en cours. On rapporte aussi les résultats de l'étude anthelminthique et antimicrobienne.

On sait que les propriétés antimicrobiennes du sulfanilamide [1] ont été mises en évidence, pour la première fois, par Domagk [2]. Depuis, plusieurs savants [3 - 8] ont vérifié et étendu les observations de Domagk. Plus tard, et d'une manière fortuite, on a observé qu'un sulfonamide, le sulfathiadiazol (Glyprothiazol), utilisé sur des malades souffrant de fièvre typhoïde, présentait des propriétés indésirables [9 - 13]; en effet, ce produit était doué de propriétés hypoglycémiantes.



Glyprothiazol

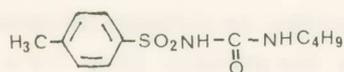
C'est ainsi qu'une nouvelle série de sulfonamides est née, celle des hypoglycémiantes [14, 15, 16]. Des recherches sur une grande échelle furent alors entreprises, qui ont abouti à des sulfonamides contenant la fonction urée substituée. Le premier de ces produits, qui a trouvé une application thérapeutique par voie orale contre la glycémie, a été le B.Z. 55 [17, 18, 19].



B.Z. 55 ou Carbutamid ou Nadisan

* Δ. ΛΑΜΠΡΟΥ - Γ. ΤΣΑΤΣΑ, Νέα σουλφοναμίδια, παράγωγα τῆς κυστεαμίνης καὶ ὁμοκυστεαμίνης.

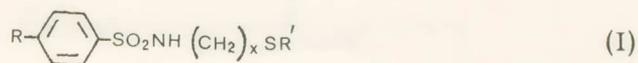
Cependant, en dehors de ses propriétés hypoglycémiantes, le B. Z. 55 maintenait toujours l'action antimicrobienne des sulfonamides, à cause de la fonction amine libre en position para du noyau benzénique. Pour parer à cet inconvénient, on a remplacé la fonction amine par un méthyle. Le produit obtenu, commercialisé sous le nom de Tolbutamid [20] ou D 860, possédait des propriétés hypoglycémiantes supérieures à celles du B. Z. 55, tout en étant pratiquement dépourvu d'action antimicrobienne. Depuis, on n'a pas cessé d'améliorer cette série, en synthétisant de nouveaux produits, pour la plupart des sulfonamides dérivés de l'urée substituée.



Tolbutamid

La présence de soufre dans le noyau hétérocyclique des premiers sulfonamides hypoglycémiantes, nous a incités à préparer une série de nouveaux sulfonamides, dans lesquels le noyau aromatique porterait éventuellement, en position para, un substituant tel qu'un groupe amine, un atome de chlore, un alcoyle ou un alcoyle inférieur, tandis qu'un reste de cystéamine ou d'homocystéamine S-substituées serait introduit à la fonction sulfamoyle, et ceci en vue de soumettre ces produits à l'étude pharmacodynamique, dans l'espoir d'y trouver éventuellement des propriétés hypoglycémiantes.

Suivant ce qui précède, les produits du présent travail correspondent à la formule générale (I) :



dans laquelle :

$$X = 2 \text{ ou } 3$$

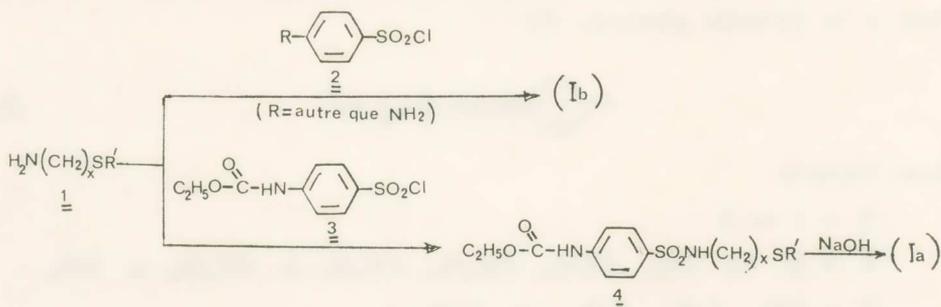
$$R = \text{H, Cl, CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{OC}_3\text{H}_7\text{-n, OC}_4\text{H}_9\text{-n, NH}_2.$$

$$R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7\text{-iso, C}_4\text{H}_9\text{-n.}$$

Les produits en question peuvent être divisés en deux groupes, comme suit :

- a) Sulfanilamides N¹- substitués (Ia), soit des composés correspondant à la formule générale (I), dans lesquels R représente une fonction amine libre.
- b) Benzènesulfonamides p- et N- substitués (Ib), soit des composés correspondant à la formule générale (I), dans lesquels R représente un substituant autre que la fonction amine.

La synthèse de ces produits se fait, en général, suivant la méthode classique de préparation de sulfonamides, soit, en faisant agir le benzène-sulfochlorure, **2**, substitué ou non en position para, sur l'amine appropriée, **1**. Les réactifs sont employés en quantités équimoléculaires et la réaction a lieu dans l'acétone, en présence de carbonate neutre de sodium. Cependant, dans le cas des produits (Ia), il y a besoin de protéger la fonction amine de la position para, et ceci nous a obligés d'employer comme matière première le p-carbéthoxybenzènesulfochlorure, **3**, qui, sous l'action d'amines appropriées, conduit aux N⁴- carbéthoxysulfanilamides N¹- substitués, **4**, ces derniers s'hydrolysant, à l'aide de l'hydroxyde de sodium 2N, en sulfanilamides N¹- substitués, dérivés (Ia). Nous avons préféré cette méthode de protection à celle qui utilise dans ce but l'acylation de la fonction amine a) parce que le procédé employé donne de meilleurs rendements (80 - 95 %) [21] et b) parce que l'hydrolyse des N⁴- carbéthoxydérivés se fait beaucoup plus aisément que celle des N⁴- acyle-dérivés correspondants, ce qui a été constaté tant par nous-mêmes que par d'autres chercheurs [22, 23]. Les réactions précitées peuvent donc être représentées par le schéma suivant :



La plupart des produits (Ib) sont des huiles, qui distillent sous pression réduite sans décomposition, tandis que les quelques solides présentent, des points de fusion peu élevés.

Les composés (Ia) sont des solides cristallins.

Quant aux matières premières, employées pour la synthèse des produits faisant l'objet du présent travail, les S-alcoyl-cystéamines (1, $x=2$) ont été préparées par action des mercaptans appropriés sur l'éthylèneimine dans le méthanol [24, 25] et les S-alcoyl-homosystéamines (1, $x=3$) par action de l'acrylonitrile sur les mercaptans appropriés, en présence de méthylate de sodium comme catalyseur, suivie de réduction du produit ainsi obtenu, par l'hydrure de lithium-aluminium [26, 27, 28]. Deux des homocystéamines ainsi préparées sont de nouveaux produits, n'étant pas signalés dans la littérature scientifique (voir partie expérimentale). Les benzènesulfochlorures (2, 3) d'ailleurs, ont été obtenus par action de la chlorhydrine de l'acide sulfurique [29 - 32] sur le benzène, substitué ou non, pour le cas des produits 2 [30, 32, 33] ou sur le p-carbéthoxyaminobenzène pour le cas du produit 3 (34, 36). La réaction a lieu dans le chloroforme, à basse température (-5° à -10°) et la chlorhydrine de l'acide sulfurique se trouve en excès (deux ou trois moles pour une mole de benzène) dans le mélange réactionnel [29, 30, 31].

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris dans l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. De même ne sont pas corrigés les points d'ébullition. Les indices de réfraction ont été mesurés dans l'appareil Abbe, après distillation sous vide poussé. Les microanalyses ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. (Paris) ainsi qu'au Laboratoire de Microanalyse de la Société Ciba (Bâle) par le Dr Padowetz, que nous remercions vivement.

1. MATIÈRES PREMIÈRES

S-Alcoyl-cystéamines et -homocystéamines (1, $x=2$ et 3 respectivement).

En employant comme matières premières l'éthylèneimine et les mercaptans appropriés et suivant le procédé décrit par T. Wieland et al. [33] et G. Tsatsas et al. [32], ont été obtenues toutes les S-alcoyl-

cystéamines (*I*, $x = 2$, $R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_4\text{H}_9$) employées au cours du présent travail. Les rendements et constantes correspondaient à ceux de la littérature.

La méthode générale, rapportée dans la littérature [34 - 36] et comprenant la réduction du produit de condensation de l'acrylonitrile et des mercaptans appropriés, a été appliquée pour l'obtention des S-alcoyl-homocystéamines (*I*, $x = 3$, $R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_4\text{H}_9$) désirées. Il est cependant à noter que deux de ces dernières et notamment celles, dans lesquelles $R' = \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, sont des produits nouveaux, obtenus sous forme d'huiles incolores, dont nous avons préparé les picrates :

S-Ethyle-homocystéamine (*I*, $x = 3$, $R' = \text{C}_2\text{H}_5$), rdt. % = 78, $\text{Eb}_{14} = 80 - 82^\circ$, $n_D^{27} = 1,4785$.

Picrate : F = 126 - 128° (après recristallisation dans l'éthanol absolu)

Analyse, Calc. % pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$	C 37,9	H 4,6	N 16,1	S 9,2
Tr. %	38,9	4,4	16,2	9,2

S-Isopropyl-homocystéamine (*I*, $x = 3$, $R' = i\text{-C}_3\text{H}_7$), rdt. % = 97, $\text{Eb}_{14} = 105 - 107^\circ$, $n_D^{25,5} = 1,4720$.

Picrate : F = 101 - 103° (après recristallisation dans l'éthanol absolu)

Analyse, Calc. % pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$	C 41,5	H 5,4	N 14,9	S 8,5
Tr. %	41,3	5,2	14,9	8,6

Benzènesulfochlorures (2, 3).

Le p-carbéthoxyaminobenzènesulfochlorure, 3, a été obtenu par action de la phényluréthane sur la chlorhydrine de l'acide sulfurique, suivant les instructions de la littérature [29 - 31], avec un rendement de 76 %. F = 103 - 105°, après recristallisation dans l'acétone aqueuse (Litt., F = 103°).

Les benzènesulfochlorures, 2, substitués ou non en position para par un groupe R autre que la fonction amine, ont été préparés par action de la chlorhydrine de l'acide sulfurique (2-3 moles) sur le benzène (1 mole) substitué ou non, suivant la technique décrite dans la littérature [24 - 27]. C'est ainsi que nous avons obtenu les produits 2, dans lesquels $R = \text{H}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{OC}_3\text{H}_7\text{-n}, \text{OC}_4\text{H}_9\text{-n}$, avec les rendements et les constantes rapportés dans la littérature.

2. PRODUITS FINAUX

Sulfanilamides N¹- substitués par un groupe S-alcoyl-cystéamine ou -homocystéamine (Ia).a) N⁴- Carbéthoxy-dérivés des (Ia), 4.

Dans une fiole conique munie d'un système d'agitation mécanique et d'une ampoule à brome, on charge 0,04 mole de S-alcoyl-cystéamine ou -homocystéamine (*I*, *x* = 2 ou 3) et 0,088 mole de carbonate de sodium anhydre dissous dans 50 ml d'eau et 50 ml d'acétone. Sous une agitation vigoureuse et en refroidissant extérieurement par l'eau, on ajoute goutte à goutte 0,044 mole de p-carbéthoxy-aminobenzènesulfochlorure (3), dissous dans 20 ml d'acétone. Après la fin de l'addition du réactif, on poursuit l'agitation pendant 8 heures à la température ambiante. Puis on filtre et on chasse le solvant par léger chauffage, sous pression réduite. Le résidu est neutralisé par l'acide chlorydrique à 10%, jusqu'à pH ~ 6. Le produit solide, qui se dépose, est essoré, lavé à l'eau et séché, puis recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Les produits de formule 4 qui sont préparés comme il vient d'être décrit, sont rassemblés dans le tableau I, avec leurs constantes et analyses.

b) P r o d u i t s (Ia).

Ils ont été obtenus par hydrolyse alcaline [23] des N⁴- carbéthoxy-dérivés correspondants (4), comme suit :

Le mélange de 6 g de N⁴- carbéthoxy-dérivé (4) et de 65 ml d'une solution 2N d'hydroxyde de sodium est chauffé sur bain-marie pendant une heure. La solution obtenue est refroidie et neutralisée avec précaution, à l'aide d'acide chlorydrique (2N). Le solide qui se sépare est essoré, lavé à l'eau et séché puis recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Les produits (Ia) obtenus comme il vient d'être décrit, figurent dans le tableau II avec leurs constantes et analyses.

Benzènesulfonamides, portant ou non en position para un substituant R, autre que la fonction amine et substitués sur

l'azote par une fonction S-alcoyl-cystéamine ou -homocystéamine (Ib).

Les produits (Ib) ont été obtenus par condensation des sulfochlorures correspondants (2) avec les S-alcoyl-cystéamines ou -homocystéamines (I, $x = 2$ ou 3) appropriées, dans des conditions opératoires identiques à celles décrites pour la préparation des N⁴-carbéthoxy-dérivés, (4) des composés (Ia). Les produits de formule (Ib) sont pour la plupart des liquides épais, qui distillent sans décomposition, sous pression réduite. Les quelques solides fondent à basse température. Les produits (Ib) ainsi préparés, sont réunis dans les tableaux III, IV, V et VI.

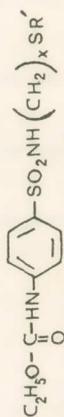
PARTIE PHARMACOLOGIQUE

Quelques produits représentatifs des diverses séries de produits décrits dans le présent travail, ont été soumis à l'examen biologique, plus particulièrement à l'examen antimicrobienne et anthelminthique. Nous donnons ci-dessous quelques détails de cet examen :

a) **A c t i v i t é a n t i m i c r o b i e n n e.** Les substances rapportées au tableau VII ont été examinées vis-à-vis des microorganismes suivants. *Staphylococcus album*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiela aerobacter*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium notatum*, *Sporobolomyces salmonicolor*. L'essai consistait à la détermination des zones de régression du développement du microorganisme, à l'aide de disques de papier imbibés de la substance à examiner, sur agar, suivant la méthode décrite par Fust et Böhut [37]. Aucun des produits essayés n'a montré d'activité antimicrobienne.

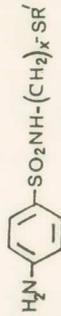
b) **A c t i v i t é a n t h e l m i n t h i q u e.** Les mêmes substances rapportées au tableau VII, ont été essayés pour leurs propriétés anthelminthiques éventuelles, sur des souris (pinworm expérimentalement infestées par des nématoides (*Syphacia obvelata*, *Aspicularis tetraptera*). Les résultats de cet examen sont rapportés au tableau VII et ont été obtenus par administration, par voie buccale, de 250 mg/kg une fois par jour, pendant quatre jours, suivant la technique décrite par R. Cavies et al. [38].

TABLEAU I



R'	x	Rr %	F °C	Formule moléculaire	C %		H %		N %		S %	
					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
CH ₃	2	96	138-140	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂	45,2	15,1	5,7	5,7	8,8	8,7	20,1	20,1
CH ₃	3	90	129	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	46,9	46,8	6,0	6,0	8,4	8,5	19,3	19,2
C ₂ H ₅	2	91	135-137	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	46,9	46,8	6,0	5,9	8,4	8,3	19,3	19,2
C ₂ H ₅	3	88	140	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	48,5	48,4	6,4	6,4	8,0	8,1	18,5	18,7
C ₃ H ₇ -iso	2	95	127-128	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	48,5	48,4	6,4	6,3	8,0	8,1	18,5	18,6
C ₃ H ₇ -iso	3	94	116-117	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	49,9	50,0	6,7	6,6	7,7	7,8	17,8	17,7
C ₄ H ₉ -n	2	93	108-110	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	49,9	49,8	6,7	6,7	7,7	7,7	17,8	17,9
C ₄ H ₉ -n	3	94	105-106	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	51,3	51,3	7,0	6,9	7,5	7,5	17,1	17,1

T A B L E A U II



R'	x	Rt%	F °C	Formule moléculaire	A n a l y s e							
					C %		H %		N %		S %	
					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
CH ₃	2	82	73-75C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	43,9	43,8	5,7	5,8	11,4	11,5	26,0	26,1
CH ₃	3	91	94-95C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	46,1	46,0	6,2	6,1	10,8	10,8	24,6	24,7
C ₂ H ₅	2	80	70-72C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	46,1	46,0	6,2	6,2	10,8	10,7	24,6	24,5
C ₂ H ₅	3	91	77-78C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂	48,1	48,0	6,6	6,5	10,2	10,2	23,3	23,3
C ₃ H ₇ -iso	2	91	88-90C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂	48,1	48,1	6,6	6,6	10,2	10,1	23,3	23,2
C ₃ H ₇ -iso	3	83	82-83C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	49,9	50,0	6,9	6,9	9,7	9,8	22,2	22,2
C ₄ H ₉ -n	2	87	54-56C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	49,9	49,8	6,9	7,0	9,7	9,7	22,2	22,2
C ₄ H ₉ -n	3	95	82-84C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₂	51,6	51,7	7,3	7,2	9,2	9,3	21,2	21,2

T A B L E A U III

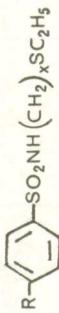


H R	x	Rt%	F °C	Eb. °C	n _D ^t	Formule moléculaire	A n a l y s e							
							C %	H %	N %					
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.		
H	2	77	---	192-194/0,7mm	1,5575 ³⁴	C ₉ H ₁₃ NO ₂ S ₂	46,7	46,8	5,6	5,6	6,0	5,9	27,7	27,7
H	3	80	---	197-199/0,8mm	1,5530 ^{30,5}	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ S ₂	48,9	48,9	6,1	6,0	5,7	5,7	26,1	26,2
Cl	2	94	69-71	---	---	C ₉ H ₁₂ ClNO ₂ S ₂ *	40,7	40,8	4,5	4,4	5,3	5,4	24,0	24,1
Cl	3	86	61-63	---	---	C ₁₀ H ₁₄ ClNO ₂ S ₂ **	42,9	42,9	5,0	5,0	5,0	5,1	22,9	22,9
CH ₃	2	85	---	205-207/0,4mm	1,4845 ^{38,5}	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ S ₂	48,9	48,8	6,1	6,0	5,7	5,6	26,1	26,0
CH ₃	3	94	72	---	---	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ S ₂	50,9	50,8	6,6	6,7	5,4	5,4	24,7	24,8
OCH ₃	2	84	---	211-212/0,5mm	1,5615 ^{35,5}	C ₁₀ H ₁₅ NO ₃ S ₂	45,9	45,9	5,8	5,8	5,3	5,3	24,5	24,5
OCH ₃	3	80	---	225-227/0,5mm	1,5560 ³¹	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃ S ₂	47,9	47,8	6,2	6,2	5,0	5,0	23,3	23,2
O ₂ H ₅	2	83	---	210-212/0,5mm	1,5535 ³³	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃ S ₂	47,9	47,9	6,2	6,3	5,0	5,1	23,3	23,1
O ₂ H ₅	3	93	64-66	---	---	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃ S ₂	49,8	49,9	6,6	6,6	4,8	4,7	22,2	22,2
O ₃ H ₇ -η	2	78	---	216-218/0,6mm	1,5435 ³⁵	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃ S ₂	49,8	49,8	6,6	6,5	4,8	4,8	22,2	22,1
O ₃ H ₇ -η	3	92	64-65	---	---	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ S ₂	51,4	51,5	6,9	7,0	4,6	4,5	21,1	21,0
O ₄ H ₉ -η	2	88	---	224-226/0,5mm	1,5395 ³⁸	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ S ₂	51,4	51,4	6,9	6,9	4,6	4,5	21,1	21,1
O ₄ H ₉ -η	3	86	---	234-236/1mm	1,5365 ^{38,5}	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂	52,9	52,9	7,3	7,2	4,4	4,5	20,2	20,2

* Chlore : Calc. % : 13,3 — Tr. % : 13,4

** Chlore : Calc. % : 12,6 — Tr. % : 12,7

TABLEAU IV



R	x	Rt %	F°C	Eb. °C.	n _D ^t	Formule moléculaire	C%		H%		N%		S%	
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
H	2	85	--	185-187/0, 4mm	1,5515 ²⁹	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ S ₂	48,9	48,9	6,2	6,1	5,7	5,6	26,1	26,2
H	3	65	--	188-190/0, 4mm	1,5440 ²⁸	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ S ₂	50,9	50,9	6,6	6,7	5,4	5,3	24,7	24,7
Cl	2	86	--	190-191/0, 4mm	1,5610 ^{29,5}	C ₁₀ H ₁₄ ClNO ₂ S ₂ *	42,9	42,8	5,0	5,0	5,0	5,1	22,9	22,9
Cl	3	87	--	192-194/0, 4mm	1,5545 ²⁵	C ₁₁ H ₁₆ ClNO ₂ S ₂ **	44,9	44,8	5,5	5,6	4,7	4,7	21,8	21,7
CH ₃	2	78	--	190-192/0, 4mm	1,5460 ²⁹	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ S ₂	50,9	50,8	6,6	6,6	5,4	5,5	24,7	24,6
CH ₃	3	88	--	187-188/0, 5mm	1,5425 ^{27,5}	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ S ₂	52,7	52,7	7,0	7,0	5,1	5,1	23,4	23,3
OCH ₃	2	80	--	197-199/0, 6mm	1,5525 ³¹	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃ S ₂	47,9	48,0	6,2	6,2	5,0	5,1	23,3	23,2
OCH ₃	3	87	--	185-187/0, 4mm	1,5500 ²⁶	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃ S ₂	49,8	49,8	6,6	6,6	4,8	4,7	22,2	22,1
OC ₂ H ₅	2	81	--	201-202/0, 6mm	1,5475 ²⁷	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃ S ₂	49,8	49,9	6,6	6,6	4,8	4,7	22,2	22,3
OC ₂ H ₅	3	86	52-54	----	----	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ S ₂	51,4	51,3	6,9	6,8	4,6	4,7	21,1	21,1
OC ₃ H ₇ -η	2	86	--	189-191/0, 5mm	1,5395 ²⁹	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ S ₂	51,4	51,5	6,9	7,0	4,6	4,7	21,1	21,0
OC ₃ H ₇ -η	3	74	42-45	----	----	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂	52,9	52,8	7,3	7,2	4,4	4,3	20,2	20,1
OC ₄ H ₉ -η	2	70	--	220-222/0, 7mm	1,5345 ^{28,5}	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂	52,9	53,0	7,3	7,3	4,4	4,4	20,2	20,2
OC ₄ H ₉ -η	3	89	43-45	----	----	C ₁₅ H ₂₅ NO ₃ S ₂	54,3	54,4	7,6	7,6	4,2	4,3	19,3	19,4

* Chlore : Calc. % : 12,7. — Tr. % : 12,6

** Chlore : Calc. % : 12,1. — Tr. % : 12,1

T A B L E A U V



R	x	Rt %	F°C	Eb. °C	n _D ^t	Formule moléculaire	A n a l y s e			C o m p o s i t i o n				
							Calc.	Tr.	S %	Calc.	Tr.	S %		
H	2	82	--	196-198/0,5mm	1,5385 ^{35,5}	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ S ₂	50,9	50,9	6,6	6,7	5,4	5,3	24,7	24,6
H	3	81	--	193-195/0,3mm	1,5380 ³¹	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ S ₂	52,7	52,8	7,0	7,0	5,1	5,0	23,4	23,3
Cl	2	94	59-61	----	----	C ₁₁ H ₁₆ ClNO ₂ S ₂ *	44,9	44,9	5,5	5,4	4,7	4,7	21,8	21,9
Cl	3	94	50-51	----	----	C ₁₂ H ₁₈ ClNO ₂ S ₂ **	46,8	46,8	5,9	5,8	4,5	4,6	20,8	20,8
CH ₃	2	85	--	203-205/0,6mm	1,5355 ³⁶	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ S ₂	52,7	52,8	7,0	7,0	5,1	5,1	23,4	23,3
CH ₃	3	88	--	200-202/0,4mm	1,5370 ^{23,5}	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂ S ₂	54,3	54,4	7,3	7,3	4,8	4,9	22,3	22,4
OCH ₃	2	80	--	212-214/0,4mm	1,5440 ^{34,5}	C ₁₂ H ₁₉ NO ₃ S ₂	49,8	49,7	6,6	6,5	4,8	4,8	22,1	22,0
OCH ₃	3	89	46-48	----	----	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ S ₂	51,4	51,3	6,9	6,9	4,6	4,7	21,1	21,2
OC ₂ H ₅	2	70	--	215-217/0,7mm	1,5370 ^{33,5}	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ S ₂	51,4	51,5	6,9	6,8	4,6	4,6	21,1	21,0
OC ₂ H ₅	3	93	51-53	----	----	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂	52,9	52,8	7,3	7,3	4,4	4,5	20,2	20,1
OC ₃ H ₇	2	93	--	210-211/0,5mm	1,5305 ³⁵	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂	52,9	52,9	7,3	7,3	4,4	4,4	20,2	20,2
OC ₃ H ₇	3	90	46-48	----	----	C ₁₅ H ₂₅ NO ₃ S ₂	54,3	54,4	7,6	7,6	4,2	4,3	19,3	19,3
OC ₄ H ₉	2	87	--	217-219/0,5mm	1,5275 ³³	C ₁₅ H ₂₅ NO ₃ S ₂	54,3	54,3	7,6	7,5	4,2	4,1	19,3	19,2
OC ₄ H ₉	3	85	56-58	----	----	C ₁₆ H ₂₇ NO ₃ S ₂	55,6	55,5	7,8	7,8	4,0	4,0	18,5	18,6

* Chlore : Calc. % : 12,0.— Tr. % : 12,2

** Chlore : Calc. % : 11,5.— Tr. % : 11,4

T A B L E A U VI

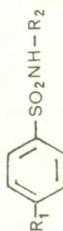


R	x	Rt %	F° C	Eb. °C	t _D ⁿ	Formule moléculaire	C %		H %		N %		S %	
							Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
H	2	71	--	185-187/0,5mm	1,5345 ²⁸	C ₁₂ H ₉ NO ₂ S ₂	52,7	52,8	7,0	7,1	5,1	5,2	23,4	23,3
H	3	88	--	212-214/0,6mm	1,5335 ^{20,5}	C ₁₃ H ₉ NO ₂ S ₂	54,3	54,3	7,3	7,4	4,8	4,7	22,3	22,3
Cl	2	90	--	196-198/0,5mm	1,5445 ²⁶	C ₁₂ H ₉ ClNO ₂ S ₂ *	46,8	46,9	5,9	5,9	4,5	4,4	20,8	20,8
Cl	3	86	--	216-218/0,7mm	1,5430 ^{22,5}	C ₁₃ H ₉ ClNO ₂ S ₂ **	48,5	48,4	6,2	6,1	4,3	4,2	19,3	19,4
CH ₃	2	84	--	194-196/0,5mm	1,5325 ²⁹	C ₁₃ H ₉ NO ₂ S ₂	54,3	54,2	7,3	7,2	4,8	4,7	22,3	22,2
CH ₃	3	95	50-52	--	--	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ S ₂	55,7	55,7	7,7	7,8	4,6	4,5	21,3	21,4
OCH ₃	2	88	--	210-212/0,6mm	1,5415 ²⁹	C ₁₃ H ₉ NO ₃ S ₂	51,4	51,5	6,9	7,0	4,6	4,5	21,1	21,2
OCH ₃	3	90	--	217-219/0,7mm	1,5375 ²⁴	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂	52,9	52,8	7,3	7,3	4,4	4,4	20,2	20,3
OC ₂ H ₅	2	83	--	202-204/0,6mm	1,5340 ²⁹	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂	52,9	52,9	7,3	7,3	4,4	4,2	20,2	20,1
OC ₂ H ₅	3	94	48-50	--	--	C ₁₅ H ₂₅ NO ₃ S ₂	54,3	54,2	7,6	7,5	4,2	4,3	19,3	19,4
OC ₃ H ₇ -η	2	83	--	202-204/0,5mm	1,5295 ²⁶	C ₁₅ H ₂₅ NO ₃ S ₂	54,3	54,4	7,6	7,7	4,2	4,2	19,3	19,2
OC ₃ H ₇ -η	3	92	35-37	--	--	C ₁₆ H ₂₇ NO ₃ S ₂	55,6	55,7	7,8	7,8	4,0	4,0	18,5	18,4
OC ₄ H ₉ -η	2	72	--	208-210/0,6mm	1,5240 ²⁹	C ₁₆ H ₂₇ NO ₃ S ₂	55,6	55,6	7,8	7,8	4,0	4,1	18,5	18,4
OC ₄ H ₉ -η	3	90	44-46	--	--	C ₁₇ H ₂₉ NO ₃ S ₂	56,7	56,8	8,1	8,0	3,9	4,0	17,8	17,9

* Chlore : Calc. % : 11,5. — Tr. % : 11,6

** Chlore : Calc. % : 11,0. — Tr. % : 11,1

T A B L E A U VII



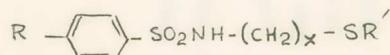
No	R ₁	R ₂	A		B	
			Syphacia	Obvelata	Aspicularis	Tetraptera
1	H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0/4	0	0	0
2	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	0/4	0	0	0
3	Cl	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0/4	0	0	0
4	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0/4	58	0	0
5	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	0/4	0	0	0
6	OC ₄ H ₉ -n	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	0/4	0	0	0
7	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0/4	58	0	0
8	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₇ -iso	0/4	51	0	0
9	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0/4	80	0	0
10	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SC ₄ H ₉ -n	2/4	65	0	0
11	OC ₄ H ₉ -n	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₇ -iso	0/4	0	61	0
12	OC ₄ H ₉ -n	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0/4	0	0	0
13	OC ₆ H ₁₃ -n	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SC ₄ H ₉ -n	0/4	0	50	0
14	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0/4	0	0	0
15	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₇ -iso	0/4	0	57	0
16	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0/4	0	0	0
17	NH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SC ₄ H ₉ -n	0/4	58	0	0

A : Nombre de souris mortes
au cours des essais / nom-
bre de souris soumises à
l'essai.

B : Pourcentage de déparasi-
tation.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν ἐργασίαν αὐτὴν περιγράφεται ἡ σύνθεσις ὠρισμένων νέων βενζολο-
σουλφοναμιδίων (I) ὑποκατεστημένων εἰς θέσιν παρὰ τοῦ βενζολικοῦ πυρῆνος,
ὑπὸ ἀμινομάδος, χλωρίου, ἀλκυλίου ἢ ἀλκοξυλίου καὶ εἰς τὸ ἕτερον τμήμα ἐπὶ
τοῦ ἀζώτου τοῦ ἀντιστοιχοῦντος εἰς τὴν σουλφοναμιδικὴν δμάδα, διὰ μιᾶς
S-ἀλκυλοκυστεαμίνης ἢ ὁμοκυστεαμίνης,



$$X = 2 \text{ ἢ } 3$$

$$R = \text{H}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{OC}_3\text{H}_7 - n, \text{OC}_4\text{H}_9 - n$$

$$R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7 - \text{iso}, \text{C}_4\text{H}_9 - n$$

Ἡ σύνθεσις τῶν προϊόντων (I) ἐπετεύχθη διὰ κλασσικῆς μεθόδου παρα-
σκευῆς τῶν σουλφοναμιδίων, ἐκ τῶν ἀντιστοιχῶς ὑποκατεστημένων ἢ μὴ εἰς θέσιν
παρὰ βενζολοσουλφοχλωριδίων, μετὰ τῶν S-ἀλκυλοκυστεαμίνης καὶ ὁμοκυστεαμί-
νης, ἐντὸς ἀκετονικοῦ διαλύματος, παρουσίᾳ ἀλκαλικοῦ μέσου (Na_2CO_3).

Αἱ οὕτω παρασκευασθεῖσαι ἐνώσεις δύνανται νὰ διαιρεθοῦν εἰς δύο σειρὰς
ὡς ἀκολούθως :

α) Σουλφοναμίδια N^1 - ὑποκατεστημένα, εἴτε ἐνώσεις τοῦ γενικοῦ τύπου (I),
φέρουσαι εἰς πάρα θέσιν τοῦ ἀρωματικοῦ πυρῆνος τὴν ἀμινομάδα ὡς ὑποκατα-
στάτην. Αἱ ἐνώσεις αὗται παρεσκευάσθησαν ὑπὸ τὴν μορφήν τῶν N^4 - καρβαί-
θοξυ- N^1 - ὑποκατεστημένων σουλφαναμιδίων, τὰ ὅποια δι' ἀλκαλικῆς ὑδρολύ-
σεως ὠδήγησαν εἰς τ' ἀντίστοιχα ἐπιθυμητὰ N^1 - ὑποκατεστημένα σουλφανα-
λαμίδια. Αἱ ἐνώσεις αὗται εἶναι σώματα στερεὰ κρυσταλλικά.

β) Βενζολοσουλφοναμίδια τοῦ γενικοῦ τύπου (I) εἰς τὰ ὅποια ὁ ὑποκατα-
στάτης εἰς πάρα θέσιν εἶναι διάφορος τῆς ἀμινομάδος. Αἱ ἐνώσεις αὗται εἶναι
προϊόντα ὑγρὰ ἀποστάζοντα ἄνευ ἀποσυνθέσεως ὑπὸ ἠλαττωμένην πίεσιν ἢ στε-
ρεὰ μὲ χαμηλὸν σημεῖον τήξεως.

Ὁρισμένοι δυσκολίαι παρουσιάσθησαν κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς συνθέσεως
τῶν ἐνώσεων αὐτῶν λόγῳ τῆς φύσεως τῶν ὑποκαταστάτων, οἱ ὅποιοι μᾶς ἠνάγκα-
σαν νὰ καταφύγωμεν εἰς ὠρισμένας τροποποιήσεις ἢ βελτιώσεις τῶν προαναφερ-
θειῶν κλασσικῶν μεθόδων παρασκευῆς αἱ ὅποια ἐφηρημόσθησαν. Οὕτω παρε-
σκευάσαμεν 70 περίπου νέας ἐνώσεις αἱ ὅποια ὑπεβλήθησαν εἰς φαρμακολογικὸν
ἔλεγχον, ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἀντιμικροβιακὴν καὶ ἀνθελμινθικὴν δράσιν αὐτῶν.
Μικρὸς ἀριθμὸς ἐκ τῶν ἐνώσεων, αἱ ὅποια ἔχουν ἐξετασθῆ μέχρι στιγμῆς,

ἐνεφάνησαν ἀξιοσημείωτον ἀνθελμινθικὴν δράσιν, δεδομένου ὅτι προκαλοῦν ἐλάττωσιν τοῦ ἀριθμοῦ ἐλμίνθων εἰς ἀναλογίαν 50-80⁰/₀, δοκιμασθεῖσαι εἰς ποντικούς μολυνθέντας πειραματικῶς διὰ νηματοελμίνθων.

Ἡ μελέτη τυχὸν ὑπογλυκαιμικῆς δράσεως τῶν προϊόντων διεξάγεται εἰσέτι καὶ δὲν ἔχει περατωθῆ.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Gelmo, J. Prakt. Chem., **77**, 369 (1908).
2. G. Domagk, Deuts. Med. Voch., **61**, 250 (1935).
3. J. Tréfouël, Mme J. Tréfouël, F. Nitti, D. Bovet, Compt. Rend. Soc. Biol. **120**, 1077 (1935); Prod. Pharm., **2**, 224 (1947); Traité de Chimie Organique de Grignard, XXII, Masson Edit. Paris, 1953, p. 1203.
4. A. Fuller, Lancet, **1**, 194 (1937).
5. G. Buttle - W. Gary - D. Stephenson, *ibid.*, **1**, 1286 (1936).
6. P. Long - E. Bliss, J. Am. Med. Assoc., **108**, 32 (1937).
7. S. Rosenthal - H. Bauer - S. Branham, Public Health Reports (U. S.), **52**, 662 (1937).
8. A. Burger, «Medicinal chemistry», John Wiley and Son, Inc., New York, N. Y., 1969, p. 255-304.
9. M. Janbon - J. Chaptal, XLII, Congr. Méd. Alién et Neurol. de France, Montpellier, 28-30. 10. 1942, Masson Edit. Paris.
10. M. Janbon - J. Chaptal - A. Vedel - J. Schaap, Montpellier Med., **21**, 441 (1942).
11. J. Vonkennel - J. Kimming, Klin. Woch., **20**, 2 (1941).
12. A. Loubatières - L. Goldstein - J. Metropolitan ski - J. Schaap, XLII Congr. Med. Alién et Neurol. de France, Montpellier, 28-30. 10. 1942, Masson Edit. Paris.
13. A. Loubatière, Compt. Rend. Soc. Biol., **138**, 766 (1944).
14. A. Dantzenberg, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., **218**, 97 (1935).
15. H. Barth, Pharmazie, **10**, 549 (1955).
16. H. Herbst, «Neuere Entwicklungen auf dem Gebiete therapeutisch verwendbarer organischer Schwefel-Verbindungen» in Fortschritte der Arzneimittel-Forschung». E. Jucker Editor, Birkhäuser Verlag, Basbel/Stuttgart, 1962, Vol. 4, pp. 168-187.
17. H. Frank - J. Fuchs, Deuts. Med. Voch., **80**, 1449 (1955).
18. J. D. Achelis - K. Hardebeck, Deuts. Med. Voch., **80**, 1452 (1955).
19. F. Bertram - E. Benefeld - H. Otto, Deuts. Med. Voch., **81**, 275 (1956).
20. G. Ehrhart, Naturw., **43**, 93 (1955).

21. C. Grundmann, Chem. Ber., **81**, 5 (1948).
22. —, ibid., **81**, 7-8 (1948).
23. —, ibid., **81**, 9-10 (1948).
24. G. Tsatsas - C. Sandris - D. Kontonasios, Bull. Soc. Chim. Fr., p. 2160 (1963).
25. T. Wieland - E. Möeller - G. Dieckelmann, Chem. Ber., **85**, 1035 (1952).
26. G. Tsatsas - C. Sandris - D. Kontonasios, Bull. Soc. Chim. Fr., p. 3100 (1964).
27. C. Hurd - L. Gershbeim, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2328-35 (1947).
28. A. Kjaer - F. Marcus - J. Conti, Acta Chem. Scand., **7**, 1370 (1935).
29. P. Latimer - R. Bost, J. Am. Chem. Soc., **59**, 2500 (1937).
30. E. Huntress - F. Carten, J. Am. Chem. Soc., **62**, 511, 603 (1940).
31. M. H. Carre - H. P. Brown, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1170 (1947).
32. S. Morgan - H. Cretcher, J. Am. Chem. Soc., **70**, 375 (1948).
33. F. Delacoux, Prod. Pharm., **20**, 281 (1965).
34. H. Gilman, ed. «Organic Syntheses», John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1932, Coll. Vol. 1, p. 8.
35. J. Stewart, J. Chem. Soc., **121**, 2555 (1922).
36. R. Adams - P. Long - J. Johanson, J. Am. Chem. Soc., **61**, 2342 (1939).
37. B. Fust - E. Böhn, A Rapid disk Method for Determining the susceptibility of Bacteria to Madribon, other sulfonamides and Antibiotics. Path. et Microbiol. (Basel), **24**, 378-383 (1961).
38. R. Cavier - R. Rips - G. Huet, Chim. Ther. **4**, 353 (1969).