

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA

145  
Descriptiva sobre: "Procedimiento de preparación de derivados de p-amino-benceno-sulfamido del triazol y del benzotriazol."

145 152

POR

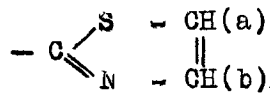
Société des Usines Chimiques  
Rhône-Poulenc.

DE

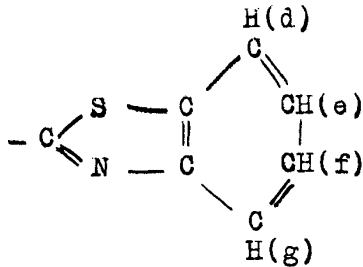
Paris.

Francia.





o un resto benzotiazolico:



145 152

15 en el cual uno o varios de los atomos de hidrogeno a,b,c,d,e,f, g, pueden ser sustituidos por un resto monovalente como hidro- xilo, nitro, amino, acilamino, alcoilo, alcoxilo, arilo, aral- coilo, carbamido, carboxialcoilo o carboxi.

20 Estos compuestos se pueden preparar por métodos que compren- den la condensacion de benceno-sulfocloruros, o de anhídridos de acidos sulfonicos, sustituidos en la posicion "para" por un grupo que puede ser transformado en un grupo amino, por ejemplo en la siguiente manera:

25 por condensacion de p-acilamino-benceno-sulfocloruro, o del anhídrico de un acido p-acilamino-benceno-sulfonico, con un de- rivado amino del tiazol o benzotiazol sustituido necesario, si- guiendo a esta condensacion una hidrolisis para eliminar el grupo acilo;

30 por condensacion de p-nitro-benceno-sulfocloruro, o del anhídrico de un acido p-nitro-benceno-sulfonico, con un derivado del tiazol o benzotiazol sustituido necesario y por reduccion subsiguiente del grupo nitro al idem amino;

35 por condensacion de un p-halogeno-benceno-sulfocloruro, o del anhídrido amino de un tiazol o benzotiazol sustituido, y por tratamiento del producto de condensacion halogenado asi ob- tenido por el amoniaco o una alcoilamina, una arilamina o una aralcoilamina.

Se pueden preparar los compuestos igualmente por la conden-



sacion de unabenceno-sulfamida, sustituida en la posicion "para"  
por un grupo, como por ejemplo un grupo acetilamino, un halogeno  
40 o un grupo nitro, que puede transformarse facilmente en un gru-  
po amino, con un tiazol o benzotiazol halogenado o un tiazol(o  
benzotiazol sustituido), y por conversion del grupo substituyente  
en el nucleo benceno o en un grupo amino.

Tambien se pueden obtener derivados alcoilados, arilados o  
45 aralcoilados por la accion de reactivos, como halogenuros de al-  
coilo, de arilo o de aralcoilo, o sulfatos de alcoilo, sea en  
los compuestos amino preparados por un cualquier de los metodos  
anteriores, sea en los productos de condensacion intermedios  
que contienen grupos que pueden facilmente transformarse en gru-  
50 pos amino, y por transformacion subsiguiente de los compuestos  
resultantes en derivados amino deseados por el metodo apropiado  
como descrito.

Ademas, los productos de condensacion halogenados, obtenidos  
como productos intermedios en ciertos de los metodos anteriores,  
55 pueden transformarse por la accion de alcoilaminas, de arilami-  
nas o de aralcoilaminas, en derivados alcoilados, arilados o  
aralcoilados deseados.

Los ejemplos siguientes explican, pero sin limitarla de nin-  
gun modo, la manera de llevar a la practica el invento.

60 EJEMPLO I. - Se mete una mezcla de 144 gramos de 2-amino-4-metil-  
tiazol y 250 cm<sup>3</sup> de piridina en un recipiente provisto de un  
agitador mecanico y se añaden 250 gramos de p-acetilamino-benceno  
sulfocloruro, por pequenas cantidades a la vez, durante cerca  
de media hora, manteniendo la temperatura de la mezcla reaccio-  
65 nal durante todo este periodo de tiempo, por enfriamiento exte-  
rior, a 50-60° C. La solucion bruna-rojiza resultante va rinal-  
mente calentada durante una hora al baño de maria hirviente y  
se la vierte despues en una mezcla de 300 cm<sup>3</sup> de acido clorhidri-  
co concentrado, 1 litro de agua y 500 gramos de hielo. El pre-  
70 cipitado crudo de 2(p-acetilamino-benceno-sulfamido)-4-metil-

145 152



75 tiazol va filtrado, lavado con agua y hervido a reflujo durante 20 minutos con 300 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado diluido con un igual volumen de agua. Se diluye con agua la solución obtenida así y se precipita el 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-4-metil-tiazol haciendo alcalina la solución con carbonato de sodio. Se puede purificar el producto por cristalización procediendo de diferentes disolventes (como acetona o metil-glicol) o por precipitación de la sal de sodio por un exceso de sosa cáustica o por saturación con cloruro de sodio y puesta en libertad del producto por adición de ácido. El producto puro es un polvo cristalino blanco de punto de fusión de 240-241° C.

80 EJEMPLO 2.- Se mezclan intimamente 21,4 gramos de p-acetilamino-benceno-sulfamida y un peso igual de 2-bromo-benzotiazol, con la adición de 7 gramos de carbonato de potasio pulverizado seco y 0,5 gramos de bronce de cobre. Se calenta la mezcla así obtenida durante 1 hora a 200° C, agitando de tiempo en tiempo y bajo reflujo. El producto fundido va lavado después por el agua, y la solución acuosa filtrada va acidificada con un exceso de ácido acético glacial.

90 El 2-(p-acetilamino-benceno-sulfamido)-benzotiazol deseado se separa en estado crudo y puede ser cristalizado procediendo de ácido acético bajo forma de un producto cristalino blanco, de punto de fusión de 286° C.

95 Se efectúa la hidrólisis del grupo acetilo haciendo hervir bajo reflujo el compuesto acetilado crudo con cerca de 10 volúmenes de ácido clorhídrico concentrado y 20 volúmenes de metanol. El clorhidrato, que se separa por enfriamiento, va puesto en suspensión en metanol caliente y vertido en un exceso de una solución hirviente semi-saturada de acetato de sodio. El 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-benzotiazol deseado cristaliza entonces bajo forma de plaquetas incoloras, de punto de fusión de 298° C.

100 EJEMPLO 3.- Se pulverizan 7,5 gr. de clorhidrato de 2-amino-4-metil-tiazol y se ponen en suspensión en 15 cc. de piridina seca;



105

entonces se añaden lentamente, a una temperatura de 30-40° C, 13 gr. de p-bromobenceno-sulfocloruro. Después de calentar durante unos minutos en el baño de vapor para completar la reacción, se vierte el conjunto en un gran exceso de agua y se pulveriza el producto obtenido en presencia de ácido acético acuoso a 50 % para eliminar los productos secundarios gomosos. El 2-(p-bromobenceno-sulfamido)-4-metiltiazol obtenido así va recristalizado en el ácido acético diluido y tiene un punto de fusión de 165-166° C.

110

115

Se mezcla el compuesto bromífero con 10 volúmenes de amoníaco acuoso ( $d = 0,880$ ) y  $1/20$  de su peso de cloruro cupríco; se calienta la mezcla en vaso cerrado a 120°. Se filtra y se elimina el exceso de amoníaco por ebullición, el 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-4-metil-tiazol se separa después de eliminar las pequeñas impurezas gomosas y se lo purifica por uno de los métodos descritos en el ejemplo 1.

120

125

EJEMPLO 4.- Se añaden 28 gr. de azo-benceno-p-sulfocloruro en una suspensión de 15 gr. de clorhidrato de 2-amino-4-metil-tiazol en 50 cc. de piridina seca sin enfriamiento exterior. Se calienta la mezcla al baño de vapor para completar la reacción y luego se la vierte en el agua. Por cristalización en el ácido acético de 80 %, se obtiene el 2-(p-azobenceno-sulfamido)-4-metiltiazol; Punto de fusión: 208° C.

130

Se agitan 9 gr. de compuesto azo con 30 cc. de sosa 2N, diluidos con agua caliente hasta solución completa y se añaden 9 gr. de catalizador al níquel de Maney suspendidos en el alcohol. Se agita la mezcla bajo presión de hidrógeno de 3,500 Kg/cm<sup>2</sup> hasta lograr la absorción teórica. El catalizador se elimina por filtración y, por acidificación por el ácido acético, se separa el 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-4-metiltiazol en estado prácticamente puro. Punto de fusión: 239-240° C.

135

EJEMPLO 5.- En 11,4 gr. de 2-amino-5-metiltiazol (disueltos en 25 cc. de piridina seca) se añaden lentamente 24 gr. de p-acetil-



145 152

amino-benceno-sulfocloruro. Se deja aumentar la temperatura de la mezcla hasta 50-60° C. mientras que se efectua la adicion y luego se la lleva a 100° C. durante 15 minutos. Después de enfriar, se vierte el todo en agua y el 2-(p-acetilaminobenceno-sulfamido)-5-metiltiazol que se separa se cristaliza por disolucion en la sosa caliente diluida y adicion de un exceso de acido acetico.

Después de ebullicion con 10 volumenes de sosa 2N durante 45 minutos, la acidificacion con acido acetico caliente 50% precipita el 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-5-metiltiazol. El producto se purifica mejor todavia por precipitacion de su clorhidrato de su solucion acuosa por adicion de cloruro de sodio. El clorhidrato luego se convierte de nuevo en base (P.F. 243° C) por ebullicion con una solucion diluida acuosa de acetato de sosa.

EJEMPLO 6.- En 16,5 gr. de clorhidrato de 2-amino-4:5-dimetiltiazol en 30 cc. de piridina seca, se añaden lentamente 40 gr. de anhídrido p-nitro-benceno-sulfonico, manteniendo la temperatura debajo de 60° C. Después de calentar durante unos minutos al baño de vapor, se añade agua y el precipitado de 2-(p-nitro-benceno-sulfamido)-4:5-dimetil-tiazol se recrystaliza en el acido acetico 80%. El mismo producto, de punto de fusion: 232° C. (con descomposicion) se obtiene por accion de 24 gr. de p-nitro-benceno-sulfocloruro en condiciones analogas.

Se disuelven 5 gr. de compuesto nitrado en 20 cc. de sosa normal y la solucion se la añade a una pasta de hidroxido ferroso obtenido por adicion de 10 gr. de sosa caustica en 30 cc. de agua en una solucion de 33 gr. de sulfato ferroso cristalizado en 130 cc. de agua. Después de calentar durante unos minutos para coagular el precipitado de oxido ferrico hidratado, se filtra la mezcla y se acidifica el producto filtrado con acido acetico 50%. El producto precipitado va calentado con acido clorhídrico de 15%, se elimina por filtracion el residuo insoluble y se precipita el 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-4:5-dimetil-tiazol por adi-



1939  
745152

170 cion de acetato de sosa. El producto fu C.

EJEMPLO 7.- Se condensan 19 gr. de 2-amino-4-metil-5-fenil-tiazol con 23,3 gr. de p-acetilamino-benceno-sulfocloruro en 60 cc. de piridina. Se vierte la mezcla reaccional en un exceso de acido clorhidrico de 10%, y después de dejar rebosar durante toda

175 la noche, se la filtra y lava con el agua. El 2-(p-acetilamino-benceno-sulfamido)-4-metil-5-fenil-tiazol crudo se lo hidroliza por ebullicion durante dos horas con la sosa 2N. Se elimina la pequeña cantidad de materias insolubles por extraccion del etér y la solucion se la acidifica con acido acetico. Se purifica el  
180 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-4-metil-5-fenil-tiazol precipitado, por disolucion en el amoniaco, tratamiento por el negro de humo, filtracion y reprecipitacion con acido acetico. El producto puro funde a 140° C (descomposicion).

EJEMPLO 8.- Se disuelven 17,6 gr. de 2-amino-4-fenil-tiazol  
185 (Traumann ann.249,39) en 45 cc. de piridina y se añaden poco a poco, agitando, en el espacio de 1/2 hora, 23,3 gr. de p-acetilamino-benceno-sulfocloruro. Se acaba la reaccion por calefaccion durante 1 hora al baño de vapor y se vierte la mezcla reaccional caliente todavia en un exceso de acido clorhidrico diluido; se  
190 filtra y se lava el precipitado. Se hidroliza el producto por ebullicion con la sosa 2N durante 2 horas y se acidifica la solucion resultante con acido acetico. Se precipita el 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-4-fenil-tiazol y, después de purificar por conversion en sal sodica, se liberta el acido libre y se recristaliza el producto que funde a 190° C.  
195

EJEMPLO 9.- 53 gr. de 2-amino-4-metil-5-hidroxi-etil-tiazol, preparados por condensacion de la tiourea con el 3-cloro-3-acetopropanol, se disuelven en 50 cc. de agua y se añaden agitando, en el espacio de 1/2 hora, a 15°, 23,3 gr. de p-acetilamino-benceno-sulfocloruro, y se continua luego la agitacion durante  
200 24-48 horas, a la temperatura ordinaria. Se filtra el producto y se lo lava por el agua y se lo hidroliza por ebullicion con



15 veces su peso de ácido metano-sulfónico de 35% durante 3 minutos. La solución se diluye, neutraliza por la sosa y reacidifica con el ácido acético diluido. El 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-4-metil-5-hidroxi-etil-tiazol funde mediante un calentamiento rápido a 141° o por calentamiento lento a 174-176° C.

205

EJEMPLO 10.- E, 37,2 gr. de 2-amino-4-metil-5-carbetoxi-tiazol (Conrad, Ber. 29, 1896, 1042) suspendidos en 65 cc. de piridina seca a 50° C, se añaden 48 gr. de p-acetilamino-benceno-sulfocloruro por pequeñas cantidades a la vez. Se produce un aumento de temperatura y la disolución completa se obtiene rápidamente. Después de 15 minutos al baño de vapor, se precipita el producto vertiéndolo en el agua, la mezcla reaccional se purifica por pulverización en el ácido clorhídrico diluido y cristalización en el ácido acético 50%. El 2-(p-acetilamino-benceno-sulfamido)-4-metil-5-carbetoxi-tiazol así obtenido tiene un punto de fusión de 249° C. (con descomposición).

210

215

El compuesto acetilamino se hace hervir durante 1 hora 1/2 con 10 volúmenes de ácido clorhídrico 15% y un volumen igual de metanol. Al enfriamiento se separa el clorhidrato del 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-4-metil-5-carbetoxi-tiazol; punto de fusión: 240° C. (descomposición). Este, por un tratamiento al carbonato de sosa o al acetato, da la base libre, la cual se purifica por cristalización en el alcohol y luego tiene un punto de fusión de 195° C. Por hidrólisis con la sosa caústica 2N y acidificación con el ácido acético, se obtiene el 2-(p-amino-benceno-sulfamido)-4-metil-5-carboxi-tiazol. Punto de fusión: 190° C. (descomposición).

220

225

EJEMPLO 11.- 19,4 gr. de 2-amino-6-etoxi-benzotiazol disueltos en 50 cc. de piridina seca se añaden lentamente en 24 gr. de p-acetilamino-benceno-sulfocloruro; la temperatura aumenta hasta 50-60°. Después de calentar para acabar la reacción, se vierte la mezcla en el agua y el 2-(p-acetilamino-benceno-sulfamido)-6-etoxi-benzotiazol crudo se purifica por disolución en un al-

230



235 cali caustico y reprecipitacion de la soluci6n caliente por un exceso de acido acetico. Despues de una nueva cristalizaci6n en el acido acetico 80%, tiene un punto de fusi6n de 280-281° C.

240 El derivado acetilado reprecipitado se pone en suspensi6n en 10 vol6menes de alcohol y se hace pasar en la soluci6n acido clorhidrico gaseoso seco hasta saturaci6n completa. Por ebullici6n, el producto entra en soluci6n y a cabo de un tiempo muy corto el clorhidrato de la base se separa. El mismo se disuelve en el alcohol metilico y se a~ade la soluci6n alcoholica en un exceso de acetato de sodio en soluci6n acuosa hirviente.

245 El 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-6-etoxi-benzotiazol se separa en prismas incoloros. Punto de fusi6n: 257° C.

EJEMPLO 12.- En 9,75 gr. de 2-amino-6-nitro-benzotiazol puesto en suspensi6n en 30 cc. de piridina seca se a~aden 12 gr. de p-acetilamino-benceno-sulfocloruro. La soluci6n se completa por calentamiento al ba~o de vapor. El 2-(p-acetilamino-benceno-sulfamido)-6-nitro-benzotiazol crudo precipitado por adici6n de agua se purifica por extracci6n con sosa 2N y acidificaci6n del extracto alcalino caliente con el acido acetico de 50%. El producto purificado est1 formado de prismas amarillos brillantes, de punto de fusi6n de 303° C.

255 La hidrolisis del grupo acetilado se efectua por ebullici6n durante 30 minutos con 10 vol6menes de sosa caustica 2N. El compuesto aminado crudo precipitado por acidificaci6n se purifica por conversi6n en clorhidrato por calentamiento con acido clorhidrico de 15%. Se filtra el clorhidrato, se disuelve en un exceso de amoniaco y se precipita de nuevo por adici6n de acido acetico. El 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-6-nitro-Benzotiazol puro asi obtenido funde a 292° C.

260 EJEMPLO 13.- Se ponen en suspensi6n 21 gr. de 2-amino-5-acetilamino-benzotiazol en 50 cc. de piridina seca a 40° C y se a~aden lentamente 25 gr. de p-acetilamino-benceno-sulfocloruro. Despues de 30 minutos de calentamiento a 100° se a~ade la mezcla al agua



270

y el 2-(p-acetilamino-benceno-sulfamido)-5-acetilamino-benzotiazol precipitado se cristaliza por adición de ácido acético en una solución caliente en la sosa caústica diluida. Se efectúa la hidrólisis por ebullición con 10 volúmenes de sosa caústica 2N durante 40 minutos. La acidificación por el ácido acético da luego un precipitado de 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-5-amino-benzotiazol. Punto de fusión: 270° C.

275

EJEMPLO 14.- Se ponen en suspensión 20,7 gr. de 2-amino-5-acetil-amino-benzotiazol en 50 cc. de piridina seca y se tratan con 23 gr. de p-nitrobencenosulfocloruro a 40-50° C. Después de calentar para completar la reacción, se precipita el producto vertiendo la mezcla reaccional en el agua. El mismo se cristaliza por adición de ácido acético caliente en su solución caliente en la sosa caústica diluida.

280

El 2-(p-nitrobenceno-sulfamido)-5-acetil-amino-benzotiazol formado se mezcla con dos veces su peso de polvo de hierro finamente dividida y la mezcla se añade a ácido acético hirviente muy diluido. Después de hacer justo alcalino con sosa caústica y de continuar la ebullición, se separa el óxido ferrico por filtración. El producto filtrado se acidifica por el ácido acético. El 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-5-acetil-amino-benzotiazol crudo se purifica por disolución en un gran exceso de ácido clorhídrico normal, siguiendo a ella la adición de acetato de sosa. Después de eliminar una fracción menos pura en caliente, el producto puro cristaliza por enfriamiento. Funde a 265° C.

285

290

EJEMPLO 15.- 3,3 gr. de 2-(p-bromo-benceno-sulfamido)-4-metil-tiazol se adicionan con 10 cc. de sosa caústica 2N y se agitan con 2 cc. de sulfato de metilo durante 1 hora; se añade sosa caústica 2N, si es necesario, para asegurar la alcalinidad de la mezcla. Por enfriamiento en el hielo se separa el 2-(p-bromobenceno-sulfo-metilamido)-4-metil-tiazol el cual, después de dos cristalizaciones en el alcohol, tiene un punto de fusión de 172° C.

295

300

El mismo, calentado bajo presión durante 5 horas con 10 volu-



menes de amoniaco acuoso concentrado en presencia de 1/20 de su peso de cloruro cuprico, se separa un producto solido. Después de recrystalizar en el alcohol metilico se obtiene el 2-(p-aminobenceno-sulfo-metilamido)-4-metil-tiazol puro. Punto de fusion: 206° C.

305

EJEMPLO 16.- Se disuelven 23 gr. de 2-amino-5-metil-tiazol en 100 cc. de piridina y se añaden 46 gr. de p-nitrobenceno-sulfo-cloruro. Después de calentar durante 15 minutos al baño de vapor, se vierte la mezcla en el agua y el 2-(p-nitro-benceno-sulfamido)-5-metiltiazol precipitado se cristaliza por adiccion de su solucion caliente en la sosa caustica a un gran exceso de acido acetico diluido hirviente. El producto (P.F. 255° C con descomposicion) se disuelve en la sosa caustica normal (2 mol.) y se herventa a reflujo durante 1 hora con un exceso de ioduro de etilo. La capa aceitosa pesada que se separa cristaliza rapidamente y el producto 2-(p-nitrobenceno-sulfo-etilamido)-5-metiltiazol, después de recrystalizar en el alcohol de 80%, funde a 175° C.

310

315

4 gr. de este ultimo mezclados con 8 gr. de polvo de hierro fino se añaden lentamente en 150 cc. de agua hirviente conteniendo un poco de acido acetico. La mezcla se hace alcalina con amoniaco y luego se herventa de nuevo. Entonces se añade alcohol hasta cerca de 1/4 del volumen total y la mezcla caliente se separa por filtracion del oxido de hierro. El 2-(p-amino-benceno-sulfo-etilamido)-5-metiltiazol se separa inmediatamente del producto filtrado. Para purificarlo, se añaden unas gotas de acido clorhidrico de 15% en una suspension de la base en el alcohol caliente. La solucion asi obtenida deposita la base pura por adiccion de acetato de sosa en exceso. Punto de fusion: 193-4° C.

320

325

330

EJEMPLO 17.- En una solucion de 7,8 gr. de 2(p-acetilaminobenceno-sulfamido)-4-metiltiazol en 15 cc. de sosa caustica 2N, se



añaden 20 cc. de cloruro de bencilo, manteniendo una fuerte agi-  
tacion, que se continua mientras que la temperatura aumenta has-  
335 ta 50° durante una hora. Un volumen de agua y dos de éter se  
añaden luego y el solido que se separa, el 2-(p-acetilamino-ben-  
ceno-sulfo-bencilamido)-4-metiltiazol se purifica por extraccion  
por el alcohol caliente y recristalizacion en el acido acetico.

Se herventan 4,5 gr. del producto durante 1h.1/2 con 100 cc.  
340 de acido clorhidrico de 15% y el clorhidrato que se separa por  
enfriamiento se descompone por ebullicion con acetato de sosa  
acuoso diluido, conteniendo un poco de acido acetico. El 2-(p-  
aminobenceno-sulfo-bencilamido)-4-metiltiazol asi obtenido, des-  
pués de cristalizar en el alcohol de 90%, tiene un punto de fu-  
345 sion de 215-216° C.

EJEMPLO 18.- 13,5 gr. de 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-4-metil-  
tiazol se disuelven en 25 cc. de sosa caustica 2N y se añaden 6  
cc. de dimetilsulfato agitando mecanicamente y enfriando en el  
hielo. Una nueva cantidad de sosa 2N se añade durante la adiccion  
350 para mantener la alcalinidad, en el mismo tiempo que un poco de  
alcohol metilico para desagregar los grumos que pueden formarse  
hacia la fin de la adiccion. El 2-(p-aminobenceno-sulfo-metil-  
amido)-4-metiltiazol crudo obtenido por filtracion se recristali-  
za en el alcohol de 80%. Funde a 205-206° C.

EJEMPLO 19.- Se disuelven 3,5 gr. de 2-(p-acetilaminobenceno-  
sulfamido)-benzotiazol en 25 cc. de sosa normal y se agita la so-  
lucion a temperatura ordinaria con 2,5 cc. de dietilsulfato du-  
rante 1 hora. Después de dejar rebosar, el solido que se separa  
se lava bien con sosa caustica diluida y con agua y, finalmente,  
360 se herventa con 15 cc. de alcohol metilico enfriado y filtrado.  
El 2-(p-acetilaminobenceno-sulfo-etilamido)-benzotiazol asi obte-  
nido luego se calenta a reflujo con 20 volúmenes de acido clo-  
rídrico de 15% durante 1 h. 1/2, y el clorhidrato que se separa  
por enfriamiento se aísla por filtracion. Este ultimo, por ebulli-  
365 cion con volúmenes iguales de alcohol y de amoniaco acuoso de 15%,



1939

da el producto deseado, el 2-(p-aminobenceno-5-sulfamido)-benzotiazol el cual, después de cristalizar en el alcohol, tiene un punto de fusión de 209-210° C.

370 EJEMPLO 20.- Se disuelven 3,1 gr. de 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-benzotiazol en 25 cc. de sosa caustica normal; se añaden 2,5 cc. de dietilsulfato y se agita vigorosamente la mezcla durante 1 hora. Después de rebosar, los cristales que se separan se aíslan y se lavan con sosa caustica diluida y con agua. Repetidas cristalizaciones en el alcohol dan el 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-benzotiazol. Punto de fusión 209-210° C.

375 EJEMPLO 21.- 8,9 gr. de 2-bromo-5-metiltiazol (preparados por el método de Sandmeyer desde el compuesto 2-amino correspondiente) se mezclan íntimamente con 10 gr. de p-nitrobenceno-sulfamida 4,5 gr. de potasa anhidra y 1 gr. de polvo de cobre; se calienta la mezcla durante 1 hora a 180° C. y luego se lleva la temperatura a 200° C. durante 15 minutos. Después de enfriar, se extrae la fundición por el agua caliente y, después, por sosa caustica 2N. Luego se calienta este último extracto con negro descolorante; el mismo se filtra y se acidifica con ácido acético, lo que hace precipitar el 2-(p-nitrobenceno-sulfamido)-5-metiltiazol, bajo forma cristalina. Punto de fusión: 254° C (dec.).

380 5 gr. del producto así obtenido se ponen en suspensión en 50 cc. de agua y se disuelven por adición de 20 cc. de sosa caustica 2N; se añaden lentamente, agitando, 11 gr. de hidrosulfito de sosa; se añade todavía, si es necesario, sosa caustica 2N tan como sea necesario para mantener una solución clara. se calienta la mezcla al baño de vapor durante unos minutos para completar la reacción y luego se la acidifica fuertemente con ácido clorhídrico y se la lleva a ebullición durante unos minutos.

390 Se añade negro descolorante, se hace hervir todavía durante un cierto tiempo y se filtra, de manera de eliminar el azufre y las otras impurezas; la solución prácticamente incolora se neutraliza con el rojo Congo por adición de acetato de sodio.



400

El 2-(p-aminobenceno-sulfamido)-5-metiltiazol cristaliza por enfriamiento y se purifica así como se ha descrito en el ejemplo 5.

- N O T A -

405

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta PATENTE DE INVENCION de Veinte Años, son los siguientes:

410

1- Procedimiento de preparacion de derivados p-aminobenceno-sulfamido del tiazol y del benzotiazol, por condensacion de benceno-sulfohalogenuros o de anhídridos de ácidos sulfónicos, substituidos en la posición "para" por un grupo que puede transformarse en un idem amino, con un tiazol o benzotiazol que contiene un grupo amino.

415

2- Procedimiento segun el punto 1, caracterizado por la condensacion de p-acilamino-benceno-sulfocloruro, o del anhídrido de un ácido p-acilamino-benceno-sulfónico, con un derivado amino del tiazol o benzotiazol substituido necesario, siguiendo a esta condensacion una hidrolisis para eliminar el grupo acilo.

420

3- Procedimiento segun el punto 1, caracterizado por la condensacion de p-nitro-benceno-sulfocloruro, o del anhídrido de un ácido p-nitro-benceno-sulfónico, con un derivado amino del tiazol o benzotiazol substituido necesario, y por reduccion subsiguiente de un grupo nitro a un idem amino.

425

4- Procedimiento segun el punto 1, caracterizado por la condensacion de un p-halogeno-benceno-sulfónico, con un derivado amino de un tiazol o de un benzotiazol substituido, y por tratamiento del producto de condensacion halogenado así obtenido por amoniaco o por una alcoilamina, una arilamina o una aralcoilamina.

430

5- Procedimiento de preparacion de derivados p-aminobenceno-sulfamido- del tiazol y del benzotiazol, caracteri-

145 152



1939 145152

zado por la condensacion de una benceno-sulfamida, sustituida en la, posicion "para" por un grupo, como por ejemplo un grupo acetilamino, un halogeno o un grupo nitro, che puede facilmente transformarse en un grupo amino, con un tiazol o benzotiazol halogenado (o un tiazol o benzotiazol sustituido), y por conversion del grupo substituyente en el nucleo benceno en un grupo amino.

435

6- Procedimiento segun uno cualquier de los puntos anteriores, caracterizado por el hecho de que se obtienen derivados alcoilados, arilados y aralcoilados por la accion de ractivos, como halogenuros de alcoilo, de arilo y de aralcoilo, o sulfatos de alcoilo, sea en los compuestos amino preparados mediante uno cualquiera de los procedimientos segun los puntos 1 hasta 5, o en los productos de condensacion intermedios que contienen grupos que pueden racilmente transformarse en grupos amino, y por transformacion subsiguiente de los compuestos resultantes en derivados aminos deseados.

440

445

7- Procedimiento segun los puntos 1 hasta 6, caracterizado por el hecho de que los productos de condansacion halogenados, obtenidos como productos intermedios, se transforman por la accion de alcoilaminas, de arilaminas o de aralcoilaminas, en derivados alcoilados, arilados o aralcoilados.

450

8- "PROCEDIMIENTO DE PREPERACION DE DERIVADOS DE P-AMINO-BENCENO-SULFAMIDO DEL TIAZOL Y DEL BENZOTIAZOL, tal y como queda descrito en la presente memoria que consta de quince hojas escritas a maquina por una sola cara.

455

Madrid, 3 de julio de 1939.

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE-POULENC

P.P.

POR PODER,  
de J. Gómez Acebo