

164293

164293

PATENTE DE INVENCION

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

Memoria descriptiva

Los sulfoniluretanos de la fórmula $R-(SO_2-NH-COO-R^1)_n$ (en la que R significa un resto de hidrocarburo alifático o aromático, que puede también ser sustituido, por ejemplo por OR^2 , NR^2R^3 , NR^2COR^4 , NO_2 , halógeno y grupos similares ; R^1 y R^4 indican restos de hidrocarburos alifáticos, aromáticos o mixtos, R^2 y R^3 hidrógeno o restos de hidrocarburos, n el número 1 o 2) son substancias de gran importancia técnica, entre las que hay por ejemplo medicamentos, plastificantes de celulosa y materiales sintéticos, agentes deterativos, emulsivos y espumosos.

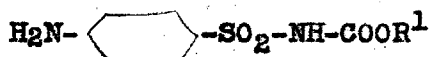
Se ha comprobado que se puede obtener con los mejores rendimientos, por un procedimiento nuevo y muy sencillo, esta clase



5

10

de materias, de la que no se fabricaban hasta aquí sino algunos representantes con sulfonamidas y cloroformatos. Para ello se calientan a temperatura de reacción, por ejemplo de 50-100°, sulfonilureas - muy fácilmente obtenibles, a su vez, por ejemplo por los procedimientos de las patentes 150.864, 150.883 y 150.939 - con los correspondientes alcoholes de fórmula R¹-OH. Se separa entonces de la sulfonilurea amoníaco, y respectivamente amina en las sulfonilureas simétricamente sustituidas, con formación de sulfoniluretano y respectivamente de su sal amónica o amínica según la ecuación sumaria $R-SO_2-NH-CO-NR^2R^3 + HO-R^1 \rightarrow R-SO_2NH-COOR^1 + HNR^2R^3$ y respectivamente $R-SO_2-N(NH_2R^2R^3)-COO-R^1$ (en que los signos tienen el mismo significado que antes). Tanto cada uno de los alcoholes como de las sulfonilureas revela distintas velocidades de reacción que se manifiestan en las temperaturas y respectivamente en los tiempos de reacción necesarios. En general, los alcoholes inferiores, primero entre ellos el alcohol metílico y etílico, son los que reaccionan con mayor rapidez. También la sustitución de las sulfonilureas aromáticas por grupos positivadores de posición p con respecto al grupo del sulfonilo, como el grupo acetilamínico y amínico, parece acelerar la velocidad de reacción. La presencia en las sulfonilureas de grupos amínicos libres no constituye obstáculo alguno para el procedimiento. Como los compuestos obtenibles, por ejemplo los de la fórmula



constituyen importantes medicamentos contra las enfermedades infecciosas, el nuevo procedimiento reviste una especial importancia. Hasta aquí había que proteger primariamente dicho grupo amínico, por ejemplo por acilación, volviendo a ponerlo en libertad por saponificación después de la formación de uretano, atacándose al propio tiempo, con pérdidas, también el grupo del sulfoniluretano.

Al ejecutarse el procedimiento con compuestos de grupo amí-



45 nico libre, por ejemplo con sulfanililurea y alcohol metílico o etílico, puede convenir añadir una molécula de un ácido, por ejemplo de ácido acético, para evitar reacciones secundarias. Se obtienen así rendimientos que se aproximan a los previstos.

50 Los sulfoniluretanos son, en la mayoría de los casos, materias sólidas y cristalizadas que proporcionan sales de sodio y de potasio neutras y perfectamente solubles en agua. Las sales de los derivados del ácido sulfanílico son solubles particularmente bien. Durante la cristalización o la acidificación de sus soluciones salinas, se obtienen a veces dichas sales, en un primer tiempo, en forma de aceites, lo cual es probablemente de atribuir a su tendencia a combinar agua de cristalización. También las sales sólidas de potasio contienen en parte 1/2 o 1 molécula de agua de cristalización.

55 Ejemplo 1.

60 Se cuecen removiéndolos, durante 24 horas, con 100 cmc. de alcohol absoluto 25,5 g. de p-acetilaminobencensulfonilurea. Luego se destila el exceso de alcohol con presión reducida y se añade el residuo a una solución de 8,4 g. de bicarbonato de potasio en 100 cmc. de agua. Se separan por filtración, mediante aspiración, unos 4 g. de acetilsulfanilamida insoluble. Se separan por precipitación con ácido clorhídrico, del producto de filtración, 20-25 g. de p-acetilaminobencensulfoniletiluretano. Recristalizado de alcohol etílico, el compuesto funde a 190-192°.

65 Con alcohol metílico, la reacción se realiza de la misma manera.

70 Ejemplo 2.

75 Se calientan a 85°, durante 8 horas, con 100 cmc. de butanol, 21,5 g. de p-aminobencensulfonilurea. El exceso de butanol es separado por destilación a presión reducida. Se añade el residuo, denso a una solución de 8,4 g. de bicarbonato de sodio en 100 cmc. de agua y se depura, agitándolo con éter, de algo de



sulfanilamida insoluble y de otras impurezas. Se mezcla la solución a 50° con la misma cantidad de una solución saturada de carbonato de potasio. Se separan por cristalización 16-20 g. de sal potásica del p-aminobencensulfonilbutiluretano. La lejía madre contiene ulteriores cantidades. El compuesto libre cristaliza perfectamente si se acidifica a cerca de 50°, con ácido acético glacial, una solución de la sal amónica en una cantidad 5 veces superior de alcohol al 33%. Punto de fusión 138-139°.

80

Con alcohol n-propílico se consiguen resultados análogamente buenos.

85

Ejemplo 3.

Se cuecen durante unas 40 horas, con 100 cmc. de alcohol absoluto, en el refrigerador de reflujo, 21,5 g de p-aminobencensulfonilurea. Se destila el exceso de alcohol a presión reducida y se añade el residuo denso a una solución de 8,4 g. de bicarbonato de sodio en 100 cmc. de agua. Se separa de la solución por filtración mediante aspiración sulfanilamida obtenida como subproducto ; luego se decolora con carbón y se mezcla con la misma cantidad de una solución saturada de carbonato de potasio. Se separan por cristalización unos 15-20 g. de sal potásica del t-aminobencensulfoniletiluretano. Se depura el compuesto por recristalización de solución de carbonato de potasio. El compuesto libre funde a 132-134°.

90



95

Ejemplo 4.

Se cuecen durante 10 horas, en el refrigerador de reflujo, 21,5 g. de p-aminobencensulfonilurea con 100 cmc. de alcohol absoluto y 6 g. de ácido acético glacial. Se separa por destilación a presión reducida el exceso de alcohol. Se añade el residuo a una solución de 8,4 g. de bicarbonato de sodio en 100 cmc. de agua, se decolora con carbón y se mezcla con el mismo volumen de una solución saturada de carbonato de potasio. Se separan por cristalización unos 20-25 g. de sal potásica del p-aminoben-

100

105

censulfoniletiluretano. La lejía madre contiene ulteriores cantidades.

164293

110

Ejemplo 5.

Se calientan durante 6 horas en baño de María, con 100 cmo. de alcohol bencílico y 6 g. de ácido acético glacial, 21,5 g. de p-aminobencensulfonilurea. Luego se agita vigorosamente la mezcla de reacción con una solución de 17 g. de bicarbonato de sodio en 200 cmo. de agua y se extrae con éter. Se depura del éter residual, por calentamiento, la solución acuosa y se decolora con carbón. Añadiendo solución concentrada de carbonato de potasio, la sal potásica del p-aminobencensulfonilbenciluretano cristaliza en finas agujas. Rendimiento, unos 20 g.. El compuesto libre funde a 150°.

115

120

Ejemplo 6.

Se calientan en baño de María, durante 8 horas, con 100 cmo. de butanol, 23,6 g. de octilsulfonilurea. Se separa por destilación a presión reducida el exceso de butanol y se añade el residuo a una solución de 8,4 g. de carbonato de sodio en 100 cmo. de agua. Se extrae con éter la solución fuertemente espumosa, se decolora con carbón y se hace ácida al papel congo con ácido clorhídrico. El octilsulfonilbutiluretano se separa en un primer tiempo en forma oleosa, pero pronto se solidifica y es filtrado por aspiración. Rendimiento, unos 20 g. Las sales sódicas y amónicas son perfectamente solubles en agua, mientras que la sal potásica lo es menos. Esta última se separa por cristalización en finas agujas de alcohol al 96%. El compuesto libre funde a 48-49°.

125

130

135

NOTA

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

- 1). Un procedimiento para la obtención de sulfoniluretanos de fórmula :



164293⁶ -

164293

140



en que R indica un resto de hidrocarburo alifático o aromático, sustituido o sin sustituir, R¹ un resto de hidrocarburo alifático, aromático o mixto y n el número 1 o 2, caracterizado por calentarse con alcoholes R¹-OH, a temperatura de reacción, por ejemplo a 50-100°, sulfonilureas de fórmula

145



en que R² y R³ indican hidrógeno o un resto de hidrocarburo.

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por trabajarse en presencia de aproximadamente 1 molécula de ácido.

150

3). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por constituir esencialmente :

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SULFONILURETANOS". -

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

Madrid, 30 de diciembre de 1943.

RODOLFO DE LA TORRE
P. P.

Rde

