



1946

P. 4477.-  
Case N.P. 32.-

172049  
5 ENE. 1946

172049

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

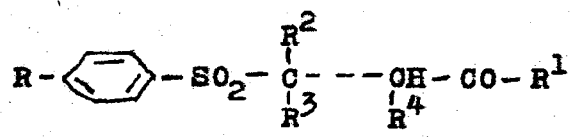
a nombre de HOFFMANN-LA ROCHE INC., entidad norteamericana, establecida en Roche Park, Nutley, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR QUETO-SULFONAS".

\*\*\* \*\*

El invento se refiere a queto-sulfonas disimétricas en las cuales el grupo sulfona está unido con un radical para-aminofenilico y a un radical que contiene un grupo queto. Estas queto-sulfonas pueden representarse por la siguiente fórmula general

5



donde R significa un radical amínico o un radical que contiene nitrógeno convertible en un radical amínico, tal como radicales nitro o acilamino, R<sup>1</sup> puede significar un radical de hidrocarburo sustituido o no sustituido, seleccionado del grupo compuesto de los radicales alcoflo, alquileno de anillo,

10



1946

172049

cicloalcoilo, alkenilo, arilo, aralcoilo y aralkenilo, y  $R^2$   
 $R^3$  y  $R^4$  pueden representar cada uno un radical seleccionado  
del mismo grupo que  $R^1$  o hidrógeno, siendo ejemplos específi-  
cos de estos radicales el metilo, etilo y alcoilo, metileno  
de anillo ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, propeni-  
lo, butenilo, fenilo, p-tolilo, p-clorofenilo, naftilo, ben-  
cilo, feniletilo y feniletenilo más elevados.

No se han descrito aún sulfonas disimétricas de es-  
te tipo. Además, combinaciones de este tipo general no se  
han investigado nunca en cuanto a su posible utilidad tera-  
péutica. Ha sido, pues, sorprendente descubrir que estas grupo-  
sulfonas representan un nuevo tipo de útiles antisépticos in-  
testinales, siendo a este respecto superiores a las combina-  
ciones conocidas de la serie de la sulfanilamida. Son prác-  
ticamente atóxicas, y no son reabsorbidas del tubo intesti-  
nal. Cuando se dan a ratones dosis tan altas como 5 gramos  
por kilo de las nuevas sulfonas con un grupo amínico libre  
en el radical fenilo, no puede hallarse en la sangre de los  
animales ni un vestigio de sustancias diazotables.

Así, por ejemplo, la p-aminofenil-(1-fenil-2-benzoil-  
etil)-sulfona, una de las combinaciones descritas en los ejem-  
plos adjuntos, fué tolerada por ratones, sin ninguna clase de  
síntomas tóxicos, en cantidades que excedían de 15 gr. por  
kg. cuando se administraban por vía bucal. No se pudo al-  
canzar una dosis letal o tóxica. Manteniendo ratones norma-  
les a una dieta que contenía 1% de esta nueva combinación,  
se observó una disminución muy importante en el número de or-  
ganismos coliformes en por lo menos 80% de las muestras feca-  
les de los animales tratados.



1946

172049

Estas nuevas combinaciones pueden prepararse haciendo reaccionar ácido p-amino-bencen-sulfínico, o un derivado similar de ácido bencen-sulfínico sustituido en posición "para" por un radical que contiene nitrógeno convertible en un radical amínico, por ejemplo, ácido p-nitro-bencen-sulfínico o ácido p-acetamino-bencen-sulfínico, con una quetona no saturada, que contiene por lo menos un doble enlace en posición  $\alpha$ ,  $\beta$  con el grupo queto. Este procedimiento ha resultado ser de aplicación general, y permite una variación muy amplia en la constitución de las nuevas combinaciones, usando varias quetonas  $\alpha$  -  $\beta$  insaturadas. La reacción puede realizarse calentando los componentes en alcohol acuoso, o en un disolvente o diluyente similar adecuado, con lo cual las nuevas queto-sulfonas se obtienen con buenos rendimientos. Según las reglas generales que rigen las adiciones de reacción al doble enlace de quetonas  $\alpha$  -  $\beta$  insaturadas, debe suponerse que en esta reacción el átomo de azufre del ácido sulfínico es probablemente unido con el átomo de  $\beta$  -carbono de la quetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada.

Así, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido p-amino-bencen-sulfínico con benzal-acetona, se obtiene con 80% de rendimiento p-amino-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona. La misma combinación puede también prepararse haciendo reaccionar ácido p-nitro-bencen-sulfínico con benzal-acetona, y reduciendo el grupo nitro en la p-nitro-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona así formada, o haciendo reaccionar ácido p-acetamino-bencen-sulfínico con benzal-acetona para formar p-acetamino-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona, y saponificando el grupo acetamino en este producto intermedio.



172049

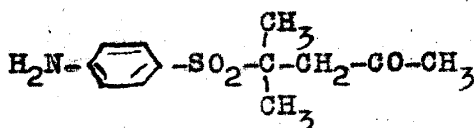
De manera análoga se obtiene p-amino-fenil-(1-fenil-2-benzoil-  
etil)-sulfona haciendo reaccionar ácido p-amino-bencen-sulfi-  
nico con benzal-acetofenona.

Los siguientes ejemplos representan el invento.

5

Ejemplo 1.

p-amino-fenil-(1,1-dimetil-2-acetil-etil)-sulfona.



10

20 g. de ácido p-amino-bencen-sulfínico y 13 g. de  
óxido de mesitilo se someten a reflujo en 200 cm<sup>3</sup>. de alcohol  
etílico de 95% durante 1 y 1/2 horas. La solución alcohólica  
se concentra luego hasta que empiezan a aparecer cristales,  
y la solución se enfria hasta la completa cristalización del  
producto de reacción. Luego se separa por filtración y se  
recristaliza de alcohol acuoso. Rendimiento 24 g. P.f. 151°C  
con descomposición.

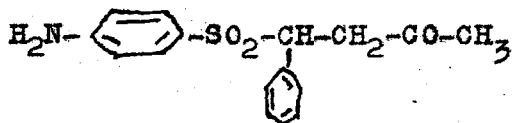
15

Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N S	56.47	H 6.72	N 5.49%
Hallado	56.35	H 6.73	N 5.64%

Ejemplo 2.

20

p-amino-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona.



25

Una mezcla de 225 g. de ácido p-amino-bencen-sulfi-  
nico y 265 g. de benzal-acetona en 3 litros de alcohol etíli-  
co al 80% se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla,  
que contiene grandes cantidades del producto de reacción in-  
soluble, se filtra con absorción mientras está caliente. El  
precipitado se lava en el filtro con alcohol etílico diluido



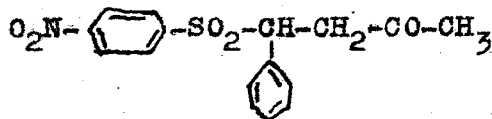
172049

y absoluto y se seca completamente en el vacío. Así se obtienen 315 g. de la sulfona, correspondiendo a un rendimiento de 80.5% de la teoría. El producto funde a 179-181°C con descomposición. Al recrystalizar de agua y dioxano (1:1), con adición de carbón activo se obtiene un preparado absolutamente blanco, que funde con descomposición a 179-181°C.

Calc. para  $C_{16}H_{17}O_3N$  S. C 63.34 H 5.65 N 4.62%  
 Hallado C 63.36 H 5.42 N 4.63%

Ejemplo 3.

10 p-nitro-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona



5 g. de ácido p-nitro-bencen-sulfínico y 5 g. de benzal-acetona se mezclan en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico al 70%. Al calentar se obtiene una solución amarilla clara, que se somete a reflujo durante 90 minutos. Después de reposar toda la noche a la temperatura ambiente aparecen unos cristales incoloros. Estos se separan por filtración y se recrystalizan dos veces de alcohol al 70%. Rendimiento 9.0 g. P.f. 125-126° C.

Calc. para  $C_{16}H_{15}O_3NS$  C 57.78 H 4.80%  
 Hallado C 57.65 H 4.53%

Ejemplo 4.

25 Reducción catalítica de p-nitro-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona.

0.5 g. de esta nitro-sulfona descrita en el ejemplo 3 se reducen catalíticamente en 50 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico absoluto en presencia de 0.2 g. de catalizador de óxido de platino. A 25°C y a una presión de hidrógeno inicial de 13.60 kgs



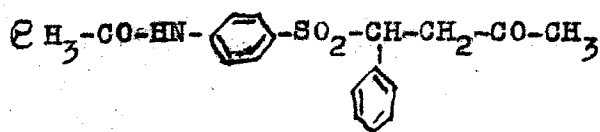
1946

172049

sobreviene una absorción de hidrógeno muy rápida. El producto reducido precipita conforme avanza la reacción. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se añaden 200 cm<sup>3</sup>. de acetona, para disolver la amino-sulfona precipitada. Luego el platino se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad en el vacío. El residuo sólido incoloro se recrystaliza de una mezcla de agua y dioxano a 1:1, se lava con agua y se seca. Se obtienen 0.3 g. de agujas incoloras, que funden a 179-181°C. El producto de reacción es idéntico a la p-amino-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona descrita en el ejemplo 2. Las dos muestras no ofrecen descenso del punto de fusión cuando se mezclan

Ejemplo 5

p-acetamino-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona



1 g. de benzal-acetona y 1 g. de ácido p-acetaminobenzen-sulfínico se someten a reflujo durante 1 hora en 50 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico. Luego la solución se concentra a 5 cm<sup>3</sup>. y se añade agua hasta que se enturbia. Al enfriar se forman cristales incoloros que se purifican por recrystalización de alcohol acuoso. Rendimiento 1.2 g. P.f. 162-163°C, con descomposición.

Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>NS

C 62.61 H 5.51 N 4.06%

Hallado

C 62.59 H 5.62 N 3.99%

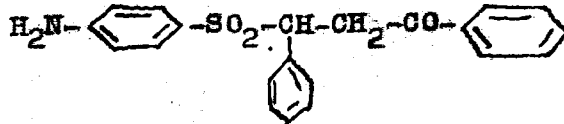
Al saponificar con una solución de carbonato sódico al 5% en alcohol acuoso se disocia el grupo n-acetilo y se forma p-amino-fenil-(1-fenil-2-acetil-etil)-sulfona.



172049

Ejemplo 6.

p-amino-fenil-(1-fenil-2-benzoil-etil)-sulfona



5

38 g. de benzal-acetofenona y 25 g. de ácido p-amino-bencen-sulfínico se someten a reflujo durante 5 horas en 700 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico al 85%. Pronto empiezan a aparecer cristales finos que llenan el recipiente de reacción.

10

Quando está aún caliente, la mezcla se filtra por absorción. El producto de reacción se lava primero con 750 cm<sup>3</sup>. de alcohol absoluto caliente, luego con 500 cm<sup>3</sup>. de agua y finalmente otra vez con 300 cm<sup>3</sup>. de alcohol y luego se seca en el vacío. Rendimiento: 32 g. P.f. 210-212° con descomposición.

15

El producto es prácticamente insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos comunes. Es ligeramente soluble en acetona y dioxano.

Calc. para  $C_{21}H_{19}O_3NS$

C 69.04 H 5.21%

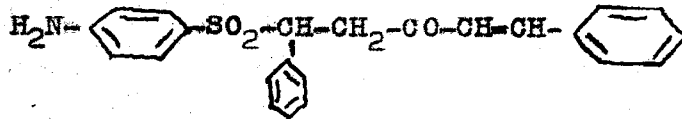
Hallado

C 69.08 H 4.94%

Ejemplo 7.

20

p-amino-fenil-(1-fenil-2-cinamoil-etil)-sulfona



25

32 g. de dibenzal-acetona y 16 g. de ácido p-amino-bencen-sulfínico se someten a reflujo en 300 cm<sup>3</sup>. de alcohol etílico al 80% durante 5 horas. El voluminoso producto de reacción se filtra con absorción y se lava con alcohol de 80% y absoluto. Luego se suspende en acetona con agitación y se deja sedimentar: Después se decanta la acetona. Esto



1946

112049

se repite varias veces, y luego el precipitado se seca en el vacío. El producto amarillo pálido así obtenido es completamente insoluble en todos los disolventes orgánicos comunes. Rendimiento: 38 g. P.f. 210-212°C con descomposición.

5 El producto lavado con acetona es puro, y da buenos resultados analíticos.

Calc. para	$C_{23}H_{21}O_3NS$		$\bar{C}$ 70.59	H 5.37%
		Hallada	$\bar{C}$ 70.49	H 5.40%

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 16 de Agosto de 1944, bajo el Número 549.797, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial.

-----  
---- N O T A ----  
-----

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

1.º. Un procedimiento para preparar queto-sulfonas disimétricas, caracterizado por que se hace reaccionar un ácido bencen-sulfínico, sustituido en posición "para" del anillo bencénico por un radical amínico o un radical que con-  
20 tenga nitrógeno convertible en el radical amínico, con una quetona insaturada que contiene por lo menos un doble enlace en posición  $\alpha, \beta$  con el grupo queto.

2.º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1.º., caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa en presencia de un diluyente tal como alcohol etílico.

3.º. Un procedimiento según se reivindica en los pun-



112049

tos 1a ó 2a, caracterizado por el hecho de que los reactivos se someten a reflujo.

6 4a. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1a, 2a ó 3a, caracterizado porque se hace reaccionar ácido p-amino-bencen-sulfínico con benzal-acetofenona.

5a. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1a, 2a ó 3a, caracterizado porque se hace reaccionar ácido p-amino-bencen-sulfínico con benzal-acetona.

10 6a. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1a, 2a ó 3a, caracterizado porque se hace reaccionar ácido p-amino-bencen-sulfínico con dibenzal-acetona.

7a. Un procedimiento para preparar queto-sulfonas.

15 Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

4 SEP. 1946

P.- A.-

Alberto de Elizaburu

Por, Pedro

og/.