

15 8630

158630



PRIMER CERTIFICADO DE ADICIÓN

que, 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 : "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 150 883", referente a: "Un procedimiento para la obtención de N-sulfonilureas". - - - - -

Memoria descriptiva

En la Patente principal n° 150 883 se describe un procedimiento para la obtención de ureas sustituidas, consistente en transformarse sulfonilamidas de fórmula aril-SO₂-NH₂, con ésteres del ácido isocianico de fórmula O=C=N-R, en sulfonilureas de fórmula aril-SO₂-NH-CO-NH-R. Estos compuestos ofrecen gran interés técnico, en parte como medicamentos contra las infecciones bacterianas o como materias iniciales para la obtención de los mismos, y en parte como medios auxiliares para el tratamiento de textiles o como materias iniciales para la obtención de resinas artificiales u otros compuestos.

Ahora bien, se ha comprobado que se pueden obtener de manera completamente análoga compuestos de valor similar favorable para

Los fines de empleo anteriormente mencionados si, en lugar de los ésteres del ácido isocianúico, se hacen actuar sobre sulfonilamidas los ésteres análogos al azufre del ácido isotiocianúico (aceites de mostaza) de fórmula :



Se obtienen entonces, en lugar de las sulfonilureas descritas en la Patente principal anteriormente mencionada, las correspondientes sulfoniltioureas de fórmula :



Arilo indica aquí un núcleo de benzol sin sustituido o un sistema anular aromático de varios miembros, R un resto alquílico, aralquílico, arílico o heterocíclico.

Como los ésteres del ácido isotiocianúico son, en general, menos capaces de reacción que los correspondientes ésteres del ácido isocianúico, una tal reacción de adición no era sin más previsible. La capacidad menor de reacción puede ser compensada, sin embargo, cuando sea necesario, mediante el empleo de catalizadores. Como tales pueden servir especialmente materias que formen cationes, como por ejemplo átomos alcalinos o alcalino-térreos, bien en forma de sus sales con las sulfonamidas, o como sales de ácidos débiles, por ejemplo como carbonatos, boratos, fosfatos o por ejemplo aminas, siempre que no reaccionen a los aceites de mostaza, es decir especialmente aminas terciarias. Se puede trabajar con o sin empleo de disolventes y convenientemente a elevada temperatura ; por ejemplo, basta en la mayoría de los casos un calentamiento a 50-100°, pero pueden también ser favorables otras temperaturas, por ejemplo la temperatura ambiente para sistemas capaces de reacción, así como también temperaturas más elevadas, siempre que estas últimas no conduzcan a una parcial descomposición.

La separación de los productos de reacción obtenidos de material inicial no transformado se realiza fácilmente por la naturaleza ácida de las sulfoniltioureas formadas. Se disuelve por ejemplo en frío en soluciones de bicarbonato o de amoníaco, quedando

insolubles las sulfonamidas iniciales, que pueden ser separadas.

Las sulfoniltiureas son precipitadas a continuación con ácidos, por ejemplo ácido acético.

50 Para la ejecución del procedimiento son adecuados, en principio, todos los aceites de mostaza. Indíquense entre otros : los aceites de mostaza alifáticos saturados, como el aceite de mostaza metílico, etílico, propílico, butílico, dodecílico y octadecílico, los aceites de mostaza alifáticos no saturados, como por ejemplo el alílico, los aromático-alifáticos, como el bencílico, los aromáticos como el fenílico y el naftílico, los heterocíclicos, como 55 el α -piridílico y α -tiazolílico, así como los compuestos derivados de los anteriores por ulterior introducción de átomos o grupos. Para la elección de un determinado aceite de mostaza son de decisiva importancia las propiedades requeridas del compuesto que 60 se trata de obtener. Así, por ejemplo, la solubilidad en lipoide es favorecida por restos alifáticos y arílicos superiores y la hidrofilia por restos oxialifáticos o alcoxialifáticos.

Como en la serie de las oxiureas, son importantes para combatir las infecciones bacterianas compuestos especiales con un grupo 65 amínico libre en el núcleo aromático, por ejemplo en posición p. Se puede primero introducir este grupo como grupo acilamínico y, después de la reacción con el aceite de mostaza, ponerlo en libertad por saponificación, o también como grupo nítrico que se reduce después de la condensación.

70 Los aceites de mostaza empleados pueden también ser formados sólo durante la reacción. Por ejemplo, se pueden emplear rodanuros alifáticos que, a una elevada temperatura o bajo la influencia de catalizadores, se transportan en aceites de mostaza, siguiendo la reacción con arreglo al aceite de mostaza formado. También pueden emplearse, por ejemplo, tiureas sustituidas en un grado elevado que, a una alta temperatura, se descompongan en amina y aceite de mostaza, así como bisulfuro de tiuramo y otros compuestos.

Los compuestos obtenibles por este procedimiento son materias



158630

80 cristalizadas, de propiedades fuertemente ácidas, que forman sales alcalinas neutras que se disuelven fácilmente en agua y cuyas otras propiedades dependen de la naturaleza del resto R, como se ha descrito anteriormente.

Para explicar el procedimiento indíquense algunos ejemplos.

Ejemplo 1

95 Se calientan durante 10 horas, en 350 cmc de acetona, a 60°

105 g de potasio de p-toluolsulfonamida

50 g de aceite de mostaza alílico.

90 A continuación se evapora la acetona en el vacío a bajas temperaturas. El residuo, de color pardo, es disuelto en 400 cmc de agua, decolorado con carbón y acidificado con ácido acético glacial. El aceite precipitado en principio se solidifica pronto.

Para la separación del material inicial se trata el producto bruto filtrado por aspiración, removiéndolo con 250 cmc de agua y 50 cmc de amoníaco concentrado, disolviéndose casi todo. Una vez

95 separada la parte insoluble y tratada otra vez con carbón se separan por precipitación unos cristales casi incoloros ; aprox. 95 g = aprox. 70 % de la teoría. Después de cristalizarse de alcohol al 50 %, la sustancia forma cristales incoloros cuyo punto de fusión se encuentra a 103-104°. Es casi insoluble en agua

100 y fácilmente soluble en solución de bicarbonato de sodio y en amoníaco diluido.

De la misma manera se pueden obtener entre otros, en lugar del compuesto alílico, también los compuestos metílico, etílico, propílico, butílico e isamílico empleando los correspondientes aceites de mostaza. Los rendimientos son del 70-95 % de la teoría. También los aceites de mostaza superiores, por ejemplo el dodecílico, se adicionan con facilidad a potasio de la p-toluolsulfonamida en acetona a temperaturas comprendidas entre 30 y 70°. Sus sales se disuelven en agua formando espuma.

110 Ejemplo 2

Se calientan en 400 cmc de acetona durante 30 horas a 60° ;



108 g de acetilsulfanilamida

138 g de carbonato de potasio

50 g de aceite de mostaza alílica.

115 A continuación, la masa se compone de dos capas pardas de las
cuales la superior, muy fluida, contiene principalmente acetona,
y la inferior, aceitosa, carbonato de potasio y la sal de potasio
de la tiourea acetilsulfanilalílica. Después de evaporar en va-
cío la acetona se disuelve en agua, se decolora con carbón y se
120 acidifica con ácido clorhídrico. A esta solución, en la cual se ha
formado un abundante precipitado, se añade amoníaco concentrado
hasta una reacción alcalina constante y se remueve hasta que no se
produzca solución alguna ulterior. A continuación se filtra por as-
piración el poco material inicial no transformado y se acidifica
125 la solución amoniacal, eventualmente después de decolorar otra vez
con carbón, produciéndose una espesa capa de precipitado crista-
lino. Rendimiento aprox. 110 g = aprox. 69 % de la teoría. Una par-
te del resto que falta es recuperado como material inicial. Des-
pués de cristalizar el producto bruto de alcohol al 50 %, la tiourea
130 acetilsulfanilalílica forma cristales incoloros cuyo punto
de fusión se encuentra a 171-172°, insolubles en agua y fácilmen-
te solubles en bicarbonato, sosa o amoníaco.

La tiourea acetilsulfanilalílica puede ser desacetilizada
mediante calentamiento en solución alcalina, por ejemplo durante
135 15 horas a 50° con 1 mol. de hidróxido de potasio + 2 mol. de le-
jía sódica en una cantidad triple de alcohol al 66 %. Se obtiene
entonces, con muy buen rendimiento, tiourea N-sulfanilil-N'-alíli-
ca que puede ser fácilmente precipitada - mediante adición de so-
lución de carbonato de potasio - en forma de sal de potasio cris-
talizada, y depurada mediante recristalización; forma agujas in-
140 coloras fácilmente solubles en agua, de la cual vuelven a ser pre-
cipitadas mediante adición de carbonato de potasio, insolubles en
alcohol y acetona.

De la misma manera pueden también condensarse en acetona o-



145 tros aceites de mostaza, por ejemplo aceite de mostaza metílico
o etílico así como dodecílico con acetilsulfanilamida y carbona-
to de potasio. En lugar de acetona pueden también emplearse ke-
tona metiletílica, diozana, éteres dialkílicos de elevado punto
150 de ebullición y otros disolventes, habiendo desde luego que cui-
dar que los disolventes como la acetona sufran en un medio alcali-
no una autocondensación a elevada temperatura.

Ejemplo 3

Se disuelven en 400 cmc de agua :

108 g de acetilsulfanilamida

155 28 g de hidróxido de potasio,

se mezclan con 70 g de aceite de mostaza alílico y se remueven vi-
gorosamente a temperatura ambiente. La temperatura sube lentamen-
te de cerca de 20° a 25° y el aceite de mostaza se disuelve len-
tamente. Se añaden en gotas otros 12 g de hidróxido de potasio en
160 50 cmc de agua en el transcurso de aproximadamente 10 horas. Des-
pués de remover por la noche se separa el aceite de mostaza no
transformado. La capa acuosa casi incolora es acidificada con áci-
do clorhídrico, alcalinizada fuertemente con 50 cmc de amoníaco
concentrado y removida hasta la disolución de la tiourea formada.
165 Se filtra por aspiración el material inicial no transformado. La
capa amoniacal completamente decolorada con un poco de carbón es
acidificada con ácido clorhídrico, obteniéndose 120-130 g de tiou-
rea acetilsulfanilalílica, es decir el 75-82 % de la teoría, en
forma de polvo cristalino casi incoloro de punto de fusión 172-
170 173°, que puede ser recristalizada aún de alcohol al 50 %. El res-
to que falta es recuperado en gran parte como material inicial in-
variado o está contenido aún en las lejías madres.

El procedimiento puede ser ejecutado de la misma manera tam-
bién con lejía sódica o hidróxido de bario, pudiendo ser empleado
175 con gran ventaja con otras sulfonamidas, por ejemplo benzol- y o-,
m- o p-nitrobenzol-, toluol-, α -naftalín-sulfonamida entre o-
tros, así como con otros aceites de mostaza, proporcionando exce-

lentes rendimientos.

158630

Ejemplo 4

180

Se mezclan removiendo bien :

70 g de potasio de acetilsulfanilamida

34 g de aceite de mostaza fenílico

85 cmc de acetona,

185

y se calienta la masa a 60°, durante 20 horas, removiéndola y amasándola frecuentemente. El producto de la reacción se separa entonces ya por cristalización como sal de potasio, de modo que la masa se pone cada vez más espesa. Una vez enfriada se filtra por aspiración de la acetona y, para eliminar el aceite de mostaza residual, se lava ulteriormente con más acetona, luego se disuelve en aprox.

190

250 cmc de agua, se acidifica con HCl y se alcaliniza con 50 cmc de amoníaco concentrado. Se disuelve casi todo. Después de filtrar por aspiración aprox. 5 g de acetilsulfanilamida no transformada,

195

se acidifica al papel de rojo Congo con ácido clorhídrico, obteniéndose 80 g, es decir el 92 % de la teoría, de polvo cristalino casi incoloro de la tiourea acetilsulfanililfenilica, que se re-cristaliza de alcohol al 50 %.

200

También con las sales de potasio de otras sulfonamidas, por ejemplo de p-nitrobencensulfonamida y de aceite de mostaza fenilico, la condensación en acetona se verifica de manera igualmente favorable, así como con otros aceites de mostaza aromáticos, como por ejemplo el α -naftílico, o heterocíclicos, como por ejemplo el piridílico. También estas reacciones pueden ser realizadas en presencia de agua, por ejemplo en acetona al 50 % a 40-50° o en agua pura, por ejemplo a temperatura ambiente.

205

En lugar de las sales de potasio se puede emplear la acetilsulfanilamida libre con adición de 1 mol. de una base terciaria, por ejemplo trietilamina, y de la manera mejor sin otros disolventes. Se obtiene entonces la sal de trietilamina de la tiourea sulfonilica.



210

210

NOTA

Se reivindican como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de :

215

1). Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 150 883, constituidas por un ulterior perfeccionamiento del procedimiento para la obtención de productos de condensación N,N'-bisustituídos del tipo de la urea, caracterizadas por transformarse aquí las sulfonamidas, en lugar de con ésteres del ácido isociánico, con ésteres del ácido isotiocianico (aceites de mostaza) de fórmula S=C-N-R (indicando R un resto alquílico, aralquílico, arílico o heterocíclico), añadiéndose convenientemente 1 mol. o más de una sustancia formadora de cationes o partiendo de las sales de la sulfonilamida.

220

2). Mejoras según la anterior reivindicación, caracterizadas por constituir esencialmente :

225

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 150 883". - - - - -

Consta la presente memoria descriptiva de ocho hojas numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

Madrid, 15 de septiembre de 1942.

RODOLFO DE LA TORRE

P. P. *[Signature]*

