

سنتز سولفاتiazول در شرایط ملایم

محمدهادی قاسمی*⁺، سکینه مفتاح

تهران، دانشگاه تهران، جهاد دانشگاهی واحد تهران، گروه پژوهشی شیمی کاربردی، صندوق پستی ۱۸۶ - ۱۳۱۴۵

چکیده: سولفاتiazول، یکی از داروهای سولفا با فرمول مولکولی $C_9H_9N_2O_2S_2$ ، در صنایع دارویی به عنوان یک ماده ضد باکتری شناخته می‌شود و در مقیاس گسترده در درمان عفونت‌های باکتریایی در انسان و دامپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. تاکنون روش‌های گوناگونی برای سنتز سولفاتiazول گزارش شده است، اما انجام این روش‌ها مستلزم به کارگیری حلال‌های گران و با سمیت زیاد بوده و یا در صورت استفاده از حلال‌های دیگر بازده کمی گزارش شده است. در این پژوهش از حلال‌های گوناگون در مرحله تشکیل سولفونامید در سنتز سولفاتiazول استفاده شد که از آن میان بهترین نتیجه‌ها در ۲ - پیکولین به عنوان یک حلال مؤثر، ارزان و تجاری به دست آمد.

واژه‌های کلیدی: سولفاتiazول، ۲ - آمینوتiazول، استیل سولفانیلیل کلرید، ۲ - پیکولین، شرایط ملایم.

KEY WORDS: Sulfathiazole, 2-Aminothiazole, Acetyl sulfanilyl chloride, 2-Picoline, Mild conditions.

مقدمه

ایمنی کار و اثرهای زیست محیطی، روشی که در آن آنیلین ماده اولیه است، روشی مناسب می‌باشد که در شکل ۱ نشان داده شده است. در سال ۱۹۴۴ میلادی، جورج نیوبری این ترکیب را از واکنش پارا استیل سولفانیلیل کلرید با ۲-آمینوتiazول و سپس هیدرولیز محصول واکنش به دست آورد [۱۲]. در این روش ۲-آمینوتiazول در پیریدین بی‌آب حل شده، و سپس به تدریج استیل سولفانیلیل کلرید به آن اضافه می‌شود. فراورده‌ی روغنی شکل با استیک اسید نوبلور شده، در محلول سود ۲ مولار هیدرولیز می‌شود. استفاده از حلال پیریدین و بازده پایین واکنش از عیب‌های این روش به شمار می‌روند. در سال ۱۹۵۲ میلادی، توماس این ترکیب را در محلول آب و استون و با استفاده از کاتالیست سدیم بی‌کربنات سنتز نمود [۱۳]. همچنین سولفاتiazول ممکن است از تراکم هالوکتون‌ها، آلدئیدها و یا استرها با N_4 - استیل سولفانیلیل تیواورها سنتز شود. به عنوان مثال، از واکنش ۴ - استیل سولفاتیواوره با کلرواستالدئید، می‌توان سولفاتiazول را سنتز نمود [۱۴].

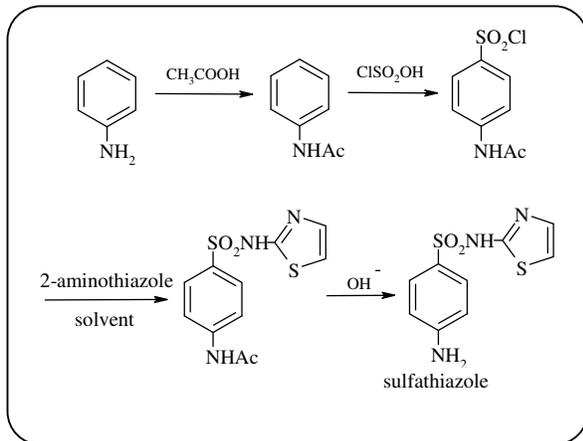
سولفونامیدها اولین عوامل مؤثر در شیمی درمانی با سمیت بسیار کم بودند که به طور وسیع برای درمان عفونت‌های باکتریایی در بشر به کار رفت [۱، ۲]. سولفونامیدها به عنوان یکی از مؤثرترین ترکیب‌های ضد میکروبی، دارای روش سنتز ساده‌ای هستند [۱۰ - ۳]. سولفاتiazول، ۲-N-تiazولیل سولفانیلامید، یک داروی سولفا با فرمول مولکولی $C_9H_9N_2O_2S_2$ است که در صنایع دارویی بسیار مفید می‌باشد. سولفاتiazول در مقیاس بالا برای درمان بیماری‌های سوزاک، ذات‌الریه و دیگر عفونت‌های باکتریایی کاربرد دارد و در صنایع دارویی به عنوان یک ماده ضد باکتری شناخته شده و به طور گسترده در دامپزشکی مصرف می‌شود [۱۱]. سنتز سولفاتiazول به طرق مختلف قابل انجام می‌باشد. با استفاده از ماده اولیه آنیلین و کلروبنزن می‌توان سولفاتiazول را سنتز نمود. با در نظر گرفتن جنبه‌های اقتصادی، بازده مراحل گوناگون، خلوص فراورده، پیچیدگی روش، سرعت انجام واکنش،

+E-mail: mhghassemi@ut.ac.ir

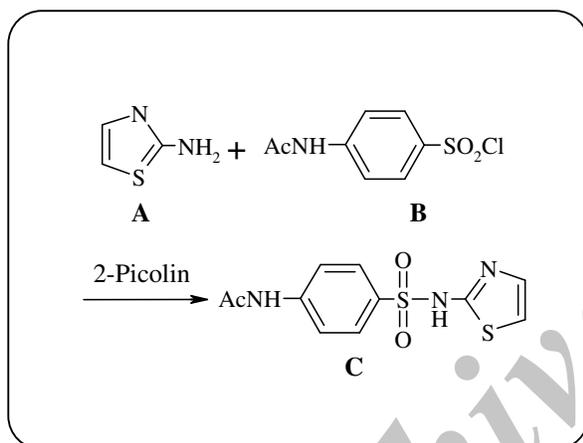
*عهده دار مکاتبات

بخش تجربی

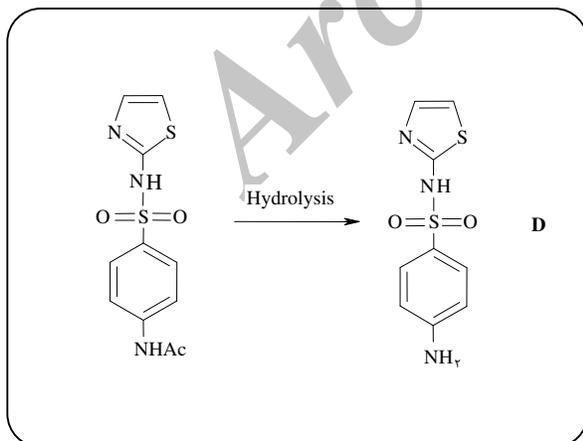
روش عمومی برای سنتز سولفاتiazول



شکل ۱- مرحله‌های سنتز سولفاتiazول از آنیلین.



شکل ۲- سنتز استیل سولفاتiazول.



شکل ۳- سنتز سولفاتiazول.

۲- آمینوتiazول از شرکت مرک خریداری شد و پاراستامید و بنزن سولفونیل کلرید در آزمایشگاه سنتز شد. دیگر مواد شیمیایی و حلال‌ها از مواد تجاری موجود در بازار تهیه شده و بدون خالص‌سازی مصرف شدند. پیشرفت واکنش‌ها به وسیله TLC با استفاده از پلیت سیلیکاژل 254 G/UV SiL دنبال شد. از دستگاه Bruke NMR 500 شرکت برای طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ استفاده شد. از دستگاه اسپکتروفتومتر شرکت Shimadzu مدل FTIR-43000 برای گرفتن طیف‌های مادون قرمز استفاده شد. برای انجام آزمایش‌ها نیز از یک هیتر مغناطیسی و یک راکتور شیشه‌ای به همراه تجهیزات مربوطه استفاده شد.

مطابق شکل ۲، ۰/۵ گرم ۲- آمینوتiazول (۵ میلی‌مول A) در ۱۰ میلی‌لیتر ۲-پیکولین در دمای محیط اضافه شده، ۱/۱۷ گرم پاراستامیدوبنزن سولفونیل کلرید (۵ میلی‌مول B) به تدریج همراه با به هم خوردن شدید به مخلوط واکنش اضافه شد. با افزایش دما تا 65°C به مدت یک ساعت هم خورد. سپس حلال با روتاری از مخلوط واکنش جدا شده، باقیمانده در ۲۰ میلی‌لیتر محلول رقیق سدیم کربنات حل شد. بعد از صاف کردن ناخالصی‌ها، pH محلول مادر با استیک اسید گلاسیال به ۵/۵ رسیده، به مدت یک ساعت در دمای محیط هم خورد. پس از صاف کردن رسوبات و شست و شو با آب، ۰/۹۹ گرم استیل سولفاتiazول (C) با بازده ۸۸ درصد و نقطه ذوب 254°C به دست آمد. طیف FT-IR و $^1\text{H-NMR}$ ترکیب فوق با منابع مطابقت دارد [۱۵].

هیدرولیز: مطابق شکل ۳، ۲/۹۷ گرم استیل سولفاتiazول (۱۰ میلی‌مول C)، در محلولی از ۱ گرم سدیم هیدروکسید در ۱۰ میلی‌لیتر آب حل شده، به مدت دو ساعت در دمای $65-70^\circ\text{C}$ هم خورد. برای اطمینان از پیشرفت واکنش، نمونه کوچکی از محلول (۰/۵ میلی‌لیتر) به مقدار اضافی از هیدروکلریک اسید غلیظ افزوده شد. در صورت تشکیل نشدن رسوب، فرایند هیدرولیز کامل شده است. بعد از سرد شدن، pH محلول با هیدروکلریک اسید غلیظ به ۶/۵ رسیده به مدت یک ساعت در دمای محیط هم خورد. رسوبات سولفاتiazول پس از صاف کردن و شست و شو با آب سرد، در محلول رقیق سدیم کربنات نوبلور شد. سرانجام ۲/۱۲ گرم سولفاتiazول (D) با نقطه ذوب 201°C و بازده ۸۳ درصد به دست آمد. طیف FT-IR و $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب با منابع مطابقت دارد [۱۵].

جدول ۱- بررسی اثر عامل‌های مؤثر بر واکنش تولید سولفاتیازول - محیط حلال آب و استون (۱:۲).

شماره	نسبت مولی A:B	دمای واکنش (°C)	مدت زمان (h)	بازمعدنی	بازده (%)
۱	۱:۱	۶۵	۲	Na ₂ CO ₃	۳۲
۲	۱:۱/۵	۶۵	۲	"	۴۳
۳	۱:۲	۶۵	۲	"	۵۰
۴	۱:۲	RT	۲	"	۲۲
۵	۱:۲	۶۵	۱	"	۲۹
۶	۱:۲	۶۵	۳	"	۴۴
۷	۱:۲	۶۵	۲	NaHCO ₃	۴۱
۸	۱:۲	۶۵	۲	Na ₂ CO ₃ +NaHCO ₃	۴۶

جدول ۲- بررسی نوع حلال - دمای واکنش: ۶۵ °C.

شماره	نسبت مولی A:B	حلال	مدت زمان (h)	بازده (%)
۱	۱:۲	آب	۲	۳۳
۲	۱:۲	استون	۲	۳۰
۳	۱:۲	اتیل متیل کتون	۲	۳۴
۴	۱:۲	دی‌متیل سولفو کسید	۲	۳۱
۵	۱:۲	استون‌نیتریل	۲	۴۰
۶	۱:۲	۱ و ۴-دی‌اکسان	۲	۲۱
۷	۱:۲	تتراهیدروفوران	۲	۳۰
۸	۱:۲	دی‌متیل فرمامید	۲	۶۶
۹	۱:۲	۲-پیکولین	۲	۶۸
۱۰	۱:۲	پیریدین	۲	۶۹
۱۱	۱:۲	تری‌اتیل آمین	۲	۶۵

آزمایش‌های بهینه‌سازی شرایط واکنش

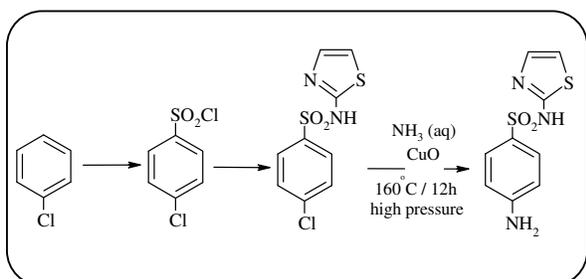
بر اساس بررسی‌های به عمل آمده، عامل‌هایی چون نسبت مولی واکنشگرها، درجه حرارت واکنش، مدت زمان انجام واکنش، نوع حلال و کاتالیست به عنوان عامل‌های مؤثر بر بازده فراورده تشخیص داده شد. بررسی این عامل‌ها و تأثیر آنها بر پیشرفت واکنش با انجام آزمون حلالیت، اندازه‌گیری pH و استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) صورت گرفت و پس از به دست آوردن فراورده با خلوص مورد نظر، بازده آن تعیین شد.

با استفاده از کاتالیست و برخی از حلال‌های آلی آزمایش‌های جدیدی نیز جهت افزایش بازده صورت گرفت. در ابتدا واکنش‌ها در محیط آب و استون انجام شد که نتایج آن در جدول ۱ گزارش شده است.

به منظور افزایش بازده، واکنش در حلال‌های دیگر نیز انجام شد که نتیجه‌های آن در جدول ۲ گزارش شده است. به کارگیری حلال آب و استون نتیجه‌های خوبی را دربر نداشته، لیکن حلال ۲-پیکولین تأثیر بسیار چشمگیری بر افزایش بازده فراورده داشته است.

جدول ۳- بررسی اثر عامل‌های مؤثر بر واکنش تولید سولفاتیازول در حلال ۲- پیکولین.

شماره	نسبت مولی A:B	دمای واکنش (°C)	مدت زمان (h)	بازده (%)
۱	۱:۱	RT	۲	۴۳
۲	۱:۱	۶۵	۲	۸۸
۳	۱:۱	۸۰	۲	۸۵
۴	۱:۱	۶۵	۴	۸۸
۵	۱:۱/۵	۶۵	۲	۷۳
۶	۱:۱/۵	۸۰	۲	۷۰
۷	۱:۲	۶۵	۲	۶۸
۸	۱:۲	۸۰	۲	۶۶



شکل ۴- مرحله‌های سنتز سولفاتیازول از کلروبنزن.

بعد از صاف کردن ناخالصی‌ها و اسیدی کردن محلول مادر تا pH برابر با ۵٫۵، رسوبات فراورده جمع‌آوری شد. ۱۳ گرم فراورده پاراکلروبنزن سولفون تیازولیل آمید با نقطه ذوب °C ۱۷۰ و بازده ۹۵ درصد به دست آمد. سپس ۲٫۷۵ گرم از آن با ۱۰ میلی‌لیتر آمونیاک در حضور ۱ گرم اکسید مس طی دوازده ساعت در اتوکلاو و دمای °C ۱۶۰ و تحت فشار ناشی از آن حرارت دید و بعد از سرد شدن مخلوط واکنش و جدا کردن حلال، رسوب باقیمانده در محلول رقیق سدیم کربنات نوبلور شد. فراورده با نقطه ذوب °C ۲۰۱ و بازده ۳۲ درصد به دست آمد.

نتیجه‌ها و بحث

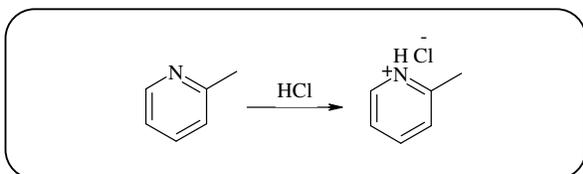
در واکنش ۲- آمینوتیازول با استیل سولفانیلید کلرید، با توجه به اینکه انجام این واکنش متضمن آزاد شدن هیدروکلریک اسید است، استفاده از حلال‌ها و یا کاتالیست‌هایی که به خروج آن کمک کند سبب پیشرفت واکنش و افزایش بازده می‌شود. از این دیدگاه

برهمن مینا، بهینه‌سازی شرایط واکنش در محیط حلال ۲- پیکولین بررسی شد. نتیجه‌ها در جدول شماره ۳ داده شده و بیانگر آن است که بهترین نتیجه‌ها در شرایط نسبت مولی ۱:۱، دمای °C ۶۵ و مدت زمان ۲ ساعت به دست می‌آید.

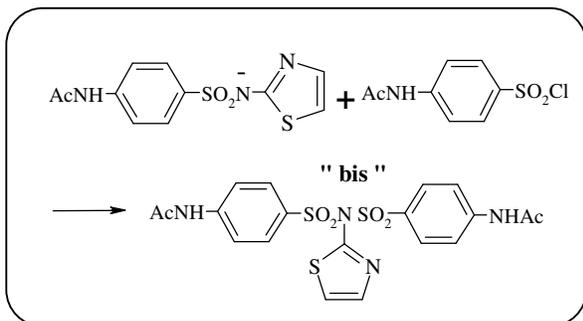
سنتز سولفاتیازول از کلروبنزن

مطابق شکل ۴، سنتز سولفاتیازول با به کارگیری کلروبنزن به عنوان ماده اولیه طی ۳ مرحله انجام شد. کنترل کیفی و کمی فراورده نهایی مطابق روش‌های قبلی صورت گرفت.

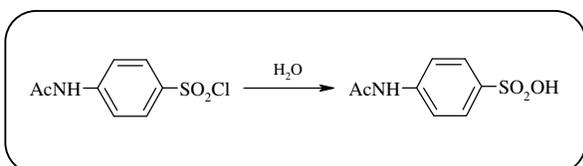
۱۱٫۳ گرم (۱۰۰ میلی‌مول) کلروبنزن در دمای °C ۷۰ قطره قطره طی یک ساعت به ۱۲٫۲ گرم (۱۰۵ میلی‌مول) کلروسولفونیک اسید و ۰٫۱ گرم سولفامیک اسید اضافه شد. واکنش به مدت ۱۵ دقیقه در این دما ادامه یافت. سپس ۱۸ گرم (۱۵۰ میلی‌مول) تیونیل کلرید، در دمای °C ۷۰ قطره قطره به مدت ۲ ساعت به آن اضافه شد. پس از سرد کردن مخلوط واکنش، مایع روغنی با احتیاط به داخل یک بشر ۱ لیتری حاوی خرده‌های یخ هدایت شد و به شدت هم زده شد. رسوب سفید پس از صاف کردن و شست و شو با آب، خشک شد. پاراکلروبنزن سولفونیل کلرید با نقطه ذوب °C ۴۸ و بازده ۹۴٫۵ درصد به دست آمد. ۱۰٫۵ گرم (۵۰ میلی‌مول) از فراورده به محلولی از ۵ گرم ۲- آمینوتیازول در ۵۰ میلی‌لیتر ۲- پیکولین طی ۱ ساعت در دمای محیط اضافه شد. واکنش به مدت دو ساعت دیگر در دمای °C ۶۵ ادامه یافت. پس از جدا کردن حلال از مخلوط واکنش، باقیمانده در ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول رقیق سدیم کربنات حل شد.



شکل ۵- نقش کاتالیستی ۲- پیکولین در کمک به خروج هیدروژن کلرید.



شکل ۶- تشکیل ترکیب "بیس".



شکل ۷- هیدرولیز پارا استیل سولفانیلیل کلرید به بنزن سولفونیک اسید.

و بنزن سولفونیک اسید است که از طریق هیدرولیز پاراستیل سولفانیلیل کلرید انجام می‌شود.

برای جلوگیری از واکنش ناخواسته فوق در محیط آبی، کنترل دما اهمیت به سزایی دارد. به این منظور، افزایش استیل سولفانیلیل کلرید، ابتدا در دمای محیط انجام می‌شود چرا که احتمال فرایند هیدرولیز در دماهای کاهش یافته خیلی کمتر است. سپس دمای واکنش تا دمای مورد نظر بالا می‌رود. اما در محیط حلال ۲- پیکولین، مشکل هیدرولیز استیل سولفانیلیل کلرید رفع شده است. حلالیت ترکیب استیل سولفاتiazول به دست آمده طی این مرحله، به شدت به pH محلول بستگی دارد. در محیط بازی ($pH > 8$)، نمک سدیم سولفاتiazول تشکیل می‌شود که در آب محلول است. بنابراین، استفاده از محلول بازی رقیق برای انحلال و ترسیب مجدد توسط استیک اسید، روش مناسبی برای خالص سازی و نوبلور کردن استیل سولفاتiazول به نظر می‌رسد. با افزایش قطره قطره و تدریجی استیک اسید به محلول بازی سدیم استیل سولفاتiazول، تا pH برابر ۵/۵ ترسیب کامل می‌شود.

اگر واکنش در حضور حلال بی‌اثر و بدون کاتالیست انجام شود به دلیل آنکه جدا شدن HCl از مخلوط واکنش به سختی صورت می‌گیرد، بازده واکنش به نسبت پایین می‌باشد. استفاده از ترکیب‌هایی که به خروج هیدروکلریک اسید کمک می‌کند در پیشرفت این واکنش کمک شایانی می‌کند. ترکیب‌هایی همچون سدیم بی‌کربنات، سدیم کربنات، آمونیم کربنات و ... برای این منظور مناسب هستند.

از میان حلال‌های آلی پیریدین یک حلال گران با سمیت بالا و دارای اثرات سرطان‌زایی می‌باشد، بنابراین استفاده از آن به عنوان حلال با محدودیت مواجه است. با استفاده از حلال آب و استون، بیشترین بازده استیل سولفاتiazول ۵۰ درصد است. اما با تغییر حلال به ۲- پیکولین در روش دوم، بازده ۸۸ درصد از فرآورده به دست آمد. از طرفی در روش دوم از نسبت مولی ۱:۱ از واکنش دهنده‌ها استفاده شد که در مقایسه با نسبت مولی ۲:۱ در روش نخست، یک برتری بزرگ محسوب می‌شود. ویژگی بارز ۲- پیکولین آن است که نقش دوگانه حلال/کاتالیست را بازی می‌کند. هر چند ۲- پیکولین هم خانواده ترکیب‌های پیریدین است، اما سمیت آن به مراتب کمتر از پیریدین می‌باشد. به همین دلیل، امروز ۲- پیکولین جایگزین مناسبی برای پیریدین در واکنش‌های شیمیایی است. با انحلال کامل مواد اولیه در ۲- پیکولین برخلاف حلال‌های دیگر و همچنین آب، محیط همگن و مناسبی برای واکنش فراهم می‌شود. ۲- پیکولین برخلاف آب اثر تخریب‌کنندگی سولفونیل کلرید را ندارد و از طرفی به دلیل خصلت بازی نیتروژن در حلقه، به خروج HCl آزاد شده در واکنش کمک کرده، نقش کاتالیستی بازی می‌کند (شکل ۵).

همانگونه که در جدول ۳ آمده است، دمای 65°C و زمان ۲ ساعت، جزء شرایط بهینه دما و زمان شناخته شده است. در دماهای کمتر از 65°C واکنش کامل نیست و در دماهای بالاتر، واکنش‌های جانبی ناخواسته، باعث کاهش بازده می‌شود. استیل سولفاتiazول تشکیل شده قدرت اسیدی بیشتری نسبت به ماده اولیه آن دارد، به طوری که در محیط بازی، به راحتی هیدروژن از دست می‌دهد و به صورت نمک بازی در می‌آید.

مطابق شکل ۶، نمک ایجاد شده می‌تواند به یک مول دیگر از استیل سولفانیلیل کلرید واکنش داده و یک ترکیب "بیس" ایجاد شود. بنابراین استفاده از مقادیر اضافی از استیل سولفانیلیل کلرید موجب کاهش بازده واکنش می‌شود (جدول ۳).

مطابق شکل ۷، در واکنش‌هایی که در محیط آبی انجام می‌شوند، یکی از مهم‌ترین واکنش‌های جانبی، تشکیل پارا استامید

نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن جنبه‌های گوناگون اقتصادی، خلوص و بازده فراورده، عدم پیچیدگی روش و ملاحظات زیست محیطی، مشخص شد که ۲ - پیکولین یک حلال مناسب برای تولید سولفاتiazول است. در مرحله تشکیل سولفونامید این زنجیره برای تولید استیل سولفاتiazول، بهترین نتیجه‌ها با استفاده از مواد اولیه ۲ - آمینوتiazول و استیل سولفانیل کلرید با نسبت مولی ۱:۱ در حلال ۲ - پیکولین در دمای 65°C و زمان یک ساعت به دست آمد. بعد از جداسازی و خالص‌سازی فراورده با تغییر pH محلول مادر، استیل سولفاتiazول با بازده قابل قبول ۸۸٪ و نقطه ذوب 254°C به دست آمد. سولفاتiazول در مرحله آخر طی فرایند هیدرولیز با بازده عالی و خلوص قابل قبول برای مصرف در صنایع دارویی به دست می‌آید.

به نظر می‌رسد ۲- پیکولین حلالی مناسب برای سولفوناسیون دیگر آمین‌های نوع اول باشد. با تعمیم این روش می‌توان برخی دیگر از داروهای سولفا از جمله سولفامتوکسازول، سولفادیازین، سولفادیمیدین، سولفاپیریدین و سولفاگانیدین را سنتز نمود.

تولید سولفاتiazول طی فرایند هیدرولیز کنترل شده و در مرحله آخر انجام می‌شود. طی آزمایش‌های بهینه‌سازی، مشخص شد که سولفاتiazول با این روش در دمای 65°C و زمان ۲ ساعت با بازده ۸۳ درصد و خلوص بیش از ۹۹ درصد به دست می‌آید. به دلیل حساسیت ماده اولیه به اسیدها و تجزیه آن، هیدرولیز بازی بر هیدرولیز اسیدی برتری دارد. غلظت سدیم هیدروکسید در فرایند هیدرولیز بسیار دارای اهمیت است. در غلظت‌های پایین سدیم هیدروکسید، فرایند هیدرولیز کامل نمی‌شود و در غلظت‌های بالا نیز، واکنش‌های جانبی ناخواسته باعث کاهش بازده می‌شوند. دما و زمان مورد نیاز برای هیدرولیز نیز باید به خوبی کنترل شوند.

حذف انتخابی گروه استیل در مرحله نهایی با این واقعیت هماهنگ است که استامیدها آسان‌تر از سولفونامیدها هیدرولیز می‌شوند، بنابراین در انجام عمل هیدرولیز شرایط واکنش به گونه‌ای تنظیم می‌شود که استامید به آمین تبدیل شود و تا حد ممکن واکنش رقابتی مربوط به گروه سولفونامید اتفاق نیفتد.

در زنجیره سنتز سولفاتiazول از کلروبنزن، عیب اصلی و عمده تبدیل استخلاف Cl- به آمین NH_2 در مرحله آخر می‌باشد. واقعیت آن است که استخلاف هالوژن آروماتیک به سختی وارد واکنش‌های نوکلئوفیلی می‌شود و برای برخی واکنش‌ها، باید شرایط سخت اعمال شود. از طرفی کاتالیست‌های مورد استفاده برای این تبدیل نیز گران بوده و افزون بر آن، جداسازی کاتالیست از فراورده در مرحله پایانی با مشکلاتی مواجه است.

مراجع

- [1] Northey E.H., "The Sulfonamides and Allied Compounds", Reinhold Publishing Corp., New York, pp. 517-577 (1948).
- [2] Supuran C.T., Casini A., Scozzafava A., Protease Inhibitors of the Sulfonamide Type: Anticancer, Antiinflammatory, and Antiviral Agents, *Med. Res. Rev.*, **5**, p. 535 (2003).
- [3] Anderson K.K., "Comprehensive Organic Chemistry", Jones D.N., Ed., Pergamon Press: Oxford, **3** (1979).
- [4] Northey E.H., Structure and Chemotherapeutic Activities of Sulfanilamide Derivatives, *Chemical Review*, **27**(1), p. 85 (1940).
- [5] Firouzabadi H., Iranpoor N., Jafarpour M., ZrCl_4 Dispersed on Dry Silica Gel Provides a Useful Reagent for S-Alkylation of Thiols with Alcohols Under Solvent-Free Conditions, *Tetrahedron Lett.*, **47**, p. 93 (2006).

- [6] Jafarpour M., Rezaeifard A., Aliabadi M., Catalytic Activity of Silica Gel in the Synthesis of Sulfonamides Under Mild and Solvent-Free Conditions, *Applied Catalysis A: General*, **358**, p. 49 (2009).
- [7] Meshram G.A., Vishvanath D. Patil, A Simple and Efficient Method for Sulphonation of Amines, Alcohols and Phenols with Cupric Oxide Under Mild Conditions, *Tetrahedron Letters*, **50**, p. 1117 (2009).
- [8] Greenfield A., Grosanu C., Convenient Synthesis of Primary Sulfonamides, *Tetrahedron Letters*, **49**, p. 6300 (2008).
- [9] Shaabani A., Soleimani E., Rezayan A.H., A Novel Approach for the Synthesis of Alkyl and Aryl Sulfonamides, *Tetrahedron Letters*, **48**, p. 2185 (2007).
- [10] Hajipour A.R., Mallakpour S.E., Najafi A.R., Mazlumi Gh., An Efficient and Novel Method for the Synthesis of Arylsulfonamides and Sulfonic Acid Esters Under Solvent-Free Conditions, *Sulfur Lett.*, **24**, p. 137 (2000).
- [11] Domagk, Gerhard Johannes Paul, "Encyclopedia of Life Sciences", Recieved February 8th (2009).
- [12] Newbery G., Sulphanilamido-Thiazoles, *US Patent 2362087* (1944).
- [13] Thomas C.J., Sulfathiazole Preparation, *US Patent 2592859* (1952).
- [14] Foldi Z., Konig R., Process for Preparation of Sulphonamide Derivatives, *US Patent 23322906* (1943).
- [15] Selected Spectra Data: Acetylsulfathiazole (C), $C_{11}H_{11}N_3O_3S_2$, MW: 297.35, mp: 250-254°C, IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 630(C-S), 1089, 1147(-SO₂NH-), 1301 (S=O), 1500 (C=C), 1525(C-S), 1591 (C=N), 1672(CONH), 3107, 3292(NH), ¹H NMR(DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 2.08(s, 3H), 6.61(d, 2H, J=9.05Hz) 6.79(d, 1H, J=4.56 Hz), 7.21(d, 1H, J=4.58 Hz), 7.72(d, 2H, J=9.10 Hz), 10.2(s, 1H), 12.6(bs, 1H), *Sulfathiazole(D)*, $C_9H_9N_3O_2S_2$, MW: 255.3, mp: 201-202 °C, IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 626 (C-S), 1087, 1141(-SO₂NH-), 1267(S=O), 1325, 1500(C=C), 1529(C-S), 1596(C=N), 3234, 3320(NH), ¹H NMR (DMSO-d₆) $\delta(\text{ppm})$: 5.77(bs, 2H), 6.57(d, 2H, J=8.66 Hz), 6.73(d, 1H, J=4.6 Hz), 7.16 (d, 1H, J=4.6 Hz), 7.44(d, 2H, J=8.64 Hz), 12.34(bs, 1H).