



156884

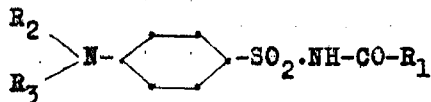
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

a favor de la razón social suiza: J. R. G E I G Y A. - G.  
residente en Basilea (Suiza) por: " PROCEDIMIENTO PARA LA  
OBTENCION DE p-AMINOBENZOLSULFONACILAMIDAS ".-

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

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



en la cual  $R_1$  puede contener un radical benzóico substituido  
5 por radicales de alquilo y respectivamente o alquílicos-X  
(con X como -S- ó -O-), así como otros substituyentes,

$R_2$  hidrógeno, alquilo o aralquilo, y

$R_3$  hidrógeno o alquilo,

cuando se transforman sulfonamidas de la serie de los ben-  
10 zoles que en la posición p con relación al grupo de sulfon-  
amidas contienen un grupo nitroso, con ácidos carbonílicos  
substituidos con grupos alquilo y respectivamente o alcoxi-  
respectivamente alquiltio de la serie benzólica respectiva-  
mente sus derivados funcionales, y transformando, en caso  
15 dado, el grupo nitrogenado en posición p en un grupo amínico.



Hasta el presente no han llegado a ser conocidos compuestos de esta naturaleza; se distinguen de otras p-aminobenzolsulfonacilamidas por su eficacia superior en contra a provocadores de infecciones y por su escasa toxicidad.

20            Como sulfonamidas de la serie de los benzoles que en posición p al grupo de sulfonamidas contienen un grupo nitroso, se citan: p-aminobenzolsulfonamida, p-alkil-, p-alkilaminobenzolsulfonamidas, p-acilaminobenzolsulfonamidas, p-nitrobenzolsulfonamida, etc. En lugar del grupo nitro puede  
25 hallarse también cualquier grupo transformable por reducción en el grupo amino, por ejemplo el grupo nitroso, -azo, -azoxi o hidrazo. Los grupos de azomethin y acilamino pueden ser transformados en grupos aminos por hidrólisis. Entre los radicales de acilo, ventajosamente se elegirán los que nuevamente pueden ser separados con facilidad. Tales radicales  
30 son, verbigracia, el radical de acetilo o carbomethoxi que facilmente pueden ser separados nuevamente por tratamiento hidrolítico sin que por ello sufra alteración el grupo de sulfonamida acilado.

35            Las sulfonamidas de la serie de los benzoles substituidas en p-posición por un grupo nitroso pueden ser aplicadas como tales o también en forma de sus sales, verbigracia sodio de p-nitrobenzolsulfonamida o potasio de p-acetilaminobenzolsulfonamida. La transformación con los medios de acilación  
40 también puede tener lugar como de costumbre en presencia de bases como piridina, dimetilaminilina, etc. Como ácidos carbonílicos de la serie de los benzoles substituidos por alkilo y respectivamente alcoxi se nombran: ácido o-, m ó p-tolufílico, ácido 2,4-dimetilbenzónico, ácido 3,4-dimetilbenzónico, ácido 2,5-dimetilbenzónico, ácido 4-cloro-5-metilbenzónico,  
45 ácido 5-cloro-4-metilbenzónico, ácido 4-metoxibenónico,



50 ácido 4-etoxibenzóico, ácido 3,4-dimetoxibenzóico, ácido  
4-metoxi-5-metilbenzóico, ácido 5-nigro-4-metilbenzóico,  
ácido del éter trimetilgálico, ácido 3-acetilamino-4-me-  
55 tilbenzóico, ácido 4-metil-mercapto-benzóico, ácido 3-me-  
tilmercapto-benzóico, ácido 4-etil-mercapto-benzóico, ácido  
4-isopropilmercapto-benzóico, ácido 3-metil-4-metilmercapte-  
benzóico, ácido 3-metilmercapto-4-metilbenzóico, etc. Los  
ácidos pueden ser empleados como tales, por ejemplo en pre-  
60 sencia de catalizadores o en forma de sus derivados funcio-  
nales, pudiendo emplearse a la vez medios que combinan el  
ácido o que son de efecto condensante.

Como forma de ejecución especial del presente invento que  
conduce a los mismos productos, se cita la transformación de  
60 benzolsulfohalogenuros que en posición p contienen un grupo ni-  
troso con amidas de ácidos carbonílicos de la serie de los ben-  
zoles substituidos por alquillos y respectivamente o alcoxi res-  
pectivamente alquilthio. En caso dado, el grupo nitrogenado en  
posición p también ha de ser transformado en un grupo amino.

65

EJEMPLO 1.-

202 partes de p-nitrobenzolsulfonamida se mezclan con  
170 partes de cloruro de ácido 4-metoxibenzóico en 500 partes  
en volumen de clorobenzol, se añaden 10 partes de polvo de  
cobre y se hierve bajo renovido hasta que cese el desprendi-  
70 miento de ácido clorhídrico. Al cabo de unas 3 horas se ex-  
pulsas el disolvente mediante vapor de agua, se absorbe el re-  
manente, se recoge en una solución de sosa caliente de 60° y  
después de haber añadido una pequeña cantidad de carbón ani-  
mal, se filtra en caliente. Del producto filtrado se precipi-  
75 ta el producto final con ácido clorhídrico. Recristalizado de  
alcohol al 80%, funde a 156°.

Prescindiendo del polvo de cobre, la reacción transcurre



con bastante más lentitud.

100 partes del compuesto nitroso así obtenido se reducen,  
80 según Béchamp, con 200 partes de polvo de hierro y 20 partes  
en volumen de vinagre glacial en 1000 partes de agua. La mez-  
cla de reacción es hecha debilmente alcalina por adición de  
sosa, se clarifica y se precipita del producto de filtración  
el compuesto amínico mediante ácido acético. Después de la  
85 recristalización de alcohol al 80% bajo adición de carbón  
animal, funde a 160°.

EJEMPLO 2.-

En 100 partes en volumen de clorobenzol u otro disolvente  
inerte, se disuelven 20 partes de p-nitrobenzolsulfonamida y  
90 16 partes de cloruro de ácido 3-metil-4-metoxibenzóico, se  
añaden 2 partes de polvo de cobre, hirviendo todo al reflujo  
durante 3 horas. Después de la expulsión del clorobenzol con  
vapor de agua, el resto recogido por aspiración es disuelto  
en 1000 partes de agua con la cantidad de sosa necesaria,  
95 siendo filtrada clara la solución. El compuesto nitroso es  
separado del producto de filtración con ácido clorhídrico.  
Después del aislamiento, el producto bruto presenta el punto  
de fusión de 179°.

50 partes de este compuesto nitroso se suspenden con la  
100 cantidad doble de virutas de hierro en 500 partes en volumen  
de agua y 20 partes en volumen de vinagre glacial, reducién-  
dolas según Béchamp. Después de terminada la reducción se pone  
alcalino por adición de sosa, se elimina el fango de hierro  
por filtración, precipitando el compuesto amínico del producto  
105 de filtración con ácido acético. Por recristalización de al-  
cohol (al 80%) bajo adición de carbón animal, funde a 187°.

EJEMPLO 3.-

20,2 partes de p-nitrobenzolsulfonamida se suspenden en



110 75 partes de nitrobenzol y se disuelven por adición en por-  
ciones de 13,3 partes de cloruro de aluminio anhidro. Al  
añadir a gotas 15,4 partes de cloruro 4-metilbenzofílico, in-  
mediatamente se desprenderá ácido clorhídrico. Se calienta  
a 80 - 100° hasta que cese el desprendimiento de ácido clor-  
hídrico, luego la solución es vertida sobre hielo y se eli-  
115 mina el nitrobenzol por destilación al vapor. El 4-nitroben-  
zol-N-(4-metilbenzoil)-sulfamida remanente es recristalizado  
de alcohol o ciclohexanon. F 244°.

Por hidrogenación catalítica se obtiene del modo cono-  
cido la 4-aminobenzol-N-(4-metilbenzoil)-sulfamida en forma  
120 de agujas incóloras de F. 144°.

EJEMPLO 4.-

Se transforman como en el ejemplo 3, 45 partes de p-  
nitrobenzolsulfamida en 200 partes en volumen de nitrobenzol  
en presencia de 28 partes de cloruro de aluminio con 30 partes  
125 de cloruro de 2-metilbenzofílico. Después del tratamiento usual,  
se obtiene el compuesto nitroso de F. 186°, difícilmente so-  
luble en bicarbonato.

Por reducción catalítica se obtiene el correspondiente  
compuesto amínico que recristalizado de alcohol y agua funde  
130 a 176°.

Quando en lugar del compuesto de ácido 2-metilbenzofílico  
se emplea en el ejemplo arriba indicado la cantidad equiva-  
lente de cloruro 3-metilbenzofílico, se obtiene como producto  
intermedio el compuesto m-benzofílico de F. 126 - 127° más  
135 fácilmente soluble en bicarbonato, que por reducción cata-  
lítica pasa con facilidad en el compuesto amínico corres-  
pondiente. Recristalizado de alcohol, funde a 160°.

EJEMPLO 5.-

Se transforman 37 partes de p-nitrobenzolsulfamida y 24



140 partes de cloruro de aluminio en solución nitrobenzólica con 31 partes de cloruro 2,4-dimetilbenzólico. Después del tratamiento usual, el compuesto nitroso es obtenido en forma de prismas amarillos de F. 170°. (Recristalizado de alcohol).

Mediante reducción, estas últimas se transforman en  
145 agujas cortas incoloras que, recristalizadas de alcohol, funden a 222°.

Cuando en el ejemplo antes indicado, en lugar del compuesto 2,4 se emplea el compuesto isómero 3,4, se obtiene un compuesto con propiedades muy análogas. Funde a 214/5°.

150 EJEMPLO 6.-

Se suspenden 50 partes de sodio p-nitrobenzolsulfonamida en 200 partes de nitrobenzol y se mezclan con 20 partes de cloruro de ácido 4-metilmercaptobenzólico. Primeramente se agita durante 3 horas a temperatura de habitación, manteni-  
155 do luego durante algunas horas a 90°. La mezcla es removida con agua caliente de 50°, se la pone alcalina al tornasol y se clarifica. El producto de condensación es separado de la solución por precipitación mediante ácido clorhídrico diluido y reducido directamente con hierro. La mezcla de reducción  
160 se pone alcalina con sosa, se elimina el fango de hierro, siendo separado el producto final de la masa filtrada por precipitación con ácido acético. Recristalizado de alcohol, adquiere un punto de fusión de 182°.

El ácido 4-metilmercapto-benzólico es obtenido según A. 436, 217, y el cloruro ácido por transformación con fosfor-  
165 pentacloruro; punto de ebullición 0,5 130°, F. 65°.

En lugar del ácido 4-metilmercapto-benzólico, también se puede recurrir al ácido 3- ó 2-metilmercapto-benzólico. La 4-aminobenzolsulfon-3'-metilmercapto-benzamida funde a 185°,  
170 la 4-aminobenzolsulfon-2'-metilmercapto-benzamida a 177°.



EJEMPLO 7.-

17 partes de p-nitrobenzolsulfonamida se disuelven a 80° en 50 partes de piridina seca y se mezolan bajo removido a fondo con 17 partes de cloruro de ácido 3-metil-4-metilmercapto-benzóico. Al cabo de una hora habrá terminado la reacción. Después de la diluición con ácido diluido, el producto separado es absorbido y recristalizado de alcohol. Es un polvo amarillento de F. 185-187°.

El cuerpo nitroso es reducido según Béchamp con hierro y ácido, la mezcla de reacción es hecha alcalina y clarificada. El producto de reducción es recogido de la masa filtrada por precipitación con ácido acético diluido, separado por aspiración y recristalizado de alcohol con adición de carbón animal. F. 192°.

El ácido 3-metil-4-metilmercapto-benzóico y su cloruro ácido pueden ser obtenidos de la manera siguiente:

22 partes del ácido 3-metil-4-aminobenzóico (A.144,168) se disuelven en caliente en una mezcla de 200 partes de agua y 30 partes de ácido clorhídrico concentrado, se refrigera la solución a 5-10° y se diazota. La solución diazónica es vertida bajo removido intenso en una solución caliente de 70° de 25 partes de xanthogenato potásico y 20 partes de sosa en 100 partes de agua. Después de 1/4 de hora se refrigera a 30° mezclando la solución con 6,5 partes de hidróxido sódico sólido, y, después de haberse disuelto este último, se añaden a gotas 20 partes de sulfato dimetílico. Pasada una hora, se hierve durante algún tiempo al reflujo, después se destila al vapor y finalmente se acidifica el resto con ácido clorhídrico. Se escurre el ácido metilthiocarbonílico, se seca y se destila en el vacío elevado. Punto de ebullición 0,7 180-190°, F. 166-167°.



17 partes de ácido 3-metil-4-metilmercapto-benzóico se calientan hasta ebullición durante 2 horas en el reflujo con 30 partes en volumen de cloruro thionílico, se elimina el cloruro thionílico sobrante destilando después; punto de ebullición  $0,8$   $135-140^{\circ}$ ; F.  $64-65^{\circ}$ .

En lugar del ácido 3-metil-4-metilmercapto benzóico, también se puede recurrir al ácido 3-metilmercapto-4-metilbenzóico isómero. El punto de fusión de la 4-aminobenzolsulfón-3'-metilmercapto-4'-metilbenzamida es de  $217-218^{\circ}$ .

EJEMPLO 8.-

Se disuelven bajo removido a  $70-80^{\circ}$  28,5 partes de p-nitrobenzolsulfonamida en 100 partes de piridina absoluta, introduciendo a esta temperatura lentamente 30 partes de cloruro de ácido 4-isopropilmercapto-benzóico (preparación del ácido según Am.Chem.Soc. 62, página 220 (1940), punto de ebullición del ácido  $0,7$   $180^{\circ}$ , F.  $147-149^{\circ}$ ; resulta de ello, con cloruro thionílico el cloruro de ácido 4-isopropilmercapto-benzóico, punto de ebullición  $1,1$   $135-140^{\circ}$ ). Se mantiene durante media hora a  $95^{\circ}$ , tratándose después como en el ejemplo 7; el F del cuerpo nitroso es de  $175^{\circ}$ .

El cuerpo nitroso es reducido según Béchamp; por recristalización de alcohol, la 4-aminobenzolsulfon-4'-isopropilmercapto-benzamida funde a  $215^{\circ}$ .

Según el mismo procedimiento se puede preparar la 4-aminobenzolsulfon-3'-isopropilmercapto-benzamida, F.  $144^{\circ}$  o la 4-aminobenzolsulfon-2'-isopropilmercapto-benzamida, F.  $144^{\circ}$ .

En lugar de la benzolsulfonamida empleada en los ejemplos anteriores, substituida en posición p por un grupo nitroso, puede recurrirse con el mismo resultado a los otros productos de substitución p enumerados en la parte general de esta memoria. Los productos finales pueden ser transformados, como de costumbre, en sales metálicas.



N O T A

235 Es objeto de esta patente de invención que se solicita  
"Procedimiento para la obtención de p-AMINO BENZOLSULFON -  
ACILAMIDAS ", que se caracteriza y define por las reivindi-  
caciones siguientes que constituyen su novedad y sobre las  
cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva:

240 1.- Procedimiento para la obtención de p-aminobenzolsul-  
fonacilamidas, caracterizado porque se transforman sulfonami-  
das de la serie de los benzoles o sus sales que en posición p  
contienen un grupo nitroso, con ácidos carbonílicos substi-  
tuidos con alquiles y respectivamente o alcoxílos, respectiva-  
245 mente alquilthio de la serie benzólica respectivamente sus  
derivados funcionales, en caso dado en presencia de cataliza-  
dores o medios que combinan el ácido, y transformando en caso  
dado el grupo nitrogenado en posición p en un grupo amínico.

250 2.- Forma especial de ejecución del procedimiento según  
la reivindicación 1, caracterizada porque se transforman halo-  
genures de ácido benzolsulfónico que en posición p contienen  
un grupo nitroso, con amidas de ácidos carbonílicos substi-  
tuidos con metilo y respectivamente o alcoxílos, respectiva-  
mente thioalquiles de la serie de los benzoles, y transformando,  
255 en caso dado, el grupo nitrogenado en posición p en un grupo  
amínico.

3.- Procedimiento para la obtención de p-aminobenzolsul-  
fonacilamidas.

260 La presente memoria descriptiva consta de nueve hojas  
foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid a 24 de Abril de 1942.

J. R. G E I G Y A. - G.

P. a.

JUAN IBERN MORALES  
R. P.