

166806

166806

166806

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 OBTENCION DE P-AMINOBENCENSULFONILUREA". -



1944

Memoria descriptiva

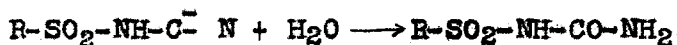
5 La sulfanililurea no puede ser obtenida por procedimiento directo de cloruro del ácido sulfanílico y respectivamente de cloruro del ácido acilsulfanílico y urea. El único procedimiento para la obtención de sulfonilureas conocido desde hace mucho tiempo se basa en la transformación con amoníaco de isocianato bencensulfonílico, pero no tiene importancia técnica por la difícil obtención de los isocianatos sulfonílicos, especialmente en los compuestos sustituidos de sulfonilo.

10

En estos últimos tiempos se han dado a conocer algunos procedimientos según los cuales se obtiene la sulfanililurea bien por disociación térmica de éteres de sulfanililisourea con áci-

do clorhídrico o por transformación de sulfonamidas con sales del ácido cianico. Estos procedimientos tienen importancia técnica. Sin embargo, es deseable evitar por una parte la obtención de los éteres sensibles de sulfonilisourea y, por otra, el empleo del cianato, relativamente caro.

Ahora bien, se ha comprobado que también partiendo de las sulfonilcianamidas, obtenibles de los cloruros sulfonílicos y de la barata cianamida de calcio así como por otros procedimientos se puede obtener la sulfanililurea de manera muy favorable desde el punto de vista técnico. Se trata aquí de la hidrólisis del grupo cianico en el grupo carbonamídico ;



Tal transformación ha sido ya intentada partiendo de la sal de calcio de la acetilsulfanililcianamida por calentamiento con 4 n de ácido clorhídrico en baño de vapor hasta la disolución de la cianamida inicialmente insoluble (J. Amer. Chem. Soc. pag. 64, 1682-85, julio de 1942). Se obtuvo así la sulfanililurea deseada, pero en forma de resina de la que sólo mediante una reiterada recristalización del producto natural de agua se aislaba en pequeña cantidad la materia deseada. En esta forma el procedimiento es técnicamente inutilizable porque no se obtiene la sulfanililurea sino con un rendimiento muy malo y en forma impura.

Ahora bien, se ha hecho la sorprendente comprobación de que los rendimientos y el grado de pureza aumentan mucho si se hace bajar considerablemente la temperatura con respecto a la que se propuso hasta aquí para el baño de maría. Por ejemplo, se pueden emplear con buenos resultados temperaturas ambientes de hasta 0°. La obtención de un buen curso de hidrólisis y de elevados rendimientos a una temperatura tan baja es particularmente sorprendente

porque parecen oponerse a ellas la difícil solubilidad en ácidos de las sulfonilcianamidas y la dificultad de saponificación del grupo cianico.



45 Se comprobó además, sin embargo, que tanto la difícil solu-
bilidad de las cianamidas como la lentitud de reacción del grupo
ciánico pueden ser suprimidas aumentando la concentración ácida.
Ello no era fácil de prever ya que, por ejemplo, otros compuestos
muy ácidos comparables a las sulfonilcianamidas, por ejemplo los
ácidos sulfónicos, son separados solamente por los ácidos muy con-
50 centrados. Además, podía esperarse de ácidos de gran concentración
una disociación del sensible grupo de la urea, fácilmente accesible
tanto a la hidrólisis como a las transposiciones. Sin embargo,
se comprobó de manera sorprendente precisamente lo contrario y
que las elevadas concentraciones ácidas ejercen una acción retar-
55 dadora sobre la descomposición de sulfanililurea y las reacciones
secundarias de la hidrólisis de las cianamidas. Ello se comprueba,
por ejemplo, en la investigación de la dependencia del rendimien-
to de la temperatura. Cuando por ejemplo la hidrólisis se ejecu-
ta en completa disolución y respectivamente cuando la sulfanilil-
60 urea formada es soluble en gran parte en las condiciones de reac-
ción, se puede considerar la temperatura de 60° como límite supe-
rior al cual pueden aun obtenerse rendimientos satisfactorios de
sulfanililurea. Más allá de los 60° la descomposición y la reac-
ciones secundarias aumentan casi repentinamente, de forma que no
65 se obtiene sino poca sulfanililurea, o no se obtiene del todo.
Sin embargo, si se elige la concentración ácida tan elevada que el
ácido clorhídrico de la sulfanililurea formada sea en gran parte
insoluble en ella, se evita toda descomposición. Esta insolubili-
dad puede ser favorecida por la adición de disolventes orgánicos,
70 por ejemplo alcoholes y éteres. En tales circunstancias, se obtie-
nen también a temperaturas superiores a los 60° buenos rendimien-
tos y un rápido curso de reacción. Este efecto muy sorprendente
de las elevadas concentraciones ácidas, que por una parte se mani-
fiesta en la mejora de la velocidad de reacción por aumento de la
solubilidad de la cianamida inicial y, por otra, en el retardo de
75 la descomposición por precipitación del producto de reacción, no



166806

podía ser previsto de modo alguno.

Resulta, pues, que constituye una útil prescripción de trabajo, al emplearse ácidos concentrados o mezclas de ácidos de buena solubilidad, el trabajar a temperaturas inferiores a 60° o, para aumentar la velocidad de reacción, alcanzar una temperatura de 60° y más velando al propio tiempo mediante una concentración de ácidos muy grande o la adición de disolventes orgánicos - y eventualmente mediante ambas medidas simultáneamente - por una gran insolubilidad de la sulfanililurea que se forma. Como la reacción, en adecuadas mezclas de hidrólisis, se verifica rápidamente incluso a temperaturas bajas y medianas, se emplearán naturalmente elevadas temperaturas allí donde las bajas temperaturas no basten, como es por ejemplo el caso de la saponificación, a la que se tiene de simultáneamente, de un grupo acilamínico. En efecto, dicha saponificación se realiza más lentamente que la hidrólisis del grupo cianico, de modo que en general a bajas temperaturas no se obtienen de cianamidas acilamínicas sino las acilaminobencensulfonilureas. Estas, desde luego, pueden ser también aisladas con buen resultado y ser saponificadas con álcali en sulfanililureas.

Como el grupo acilamínico de una acilsulfanililcianamida puede ser saponificado fácil y totalmente en solución alcalina y como la sulfanililcianamida es fácil de depurar por su insolubilidad en agua y ácidos - hay también una sal potásica bien cristalizada - es recomendable su empleo para la hidrólisis, bastando para ella, como ya se ha dicho anteriormente, bajas temperaturas.

Como líquidos adecuados de hidrolización son de considerar especialmente los ácidos sulfúrico y clorhídrico. El hecho de poderse utilizar para la hidrólisis ácido sulfúrico concentrado en una cantidad que contiene menos de una mol. de agua por cada mol. de cianamida para hidrolizar, se explica sin duda con la formación de compuestos complejos que, al precipitarse con agua la mezcla ácida, se descompone en la sulfonilurea. También en el ácido que contiene agua, cuyas concentraciones de hasta un 75% siguen poseyen-



1944

110

do un buen poder de disolución, la hidrólisis parece prácticamente concluida inmediatamente después de la disolución. También ácido clorhídrico concentrado puede, especialmente a elevada temperatura, disolver cierta cantidad de sulfonilcianamida, por ejemplo de la sulfanililcianamida difícilmente soluble, lo cual desde

115

luego escapa fácilmente a la observación porque antes aun de la total disolución la sulfanililurea formada es precipitada en forma de clorhidrato. Una solubilidad superior todavía a la de los ácidos puros es la que poseen las mezclas de ácidos concentrados, por ejemplo de ácido sulfúrico, clorhídrico, fosfórico,

120

perclórico y otros, con disolventes orgánicos mezclables con agua, por ejemplo con ácidos carboxílicos orgánicos inferiores, como por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico, alcoholes como alcohol metílico, etílico y propílico, glicol, éteres como los éteres dimetílico, dietílico, dipropílico, dioxana y otros compuestos, pudiendo además estar presente agua. Desde luego, estos compuestos

125

pueden también ejercer sobre las sales ácidas de las sulfanililurea un efecto de precipitación, como ya se ha dicho anteriormente. En lugar de ácidos minerales pueden también emplearse sales de reacción ácida susceptibles de suministrar compuestos comple-

130

jos, por ejemplo cloruro de cinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño y similares. En tales mezclas de disolventes se obtiene también sulfanililurea muy pura, a veces incluso cuando se trabaja a elevadas temperaturas.

135

Por otra parte, las cianamidas iniciales no necesitan de modo alguno estar presentes en forma de compuestos libres, siendo muchas veces más sencillo emplear las sales que cristalizan bien, por ejemplo la sal cálcica o potásica que en el medio ácido se transforman inmediatamente en los compuestos libres y poseen además, en ocasiones, una mayor solubilidad.



140

La ejecución práctica del procedimiento puede realizarse de las más distintas maneras. Por ejemplo, se introduce a temperatura controlada en una solución de hidrólisis, eventualmente enfria-

da y previamente mezclada, la correspondiente sulfonilcianamida
o su sal, hasta que la solución siga siendo suficientemente flú-
145 ida para poderse remover. Se tratará al propio tiempo de mantener
lo más pequeña posible la relación entre la mezcla ácida y la sus-
tancia para evitar en la sucesiva precipitación del producto de
reacción con agua pérdidas por solubilidad o para limitar el con-
sumo de agentes básicos de neutralización. Esta razón no existe,
150 desde luego, cuando la sal del producto de reacción, como por
ejemplo el clorhidrato o sulfato de sulfanililurea, se separa en
cristales. Se puede entonces emplear una mayor cantidad de medio
de hidrólisis y, además, se puede, volviendo a emplear la solu-
ción, controlar prácticamente desde el punto de vista cuantitati-
155 vo el rendimiento. Esto vale, por ejemplo, para el alcohol metí-
lico hidratado saturado de ácido clorhídrico. Sin embargo, basta
en general, por ejemplo una cantidad en peso de ácido sulfúrico
al 75-98% o de mezclas de ácido sulfúrico, ácido acético glacial
o ácido fórmico y agua, 2-4 veces mayor que la cianamida para hi-
160 drolizar. Con esta pequeña cantidad de disolvente, la cianamida
se disuelve a veces sólo poco a poco o el producto de reacción
vuelve a separarse antes de una completa disolución. La reacción
ha concluido cuando una muestra revela aun la propiedad de la sul-
fonilurea que se ha formado. En la elaboración de las mezclas de
165 reacción, por ejemplo vertiendo en agua y neutralizando, hay que
controlar también la temperatura porque la sulfonilurea y espe-
cialmente la sulfanililurea no resisten sin descomponerse las ele-
vadas temperaturas.

La sulfanililurea es un producto muy útil desde el punto de
170 vista técnico que constituye un medicamento casi atóxico contra
las enfermedades infecciosas y que además puede servir para fines
industriales, por ejemplo como materia prima para la fabricación
de resinas artificiales y de productos textiles auxiliares.

Ejemplo 1.

175

Se añaden 100 g. de sulfanililcianamida, enfriando exterior-



166806⁻⁷⁻

166806

mente, a 300 g. de ácido sulfúrico al 75% a 15-20° y se remueve hasta que todo esté disuelto. Después de 3 horas se añade enfriando la mezcla a 700 cmc. de agua y, enfriando ulteriormente, se neutraliza con tanto amoníaco concentrado hasta que la reacción sobre papel del Congo muy sensible desaparezca casi por completo. La masa cristalina separada es filtrada por aspiración previo enfriamiento y algún reposo, lavada con agua y secada al aire. Se obtienen 105 g. de cristales incoloros en forma de escamas, de F. 138-139° y de peso equivalente titulado con nitrito de 236. Se trata de sulfanililurea con 1 mol. de agua de cristalización cedi-
180
185 da al secar en la estufa secadora a 50-70°. Rendimiento ; 89% de la teoría.

El punto de fusión de la sulfanililurea es un punto de descomposición que depende, por consiguiente, de muchas casualidades.

190 El peso equivalente titulado proporciona una idea más segura del grado de pureza.

Ejemplo 2.

Se añaden 100 g. de sulfanililcianamida, enfriando exteriormente, a 300 g. de ácido sulfúrico concentrado a 15-20°, produciéndose rápidamente su disolución. Después de remover durante 3 1/2
195 horas se procede como en 1. Se obtienen 100 g. de cristales incoloros de F. 150-151° y de un peso equivalente de 233-234. Rendimiento : 85% de la teoría.

Ejemplo 3.

200 Se añaden a 0-5° 100 g. de potasio-sulfanililcianamida, con buen enfriamiento, a 300 g. de ácido sulfúrico al 90%, dejándose luego reposar toda la noche a temperatura ambiente. Después de proceder como en 1) se obtienen 95 g. de cristales incoloros de F. 150-152°, de peso equivalente de 233-234. Rendimiento ; 95% de la teoría.

205

Ejemplo 4.

1944 Se añaden 100 g. de sulfanililcianamida a 200 cmc. de una mezcla de partes iguales en peso de ácido sulfúrico y éter acético,



210

elevándose la temperatura a 45°. Una vez que se ha verificado la disolución, que no requiere sino pocos minutos, se procede como en el ejemplo 1). Se obtienen 95 g. de cristales de F. 148-150° y de peso equivalente 232. Rendimiento ; 80% de la teoría.

Se obtiene un resultado análogo con una mezcla de 125 g. de ácido acético glacial y 75 g. de ácido sulfúrico concentrado.

215

Ejemplo 5.

Se añaden 100 g. de potasio-sulfanililcianamida a una mezcla de 100 cmc. de ácido sulfúrico concentrado, 70 cmc. de ácido acético glacial y 30 cmc. de agua a unos 40°. Se deja reposar toda la noche y se procede según el ejemplo 1). Se obtienen 105 g. de cristales de F. 145-147° y de peso equivalente 233-234. Rendimiento ; 89% de la teoría.

220

Ejemplo 6.

Se añaden 100 g. de sulfanililcianamida a 300 cmc. de ácido fosfórico al 80% y se remueven a 50° durante toda la noche. Se vierte en agua, se filtra por aspiración después de dejar reposar algún tiempo, para separar una pequeña cantidad de material inicial, y se procede análogamente al ejemplo 1), Se obtienen unos 80 g. de cristales de F. 138-140° y de peso equivalente 236-237. Rendimiento ; 68% de la teoría.

225

230

Ejemplo 7.

Se remueven durante unas 15 horas 100 g. de sulfanililcianamida en 500 cmc. de una solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en metanol de 0-10° y se filtra luego por aspiración. Del precipitado se obtiene luego, por disolución en agua y liberación de la sulfanililurea con amoníaco o solución de sosa, 90 g. de cristales de F. 150-151° y de peso equivalente 233. Rendimiento ; cerca del 76% de la teoría.

235

Si se vuelve a repetir la misma operación en la misma solución previa saturación con ácido clorhídrico, se obtienen unos 115 g. de sulfanililurea de mismas propiedades, es decir prácticamente el 100% de la teoría.

240



JUL 1944

Ejemplo 8.

166806

166806

245 Se remueven a 20-25°, durante 5 horas. 100 g. de potasio-acetilsulfanililcianamida en 500 cmc. de una mezcla de 400 cmc. de metanol y 100 cmc. de ácido clorhídrico concentrado, saturado con ácido clorhídrico gaseoso, y luego se calienta 1 hora más a 55°. Se obtienen 95 g. de sulfanililurea de F. 150-151° y peso equivalente 232. Rendimiento ; 80% de la teoría.

250 Aquí también se puede aumentar aun considerablemente el rendimiento repitiendo la operación en la misma lejía. Se puede también emplear con el mismo resultado la sal de calcio-acetilsulfanililcianamida natural, tal como se obtiene de cloruro del ácido acetilsulfanílico + calciocianamida.

Ejemplo 9.

255 Se añaden a 15-20° 100 g. de potasio-acetilsulfanililcianamida a una mezcla de 150 cmc. de ácido acético y 100 cmc. de ácido sulfúrico concentrado. Se deja reposar durante la noche y se precipita diluyendo con agua la acetilsulfanililurea formada y se filtra por aspiración. Saponificando el compuesto con 3 mol. de lejía de sosa a 65° se obtienen 90 g. de sulfanililurea de F. 149-150° y de peso equivalente 232. Rendimiento ; 75% de la teoría.

260 También si se deja reposar durante un tiempo prolongado, por ejemplo 5-6 días a temperatura ambiente, no se produce en la solución ácida saponificación alguna esencial del grupo acetilamínico.

Ejemplo 10.

270 Se añaden 100 g de potasio-acetilsulfanililcianamida, removiendo a 20-25°, a 400 cmc. de una solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso de 5 volúmenes de alcohol metílico + 1 volumen de ácido clorhídrico concentrado. A la 1/2 hora se eleva la temperatura a 80° y se cuece la masa durante 1 hora con reflujo, constituyendo entonces una masa bastante densa. Se enfría, al final con hielo, y se filtra el precipitado por aspiración. Mediante disolución en solución de sosa, filtración y acidificación hasta ob-



275 tener una débil reacción con papel rojo del Congo, se obtienen 60 g. de cristales de F. 148-149° y peso equivalente 233. Rendimiento de sulfanililurea ; 76% de la teoría.

Volviendo a utilizar la lejía madre se puede aumentar todavía el rendimiento.

280 Si se ejecuta el mismo ensayo con 400 g. de ácido sulfúrico al 80% a 80°, produciéndose una total disolución, no se aísla del todo sulfanililurea alguna, incluso tampoco cuando se calienta sólo durante 1/2 hora.

Ejemplo 11.

285 100 g. de p-nitrobencensulfonilcianamida son añadidos, y removidos a 30° hasta su disolución, a una mezcla de 300 cmc. de ácido acético glacial y 100 cmc. de ácido clorhídrico concentrado, saturado con ácido clorhídrico gaseoso. Después de otras 3 horas se añade removiendo polvo de cinc a la solución hasta la
290 reducción del grupo nítrico. A continuación se diluye con agua y se aísla la sulfanililurea. Rendimiento ; aproximadamente el 70% de la teoría.

NOTA

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

295

1). Un procedimiento para la obtención, en medio ácido, de p-aminobencensulfonilurea por hidrólisis de bencensulfonilcianamida, que contiene en posición p el grupo amínico o un sustituyente transformable en el grupo amínico, caracterizado por evitarse en la hidrólisis temperaturas superiores a los 60° o, al emplearse las mismas, por aumentarse la concentración del ácido hasta que la sal
300 ácida de sulfonilurea formada sea insoluble en ella en su mayor parte y por ponerse luego en libertad el grupo amínico o producirse por transformación del sustituyente en posición p.

305

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por emplearse como medio hidrolizante ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por



1944

310

emplearse como medio hidrolizante mezclas de ácidos minerales anhidros o hidratados de elevado porcentaje y respectivamente sales y disolventes orgánicos de acción ácida.

4). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3), caracterizado por someterse a hidrólisis una sal de la cianamida.

315

5). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3), caracterizado por hidrolizarse y saponificarse simultáneamente en una sola operación y a elevada temperatura una cianamida acilsulfanilílica o una sal de la misma.

320

6). Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3), caracterizado por hidrolizarse p-nitrobencensulfonilcianamida y reducirse el grupo nítrico.

7). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por constituir esencialmente ;

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE P-AMINOBENCENSULFONILUREA". - - - - -

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

Madrid, 4 de julio de 1944.

RODOLFO DE LA TORRE

R. de la Torre



1944