



153305

153305

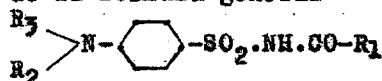
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de la razón social suiza : J. R. GEIGY A. - G.,
residente en BASILEA (Suiza), por "PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE p-AMINOBENZOLSULFONACILAMIDA". -

-. -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado que se obtienen p-aminobenzolsulfon-
acilamidas de la formula general



5 en la cual R_1 significa un radical no saturado ramificado
alifático, R_2 hidrógeno, alquilo o aralquilo y R_3 hidrógeno
o alquilo, cuando se transforman sulfonamidas de la serie
de bencéoles que en la p-posición con relación al grupo de
sulfonamida contienen un grupo nitrogenado, con ácidos car-
bonílicos no saturados, ramificados, alifáticos respectiva-
10 mente sus derivados funcionales y transponiendo el grupo
nitrogenado p-permanente, en caso dado, en un grupo amínico.
Hasta el presente no han llegado a ser conocidos compuestos
de esta naturaleza; se distinguen de otras p-aminobenzolsul-
fonamidas por su eficacia superior frente a provocadores de
15 infección así como por su escasa toxicidad.

Como sulfonamidas de la serie de los bencéoles que en
la p-posición con relación al grupo de sulfonamidas contienen
un grupo nitrogenado es citan:- p-aminobenzolsulfonamida,



153305

alquil-, aralquilaminobenzolsulfonamida, p-acilaminebenzol-
20 sulfonamida, p-nitrobenzolsulfonamida, etc. En lugar del
grupo nitroso, también puede servir aquel otro transformable
en el grupo amínico por reducción, por ejemplo el grupo ni-
troso, azo, azoxi o hidraso. Los grupos de azometin y acil-
amino pueden ser transformados en grupos amínicos por hidre-
25 lisis. Ventajosamente se seleccionará entre los restos de
acilo los que puedan ser nuevamente separados con facilidad.
Tales restos son por ejemplo el del acetilo o carbometoxilo
que por tratamiento hidrolítico nuevamente pueden ser sepa-
rados con facilidad, sin que con ello sufra alteración el
30 grupo de sulfonamida acilado.

Las sulfonamidas de la serie de bencoles substituidas
en la p-posición por un grupo nitrogenado, pueden ser emplea-
das como tales o también en forma de sus sales, por ejemplo
el sodio p-nitrobenzolsulfonamida o la potasa p-acetilamino-
35 benzolsulfonamida. La transformación con los medios de aci-
lación también puede verificarse como de costumbre en presen-
cia de bases como piridina, dimetilanilina, etc.

Como ácidos carbonílicos alifáticos ramificados no sa-
turados, se mencionan ácido β, β -dimetilacrílico, ácido β -
40 etilrotónico, ácido α -metil- α -alilacético, ácido isobutili-
denacético, ácido α -metilrotónico, ácido α -isopropilrotónico,
etc. Los ácidos pueden ser empleados como tales por ejemplo
en presencia de catalizadores o en forma de sus derivados
funcionales, pudiendo ser aplicados al propio tiempo medios
45 que combinan el ácido e medios condensantes.

Una forma especial de ejecución del presente procedi-
miento que rinde los mismos productos, consiste en transformar
benzolsulfohalogenuros, que en p-posición contienen un grupo
nitrogenado, con amidas de ácidos carbonílicos alifáticos



50 ramificados no saturados, transformando, en caso dado, el grupo p-nitrogenado en un grupo amínico.

EJEMPLO 1.-

21,4 partes de p-acetilaminobenzosulfonamida y 18,2 partes de anhídrido de ácido dimetilaacrílico (obtenido de sal sódica del ácido dimetil-acril y eloruro de ácido dimetilaacrílico, punto de ebullición₁₈ 140-145°) se calientan juntamente en un alambique en baño de aceite a 200-210°. Con ello se produce poco a poco una fusión homogénea. Después de un calentamiento durante una hora, se disuelve en solución de sosa diluida ca-
60 liente, se mezcla con un peso de carbón animal y se filtra. De la solución filtrada se precipita el producto de filtración por acidificación con ácido clorhídrico, se absorbe y se recristaliza en alcohol. Punto de fusión 231°.

Por saponificación del grupo acetilamino con lejía de sosa cáustica diluida en el baño de agua, se obtiene la amida del ácido p-amino-benzosulfon- β, β -dimetilaacrílico con punto de fusión de 177-178°.

EJEMPLO 2.-

21,4 partes de p-acetilaminobenzosulfonamida, 10 partes de ácido dimetilaacrílico y 20 partes de fosforpentóxido se mezclan con 150 partes en volumen, hirviendo durante 4 horas en el re-
70 flujo. Luego se añade algo de agua y se destila el clorobenzol con vapor de agua. Después, el residuo es recogido en solución de sosa, se lo mezcla con algo de carbón, se filtra y se acidifica la solución filtrada con ácido clorhídrico con lo cual se
75 separa el producto de condensación. Se absorbe y se recristaliza en alcohol. Punto de fusión 233°.

Por saponificación se obtiene con facilidad el compuesto amínico libre.

EJEMPLO 3.-

80



153305

Se suspende en clorobenzol 1 mol. de p-nitrobenzolsulfon-
amida, se mezcla con 1,2 mol. de ácido β, β -dimetilacrílico
y 1 mol. de fosforpentacloruro, calentando durante algunas
85 de agua, el clorobenzol es eliminado por seple con vapor de
agua, siendo recogida en cosa la amida de ácido p-nitrobenzol-
sulfon- β, β -dimetilacrílico, se separa por filtración de poca
cantidad de nitrobenzolsulfonamida invariada, se vuelve a pre-
cipitar con ácido y se recrystaliza de alcohol. Punto de fu-
90 sión 155°.

EJEMPLO 4.-

50 partes de sodio p-nitrobenzolsulfonamida se suspenden
en 150 partes en volumen de nitrobenzol y se mezclan con 12
partes de cloruro de ácido β, β -dimetilacrílico. La temperatura
95 sube paulatinamente a 50° siendo mantenida a esta altura du-
rante 4 horas. A continuación se mezcla con 300 partes de
agua, se pone alcalino al tornasol pero sin embargo neutro
frente a la fenolftaleina, agitando todo durante 1 hora a 50°.
Después se separa por filtración la escasa cantidad de sulfon-
100 amida invariada, se extrae con éter y se acidifica el producto
filtrado; con ello se obtiene la amida del ácido p-nitrobenzol-
sulfon - β, β - dimetilacrílico en un rendimiento de 70%.
Punto de fusión 155°.

Por reducción según Béchamp, se consigue la amida de ácido
105 p-aminobenzolsulfon- β, β - dimetilacrílico.

En lugar de ácido dimetilacrílico, también se puede emplear
ácido isobutiliden-acético o ácido α - metilerotónico.

EJEMPLO 5.-

535 partes de 4-acetilaminobenzolsulfonamida se mezclan en
110 1000 partes de clorobenzol con 300 partes de cloruro de ácido
 β, β -dimetilacrílico y 5 partes de polvo de cobre, hirviendo



153305

115 en el reflujo hasta que termine el desprendimiento de ácido
clorhídrico. Después se deja enfriar, se introduce agitando
la mezcla de reacción en una disolución de sosa caliente de
50-60° al 10%, se agita fuertemente durante 1/2 hora, se en-
fria y se filtra. El producto filtrado se destila al vapor,
aislando de este el producto de condensación por acidificación.

120 El producto bruto humedo absorbido, al objeto de ser saponi-
ficado, es calentado hasta ebullición durante 40 minutos con
1300 partes de lejía de sosa cáustica al 30% y 200 partes de
agua. Luego se refrigera, se precipita el compuesto amínico
libre con ácido acético y se absorbe. Para fines de purifica-
ción se puede recoger en solución de sosa diluida, tratar con
carbón animal, filtrar después de algún tiempo y precipitar
125 nuevamente con ácido acético. La amida de ácido p-aminobenzol-
sulfon- β, β -dimetilacrílico funde, recristalizada de alcohol
diluido, a 177-178°. Rendimiento = 340 partes.

130 En lugar de polvo de cobre, también sirven otros cataliza-
dores como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, tetraclor-
uro de estaño, cloruro de cobre, etc.

EJEMPLO 6.-

135 160 partes de p-acetilaminobenzolsulfonamida y 80 partes de
sosa calcinada se suspenden en 500 partes de clorobenzol, se
mezolan con 100 partes de cloruro de ácido β, β -dimetilacrílico,
hirviendo durante 2 horas al reflujo. La mezcla de reacción es
introducida, agitando, en 1500 partes de agua caliente, se
pone debilmente alcalino por la adición de sosa y se absorbe
lo poco que haya quedado sin disolver. La solución acuosa es
separada del clorobenzol en el embudo separador, acidificando
140 después. La resina que se separa y que pronto se solidifica,
es absorbida y lavada con un poco de agua.



153305

Después de la saponificación del grupo acetilamino con lejía de sosa cáustica diluida, se puede recuperar del modo conocido el derivado de ácido dimetilacrílico.

145

EJEMPLO 7.-

25,7 partes de p-acetilaminobenzolsulfonamida se suspenden en 150 partes en volumen de clorobenzol, se mezclan con 15 partes de cloruro de ácido β -etilrotónico y algo de polvo de cobre, hirviendo durante 4 horas en el reflujo. Luego se refrigera algo, se sacude fuertemente con solución de sosa diluida y se absorbe en frío. Del producto filtrado se separa por sople el clorobenzol con vapor de agua, se mezcla el residuo enfriado con ácido, se separa la resina segregada y se lava con agua. Resulta fácilmente soluble en sosa.

150

155

El grupo acetílico es desdoblado con lejía de sosa cáustica diluida por calentamiento durante media hora en el baño de agua. De solución clorhídrica se obtiene el clorohidrato de la amida del ácido p-aminobenzolsulfon- β -etilrotónico con punto de fusión de 189°.

160

EJEMPLO 8.-

24,4 partes de 4-carbetoxi-aminobenzolsulfonamida se mezclan en solución clorobenzólica con la cantidad calculada de cloruro de ácido β,β -dimetilacrílico y 5 partes de polvo de cobre, calentando la mezcla durante 6 horas hasta ebullición. Después se destila al vapor de agua, se recoge el resto en solución de sosa, se separa por filtración de la carbetoxi-aminobenzolsulfonamida y del polvo de cobre, se mezcla con un poco de carbón animal, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico. La amida del ácido 4-carbetoxi-aminobenzolsulfon- β,β -dimetilacrílico es reeristalizada de acetona diluida.

165

170

Para el desdoblamiento del grupo carbetoxílico, el producto de condensación es disuelto en lejía de sosa cáustica normal



153305

153305

175 doble y calentado durante 15 minutos en el baño de agua. Por acidificación con ácido acético, se obtiene la amida del ácido 4-aminobenzolsulfon- β, β -dimetilaacrílico.

En vez del compuesto de 4-carboxi-aminobenzolsulfonamida, también se puede emplear el correspondiente compuesto carbometoxílico.

N O T A

180 Es objeto de esta patente de invención que se solicita:

"Procedimiento para la preparación de p-aminobenzolsulfonacilamidas", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva: -

185 1. Procedimiento para la obtención de p-aminobenzolsulfonamidas, caracterizado por transformar sulfonamidas de la serie de bencenos o sus sales, que en la p-posición contienen un grupo nitrogenado, con ácidos carbonílicos alifáticos ramificados no saturados, respectivamente sus derivados funcionales, en caso dado en presencia de catalizadores o medios que combinan el ácido, transformando eventualmente el grupo nitrogenado en p-posición en un grupo amíneo.

190 2.- Forma especial de ejecución del procedimiento para la obtención de las p-aminobenzolsulfonacilamidas, según la reivindicación 1ª, caracterizada porque se transforman benzolsulfonhalogenuros que en la p-posición contienen un grupo nitrogenado, con amidas de ácidos carbonílicos alifáticos ramificados no saturados, transformando, en caso dado, el p-grupo nitrogenado en un grupo amíneo.

200 3.- Procedimiento para la preparación de p-aminobenzolsulfonamidas.

La presente memoria consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid a 20 de Junio de 1941.

~~J. R. Gómez A. - G.~~
~~P. M.~~

153305