

157762

# PATENTE ESPAÑOLA

## MEMORIA

sobre " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFONILU-

RETANOS AROMATICOS DE NUCLEO SUSTITUIDO .n.

### SOLICITANTE

Casa Chemische Fabrik Von Heyden A.G.-

### RESIDENTE

RADEBEUL-DRESDEN (Alemania).-

157762

RECEIVED  
FOR DEPOSIT IN THE OFFICE  
OF THE PATENT OFFICE

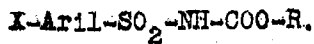


PATENTE DE INVENCION

que por 20 años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Casa CHEMISCHE FABRIK VON HEYDEN A.G., de nacionalidad alemana, domiciliada en RADEBEUL-DRESDEN (Alemania), por : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SULFONILURETANOS AROMATICOS DE NUCLEO SUSTITUIDO". - - - - -

Memoria descriptiva

Es sabido que ciertas amidas aromáticas del ácido sulfónico sustituidas en la amida poseen una especial importancia en la lucha contra las infecciones bacterianas. Ahora bien, se ha comprobado que se obtienen materias de propiedades especialmente favorables si, en lugar de las amidas del ácido sulfónico, se preparan los uretanos de dicho ácido. Las materias en cuestión poseen la fórmula siguiente :



Arilo indica un núcleo de benzol o de naftalina ocupado ya sólo por átomos de hidrógeno, X los grupos  $-NH_2$  y  $-NHR_1$  así como Y, comprendiendo Y los grupos  $-NO_2$ ,  $NHAcilo$ ,  $-NR_1Acilo$  y  $-NR_1R_2$ . R in-

dicia un resto alifático o aromático de hidrocarburo, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> restos alquílicos y respectivamente aralquílicos.

15 Los sulfoniluretanos pueden ser preparados de manera especialmente favorable haciendo actuar, sobre sulfonilamidas sustituidas de fórmula :



ésteres del ácido clorocarbónico de la fórmula siguiente :



20 en presencia de medios antiácidos. La formación de sulfoniluretanos se verifica, en la mayoría de los casos, con rendimientos casi cuantitativos y con salida de hidruro de cloro. Esta reacción puede realizarse sin dilución o en disolvente adecuados, como el agua y los líquidos orgánicos. Especialmente adecuadas son las quetonas alifáticas, como por ejemplo la acetona en presencia de carbonatos alcalinos con materias antiácidas.  
25

El grupo X, que representa un grupo amínico primario o secundario, así como, además, los grupos comprendidos bajo la denominación Y - grupo nítrico, acilamínico y amínico terciario - no puede ser  
30 introducido directamente, en su función de grupo amínico primario y secundario, por su capacidad de reacción con los ésteres del ácido clorocarbónico, sino que tiene que ser obtenido por reducción del grupo nítrico o por saponificación del grupo acilamínico. La saponificación se verifica bien, por ejemplo, si se calienta a temperaturas moderadas, por ejemplo de 50°, en lejía acuosa o alcohólica de  
35 sosa o de potasio. Sorprendente es el que, al mismo tiempo, no se saponifique el compuesto de éster del ácido carbónico. Sin embargo, la saponificación del grupo acilamínico, y respectivamente la reducción del grupo nítrico, no es necesaria en todos los casos, sino que  
40 también puede convenir emplear compuestos con un grupo nítrico y respectivamente acilamínico.

Los sulfoniluretanos formados son sustancias incoloras, sólidas en su mayoría, que se disuelven mal en agua, pero fácilmente en soluciones de carbonato alcalino y en álcalis diluidos. La reacción

45 de las sales aluminas así formadas es neutra. Los uretanos libres son separados con ácidos. Los ácidos minerales en exceso vuelven a disolver los compuestos precipitados, siempre que éstos contengan un grupo aminos libre.

50 Una de las ventajas de las nuevas materias sobre otros compuestos conocidos está constituida por la excelente solubilidad que estos compuestos tienen como sales y en la reacción neutra de las sales mismas. Así se consigue una buena absorción y capacidad de separación así como el empleo en forma de solución para inyecciones. Variando el resto R se pueden modificar - dentro de muy amplios límites  
55 y de manera fácilmente accesible desde el punto de vista técnico - las características, como por ejemplo la capacidad de solución en agua y de separación de solución en lípido, de modo que se dispone de materias para los más distintos empleos.

Ejemplo 1

60 Se mezclan a temperatura ambiente :

100 g. de amida del ácido acetilsulfanílico ;

180 g. de carbonato seco de potasio ;

600 cms. de acetona.

La masa, inicialmente muy líquida, se pone bastante densa después de algún tiempo. Se añaden lentamente, removiendo constantemente :  
65

50 g. de metiléster del ácido clorocarbónico.

La masa se calienta bastante intensamente y puede ser enfriada algo, volviendo a ponerse bastante líquida durante la reacción. Se sigue removiendo durante una hora, se enfría y se filtra por aspiración, obteniéndose cerca de 350 g. de polvo blanco compuesto aún  
70 parcialmente de carbonato de potasio. Para su depuración, se disuelve el 100 cms. de agua, se separa por filtración de lo poco insoluble y se acidifica con ácido clorhídrico hasta que dé una reacción ácida al papel al rojo congo. Se obtiene así un precipitado, que pesa en seco 182 g., compuesto esencialmente de acetilsulfanilmetiluretano. Rendimiento de producto en bruto = 96% de la teoría. Des-  
75



pués de cristalizar dos veces de alcohol al 65%, el punto de fusión se encuentra a 185-190°. La sustancia forma cristales incoloros que se disuelven mal en agua mientras que, por el contrario, se disuelven fácilmente en solución diluida de sosa.

Mediante una saponificación de 20 horas a 50° en una solución de 3 mol. de lejía sódica y 1 mol. de lejía potásica en 4 partes en peso de alcohol y 1 parte en peso de agua, neutralización con ácido clorhídrico hasta un  $p_H = 7$  y evaporación del alcohol, se separa por cristalización la sal de potasio del p-aminobencensulfonilmetiluretano, soluble bastante fácilmente en agua y menos soluble en solución diluida de carbonato de potasio, que puede ser cristalizada de un poco de agua o de agua + carbonato de potasio o de alcohol diluido. Se forman cristales incoloros que se disuelven en agua con reacción neutra.

Se obtiene el mismo compuesto si se hace reaccionar p-nitrobenzensulfonamida en acetona + carbonato de potasio con metiléster del ácido clorocarbónico, que reduce en frío con zinc y ácido clorhídrico el producto en bruto obtenido mediante filtración por aspiración, disolución en agua y separación por precipitación con ácido clorhídrico, se lleva la solución a un valor de  $p_H = 4,5$  a 5 y se diluye el uretano libre, inicialmente separado como aceite, en solución de carbonato de potasio. Después de una solución inicial, cristaliza la sal de potasio de las características anteriormente indicadas.

Ejemplo 2

Se mezclan :

100 g. de amida del ácido acetilsulfanílico ;

180 g. de carbonato seco de potasio ;

600 cma. de acetona



y se hacen reaccionar lentamente con 56 g. de etiléster del ácido clorocarbónico. La masa se calienta y se pone más líquida. Después de enfriar se filtra por aspiración y se seca, obteniéndose cerca de 350 g. de una masa que se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico : 130 g. de polvo blanco = 95,5 % de la teoría.

Después de cristalizar dos veces de alcohol al 65%, el punto de fusión se encuentra a 193-194°.

Mediante saponificación de 20 horas de 10 g. de este compuesto en :

- 10 cmo. de agua ;
- 40 cmo. de alcohol ;
- 3,0 g. de KOH ;
- 4,5 g. de NaOH



115 a 50°, neutralización con ácido clorhídrico a un valor de  $P_H = 7$ ,  
120 evaporación del alcohol hasta un pequeño resto, filtración por aspiración del precipitado cristalizado después del enfriamiento, se obtienen cerca de 8 g. de cristales que constituyen la sal de potasio del sulfanililetiluretano. El rendimiento es de cerca del 80%. Una  
125 ulterior cantidad es contenida aún en la lejía madre y puede ser obtenida mediante adición de solución de carbonato de potasio. Acortando la duración de la saponificación y empleando en total 3 mol. de hidróxido de potasio en lugar de 5 mol. de hidróxido de sodio + 1 mol. de hidróxido de potasio, se puede mejorar aún el rendimiento. La sal de potasio del sulfanililetiluretano se disuelve bien en agua,  
130 menos bien en alcohol y en solución acuosa tiene una reacción neutra. Con un poco de ácido clorhídrico se separa el uretano libre que vuelve a disolverse en un exceso de ácido clorhídrico.

135 Empleando otros ésteres de ácido clorocarbónico, por ejemplo el éster n-propílico, isopropílico, butílico, amílico, octílico, laurílico, estearílico y otros, se obtienen compuestos análogos cuya solubilidad como sales de potasio en disolventes orgánicos aumenta generalmente en la sucesión indicada y disminuye en agua.

140 En lugar de amida del ácido acetilsulfanílico, se puede emplear con el mismo resultado también amida del ácido acetilmetanílico y acetilortoanílico. Los correspondientes m- y respectivamente o-compuestos son generalmente más solubles que los p-compuestos.

Ejemplo 3

Se mezclan durante una hora :

157762

100 g. de p-nitrobencensulfonamida ;

145

100 g. de carbonato de potasio ;

300 cmo. de acetona,

157762

y luego se mezclan lentamente, removiendo, con :

60 g. de etiléster del ácido clorocarbónico.

150

Entonces, la acetona se pone hirviendo. Después de la reacción, se enfría, se filtra por aspiración el precipitado y se seca, luego se disuelve en agua y se hace ácido al papel al rojo congo con ácido clorhídrico. Pelve amarillenta 130 g. de peso = 95% de la teoría aproximadamente. Después de cristalizar de 560 cmo. de alcohol al 65%, el p-nitrobencensulfoniletiluretano forma agujas de color amarillo pálido.

155

Por reducción se obtiene el p-aminobencensulfoniluretano, cuya sal de potasio posee las características indicadas en el ejemplo 2.

160

En lugar de en acetona, la reacción puede también realizarse en otros disolventes, por ejemplo también en agua. Así, por ejemplo, se disuelve 1 mol. de la nitrobencensulfonamida en 1 mol. de lejía sódica diluida, se añaden 3 mol. de carbonato de potasio y, en gotas, con enfriamiento a cerca de 20°, 1,2 mol. de etiléster del ácido clorocarbónico. Se obtiene el mismo producto que antes.

165

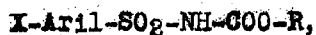
También en la transformación de los componentes en piridina se obtiene nitrobencensulfoniletiluretano.

NOTA

Se reivindican como de la propia y nueva invención :

170

1). La propiedad y explotación exclusivas de un procedimiento para la preparación de sulfoniluretanos aromáticos sustituidos de fórmula:



en la cual los signos tienen el siguiente significado :

X = NH<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub> así como Y

Y = NO<sub>2</sub>, NHAcil, NR<sub>1</sub>Acil y NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> = Alkilo o Aalkilo

R = Alkilo o Arilo



175

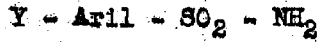
157762

Arilo = benzol o naftalina,  
caracterizado por hacerse actuar ésteres del ácido clorocarbónico  
de fórmula :

CL-COO-R

157769

sobre sulfonamidas aromáticas :



en presencia de sustancias antiácidas, transformándose eventualmen-  
te a continuación Y, por reacción o hidrólisis, en X.

2). Procedimiento según la anterior reivindicación, caracterizado  
por constituir esencialmente :

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE SULFONILURETANOS ARO-  
MÁTICOS DE NÚCLEO SUSTITUIDO". - - - - -

Consta la presente Memoria descriptiva de siete hojas numeradas  
y mecanografiadas en una sola cara.

Madrid, 30 de Junio de 1942.

RODOLFO DE LA TORRE  
P. P.

