

AÑO

Expediente núm. 243458



# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE** INVENCION.

## MEMORIA DESCRIPTIVA

*que se acompaña a la solicitud de*

una **PATENTE DE** INVENCION por 20 años, en España

*a favor de*

GIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza., de nacionalidad

domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de ..... núm. ....

*por:*

« Nuevo procedimiento para la obtención de ácidos N-cicloalquilosulfamínicos y sus sales".

Nº 9242

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.



243458

PATENTE DE INVENCION  
=====243458=====  
CIBA Case 3844/1+2/E.  
=====

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Nuevo procedimiento para la obtención de ácidos N-cicloalquilosulfamínicos y sus sales".

=====

*Solicitante:*

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es un nuevo procedimiento para la obtención de ácidos N-cicloalquilo-sulfamínicos, especialmente del ácido N-ciclohexilo-sulfamínico, mediante reacción de

5. cicloalquiloaminas con ácido sulfamínico y, en caso dado, la transformación en sus sales.

La obtención de ácido N-ciclohexilo-sulfamínico mediante reacción de ácido sulfamínico con ciclohexiloamina se ha dado a conocer, por ejemplo por la



1958

- patente inglesa 662.800. El procedimiento allí descrito muestra, sin embargo, varias deficiencias. Así pues, por ejemplo, para lograr una reacción algo satisfactoria hay que alcanzar las elevadas temperaturas de 180-185°. Los
5. productos que aquí se obtienen, en rendimiento modesto, son cualitativamente malos y precisan una ulterior limpieza complicada, por ejemplo mediante recristalizaciones. Además, el trabajar a temperaturas de más de 180° exige aparatos especiales y medidas de precaución especiales.
10. Se ha descubierto ahora, que este procedimiento se puede mejorar considerablemente, si la reacción de cicloalquiloamina, preferentemente con 4-7 átomos de carbono de anillo, en primer lugar de ciclohexilamina ó una ciclopentilamina, tal como la 3-metilo-ciclopentilamina, se
15. efectúa con ácido sulfamínico en presencia de una amina terciaria, líquida a la temperatura de reacción, a una temperatura por debajo de los 160°. Se trabaja preferentemente a 125-150°, en primer lugar a unos 140°, y/o a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Como aminas
20. terciarias, que están líquidas a temperatura de reacción, se emplean preferentemente aminas terciarias alifáticas, alifáticas-cicloalifáticas, alifáticas-aralifáticas, aromáticas ó heterocíclicas, en primer lugar N,N-dimetiloamino-ciclohexano ó por ejemplo una mezcla de  $\beta$ -picolina y  $\gamma$ -picolina.
25. También se pueden emplear dialquiloamino-alcanos ó  $\omega$ ,  $\omega'$ -bis-dialquiloamino-alcanos, por ejemplo, 1,6-bis-dimetilaminohexano y 1,3-bis-dimetilamino-propano ó trialquiloaminas, por ejemplo, tri-n-propiloamina ó bencil-dimetilamina ó mezclas de tales aminas terciarias. Una forma de ejecución



preferente del procedimiento consiste en que 1 mol de ácido sulfamínico se reacciona con aprox. 3 mol de cicloalquilo- amina en presencia de por lo emenos 2 mol, especialmente de aprox. 3 mol de amina terciaria. En primer lugar se

5. introducirá aquí el ácido sulfamínico en la mezcla de bases terciarias y de una cicloalquiloamina calentada a la temperatura de reacción, por ejemplo a 140°.

Al trabajar según el procedimiento de la presente invención se liberará casi espontaneamente la cantidad

10. correspondientemente molar de amoniaco. Sin las aminas terciarias la disociación de amoniaco se retrasa fuertemente y no es cuantitativa. En presencia de aminas terciarias, por el contrario, se logra un transcurso unitario y completo de la reacción, que se puede controlar con facilidad. Se

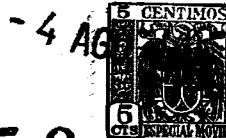
15. obtiene de esta manera una reacción practicamente cuantitativa del ácido sulfamínico empleado con las cicloalquiloaminas, con lo que se simplifica considerablemente la elaboración de la mezcla de reacción. De esta manera se puede elaborar el producto de reacción sin el aislamiento generalmente

20. necesario de los productos intermedios ó productos en bruto, por ejemplo, el ciclohexiloamonio-N-ciclohexilsulfamato, lo que representa una considerable simplificación técnica con relación a los procedimientos anteriores. Por ejemplo, añadiendo sosa caústica y frotando las bases orgánicas con

25. vapor de agua, así como después de eliminar ligeras cantidades de sulfato, se puede obtener directamente en forma pura la sal sódica de los ácidos N-cicloalquilosulfamínicos.

La mezcla de reacción obtenida según la presente invención se puede, como arriba indicado, elaborar en forma

30. sencilla, con lo que <sup>se</sup> puede recuperar también la mezcla de



- 4 - 243458

- bases en exceso en forma usual, por ejemplo mediante secado azeotrópico y destilación. Esta se puede seguir empleando de nuevo para ulteriores mezclas. Para liberar el producto obtenido de sulfataciones se procede preferentemente como sigue: Una solución acuosa de una sal alcalina de un ácido cicloalquilosulfamínico se trata con un pequeño exceso de hidróxido de bario, el sulfato de bario de difícil solubilidad se separa y del filtrado libre de sulfato se precipitan los restantes iones de bario, en la zona ligeramente mimoso-alcalina, con ácido carbónico. Pero el filtrado libre de sulfato se puede liberar de nuevo de los restantes iones de bario a través de una columna intercambiadora de cationes cubierta de iones de sodio, mediante grupos eficaces de ácido carbónico, por ejemplo amberlita IRC-50 (Na) por el procedimiento de paso. El ácido N-ciclohexilosulfamínico se puede obtener también en forma libre, si el filtrado libre de sulfato se trata a través de una columna intercambiadora de cationes con grupos eficaces de ácido sulfónico, por ejemplo, amberlita IR-120 (H), por el procedimiento de paso. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- EJEMPLO 1 - 382 g (3 mol) de N,N-dimetilamino-ciclohexano, recién destilado, y 298 g (3 mol) de ciclohexilamina, recién destilada, se preparan. Bajo exclusión de humedad se calienta a 140° y a esta temperatura se agregan, en el curso de 4 horas, 97,1 g (1mol) de ácido sulfamínico agitando bien y se sigue agitando durante 2 horas a 140°. Después de este plazo de tiempo estará prac-
- 25.



- ticamente terminada la disociación de amoniaco. El producto de reacción se enfria a 95°, se mezcla con 600 cm<sup>3</sup> de agua y 136 g de sosa caústica al 30% y de la solución obtenida se expulsan las bases en exceso con vapor de agua. Después
5. de haberse destilado la cantidad principal de la base se agregan, para la precipitación de reducidas cantidades de sulfataciones, 6,4 g de hidróxido de bario cristalino Ba (OH)<sub>2</sub> · 8H<sub>2</sub>O y se sigue destilando hasta que 100 cm<sup>3</sup> de destilado consuman menos de 1 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1-n
  10. hasta cambiar a rojo metílico. La solución mimosa-alcalina obtenida como residuo de la destilación (aprox. 1500 cm<sup>3</sup>) se agita enfriando con agua durante 2 horas (15°) y se aclara con 4 g de carbón activo. Para retirar los restantes iones de bario se deja fluir el filtrado libre de sulfato desde
  15. arriba hacia abajo a través de una columna intercambiadora de cationes de aprox. 30 cm<sup>3</sup> de amberlite IRC-50 (Na), que corresponde a aprox. 20 cm<sup>3</sup> de amberlita IRC-50 (H), y se enjuaga a continuación con 150 cm<sup>3</sup> de agua desionizada. A continuación se vaporiza a 450 g. el eluado de reacción,
  20. ligeramente mimosa-alcalino, a una presión de mercurio de 15 mm y máximo 40° de temperatura interior. A continuación se disuelve la suspensión cristalina formada mediante calentamiento a 80°, se pone ligeramente ácida sobre tornasol con ácido acético y se aclara con 2 g de carbón activo.
  25. Al enfriar lentamente a 10° cristaliza del filtrado la sal sódica del ácido ciclohexilosulfamínico en hojitas blancas. Estas se filtran en vacio y se secan. La lejía madre se vaporiza como arriba a 80°. La suspensión cristalina se enfria a 10° y se filtra en vacio. El segundo cristalizado
  30. se emplea de nuevo para el siguiente preparado para la des-



- tilación de vapor de agua antes de agregarse el hidróxido de bario. De esta manera se obtiene un rendimiento de más del 90% de la teoría como ciclohexilosulfamato de sodio puro, calculado sobre el ácido sulfamínico empleado. La
5. ulterior elaboración de las lejías madre reunidas del segundo cristalizado de acuerdo con las prescripciones dadas más arriba, mediante tratamiento con hidróxido de bario y amberlita IRC-50 (Na), así como ulterior vaporización a la concentración necesaria, da un aumento del rendimiento en
10. otro 5%.

- También se puede elaborar de la siguiente manera:
- La solución de reacción mimosa-alcalina obtenida según el procedimiento arriba indicado como residuo (aprox. 1500 cm<sup>3</sup>) se enfría a 60° y se aclara con 2 g de carbón activo. Para
15. precipitar los restantes iones de bario se introduce ácido carbónico en el filtrado libre de sulfato a 60°, hasta que la prueba de gota sobre papel mimosa solo muestre naranja claro. La solución turbia se mantiene entonces durante  $\frac{1}{2}$  hora a 60°, se agita durante 2 horas a 15° y se aclara con
20. 2 g de carbón activo. A continuación se sigue elaborando como arriba indicado.

- EJEMPLO 2 - Una mezcla de 280 g de  $\beta$ -picolina y
- $\gamma$ -picolina (punto de ebullición 145°) y 298 g (3 mol) de ciclohexamina, recién destilada, se calienta bajo exclusión
25. de humedad a 138-140° y en el transcurso de 4 horas, a esta temperatura, se introducen agitando 97,1 g (1 mol) de ácido sulfamínico al 100% y se sigue agitando aún durante 5 horas a la misma temperatura. Después de éste periodo de tiempo ha terminado practicamente la disociación de amoniaco. El



243458

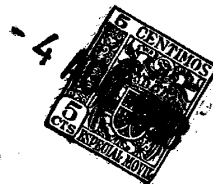
- producto de reacción se enfría a 90° y se mezcla con 600 cm<sup>3</sup> de agua y 136 g de sosa cáustica al 30%. De la solución obtenida se expulsan las bases en exceso con vapor de agua, se agrega, después de haberse destilado la cantidad principal de base, para la precipitación de reducidas cantidades de sulfataciones, 6,4 g de hidróxido de bario cristalino Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O y se sigue destilando, hasta que 100 cm<sup>3</sup> de destilado consuman menos de 1 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1-n para cambiar a rojo metílico. La solución de reacción
5. mimoso-alcalina obtenida del residuo de destilación (aprox. 1500 cm<sup>3</sup>) se puede seguir elaborando según las indicaciones en el Ejemplo 1. El rendimiento en ciclohexilosulfamato de sodio puro es superior al 90% de la teoría, calculado sobre el ácido sulfamínico empleado.
- 10.
15. Los productos de reacción obtenidos según los ejemplos de arriba se pueden elaborar también como sigue:
- El producto de reacción caliente se enfría a 90° y se mezcla con 400 cm<sup>3</sup> de agua y 393 g de leche de cal al 10%. De la solución obtenida se expulsan con vapor de agua las bases en exceso hasta que 100 cm<sup>3</sup> de destilado consuman menos de 1 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1-n hasta el cambio a rojo metílico. El residuo de destilación, ligeramente mimoso-alcalino, obtenido (aprox. 1500 cm<sup>3</sup>) se agita durante 2 horas enfriando con agua (15°) y se aclara con 4 g de carbón activo. El filtrado se vaporiza entonces hasta
20. 430 g a una presión de mercurio de 15 mm y una temperatura interior máxima de 40°, se calienta a 80° para disolver la suspensión cristalina obtenida y se aclara de nuevo con 4 g de carbón activo. El filtrado se pone, con aprox. 0,2 cm<sup>3</sup>
25. de ácido acético glacial, ligeramente ácido sobre tornasol
- 30.



- y se enfría lentamente a 10°. Se filtra entonces en vacío el ciclohexilosulfamato de calcio cristalizado en forma de hojitas blancas y se seca a 60° bajo 15mm de presión de mercurio. Las lejías madre se vaporizan de nuevo a 15 mm de presión de mercurio y máxima 40° de temperatura interior a 70 g, se enfría a 10°, y los cristales obtenidos se filtran en vacío. El segundo cristalizado se vuelve a emplear en la siguiente preparación para la destilación de vapor de agua. El ciclohexilsulfamato de calcio secado a 60° y 15 mm de presión de mercurio contiene 2 agua de cristal. El rendimiento es superior al 90° de la teoría, calculado sobre el ácido sulfamínico empleado.
- 5.
- 10.

- EJEMPLO 3 - 382 g (3 mol) de N,N-dimetilamino-ciclohexano recién destilado y 298 g (3 mol) de ciclohexamina recién destilada se preparan a 20-25°. Se calienta bajo exclusión de humedad a 140°, a esta temperatura se agregan agitando bien en el transcurso de 4 horas 97,1 g (1 mol) de ácido sulfamínico y se sigue agitando durante 2 horas a 140°. Después de este tiempo está prácticamente terminada la disociación de amoníaco. El producto de reacción se enfría a 95°, se mezcla con 600 cm<sup>3</sup> de agua y 133,4 g de sosa cáustica al 30% y de la solución obtenida se expulsan las bases en exceso con vapor de agua. Para la ulterior limpieza se puede agitar, fuertemente, la solución obtenida como residuo de destilación (aprox. 1500 cm<sup>3</sup>), a una temperatura que no sobrepase los 95°, con 200 cm<sup>3</sup> de o-diclorobenzol dest. en dos porciones de 100 cm<sup>3</sup> cada una, cada vez durante  $\frac{1}{2}$  hora.
- 15.
- 20.
- 25.

- Los extractos de disolvente se separan en cada caso. De la solución acuosa se expulsa con vapor de agua el restante o-diclorobenzol. A continuación se agregan para
- 30.



la precipitación de ligeras cantidades de sulfataciones  
6,4 g de hidróxido de bario crist.  $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$  y se sigue  
destilando hasta que 100 cm<sup>3</sup> de destilado consuman menos  
de 1 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1-n para cambiar a rojo metálico.

5. La ulterior elaboración se efectúa según el ejemplo 1. El rendimiento en ciclohexilosulfamato de sodio puro es superior al 90% de la teoría, calculado sobre el ácido sulfamínico empleado.

10. El ácido N-ciclohexilosulfamínico se puede obtener también en forma libre, si el filtrado libre de sulfato arriba obtenido, se deja pasar a través de una columna intercambiadora de cationes que contenga unos 650 cm<sup>3</sup> de amberlita IR-120 (H) y se enjuaga a continuación con agua desionizada. Vaporizando inmediatamente hasta secar el eluado de reacción
15. ácido al congo, en vacío, a una temperatura interior máxima de 10°, se obtiene el ácido N-ciclohexilosulfamínico en plaquitas blancas.

20. EJEMPLO 4 - 38,2 g (0,3 mol) de N,N-dimetilamino-ciclohexano, recién destilado, y 29,8 g (0,3 mol) de 3-metilociclopentilamina, recién destilada, se preparan a 20-25°. Bajo exclusión de humedad se calienta a 136°, a 136-140° se agregan en el transcurso de 4 horas 9,7 g (0,1 mol) de ácido sulfamínico agitando fuertemente y se sigue agitando durante 2 horas a 140°. Después de este periodo de tiempo ha terminado
25. prácticamente la disociación de amoníaco. La elaboración se puede efectuar según alguno de los ejemplos antedichos. Se obtiene así un rendimiento superior al 90% de la teoría N-(3-metilo-ciclopentilo)-sulfamato de sodio ó calcio puro, calculado sobre la cantidad de ácido sulfamínico empleado.



EJEMPLO 5 - 129,2 g (0,75 mol) de 1,6-bis-dimetilamino-hexano puro destilado y 148,8 g (1,5 mol) de ciclohexilamina pura dest. se preparan a 20-25°. Bajo exclusión de humedad se calienta a 138-140° y a esta temperatura se introducen agitando fuertemente, en el plazo de 4 horas, 48,6 g (0,5 mol) de ácido sulfamínico puro. A continuación se sigue agitando durante 2 horas a 140°. Después de este periodo de tiempo ha terminado prácticamente la disociación de amoniaco. El producto de reacción se enfría a 95°, se mezcla con 200 cm<sup>3</sup> de agua y 66,7 g de sosa caústica al 30% en peso y de la solución obtenida se expulsan con vapor de agua las bases en exceso. La ulterior elaboración se realiza según uno de los ejemplos anteriores 1, 2 ó 3.

El rendimiento en ciclohexilosulfamato de sodio puro es de más del 90% de la teoría, calculado sobre el ácido sulfamínico empleado.

EJEMPLO 6 - 215,0 g (1,5 mol) de tri-n-propiloamina dest. al 100% en peso y 148,8 g (1,5 mol) de ciclohexilamina dest. pura se preparan a 20-25°. Bajo exclusión de humedad se calienta a 140° y a esta temperatura y agitando fuertemente se introducen en el plazo de 6 horas 48,6 g (0,5 mol) de ácido sulfamínico al 100 % en peso. A continuación se sigue agitando durante 8 horas a 140-145°. Después de este periodo de tiempo está prácticamente terminada la disociación de amoniaco. El producto de reacción se enfría a 95°, se mezcla con 200 cm<sup>3</sup> de agua y 66,7 g de sosa caústica al 30% en peso y de la solución obtenida se expulsan las bases en exceso con vapor de agua. La ulterior elaboración se efectúa según alguno de los ejemplos 1, 2 ó 3.

El rendimiento en ciclohexilosulfamato de sodio



puro es de más del 90% de la teoría, calculado sobre el ácido sulfamínico empleado.

5. EJEMPLO 7 - 202,8 g (1,5 mol) de N,N-dimetilobencilamina dest. al 100 % y 148,8 g (1,5 mol) de ciclohexilamina dest. puro se preparan a 20-25°. Bajo exclusión de humedad se calienta a 140° y a esta temperatura y agitando fuertemente se introducen en el plazo de 4 horas, 48,6 g (0,5 mol) de ácido sulfamínico puro. A continuación se sigue agitando aún durante 1 hora a 140°. Después de este periodo de tiempo ha terminado practicamente la disociación de amoniaco. El producto de reacción se enfría a 95°, se mezcla con 200 cm<sup>3</sup> de agua y 66,7 g de sosa cáustica al 30% y de la solución obtenida se extrae con vapor de agua las bases en exceso. La ulterior elaboración se realiza según uno de los
10. Ejemplos 1,2 ó 3. El rendimiento en ciclohexilosulfamato de sodio puro es de más del 90% de la teoría, calculado sobre el ácido sulfamínico empleado.
- 15.

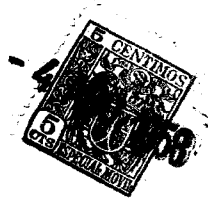
20. EJEMPLO 8 - 363,6 g (3 mol) de N,N-dimetilolanilina destilada y 297,6 g (3 mol) de ciclohexilamina destilada se preparan a 20-25°. Bajo exclusión de humedad se calienta a 140° y a esta temperatura se introducen agitando fuertemente en el plazo de 5 horas 97,1 g (1mol) de ácido sulfamínico al 100%. A continuación se sigue agitando durante 4 horas a 140-144°. Después de este periodo de tiempo está practicamente terminada la disociación de amoniaco. El producto de reacción se enfría a 95°, se mezcla con 600 cm<sup>3</sup> de agua y 133,4 g de sosa cáustica al 30% y de la solución obtenida se expulsan las bases en exceso con vapor de agua. La ulterior elaboración se puede efectuar según alguno de los ejemplos
25. anteriores. El rendimiento en ciclohexilosulfamato de sodio
- 30.



puro es de más del 90% de la teoría, calculado sobre el ácido sulfamínico empleado.

N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También
10. se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza nº 49756 de 23 de agosto de 1957 y nº 61492 de 8 de julio de 1.958, accogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacional en vigor y siendo lo que constituye la
15. esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Nuevo procedimiento para la obtención de ácidos N-cicloalquilosulfamínicos y sus sales"; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1º.- Nuevo procedimiento para la obtención de ácidos N-cicloalquilo-sulfamínicos y sus sales, mediante la reacción de cicloalquiloaminas con ácido sulfamínico, caracterizado porque la reacción de una cicloalquiloamina con ácido sulfamínico se efectúa en presencia de una amina terciaria líquida a la temperatura de reacción y a una
25. temperatura inferior a 160º.
- 2º.- Nuevo procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se trabaja a 125-150º, preferentemente a aprox. 140º y a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.
30. 3º.- Nuevo procedimiento, según reivindicación 1-2, caracterizado porque como amina terciaria se emplea



N,N-dimetilo aminociclohexano.

5.

4º.- Nuevo procedimiento, según reivindicación 1-2, caracterizado porque como amina terciaria se emplea una mezcla de  $\beta$ -picolina y  $\gamma$ -picolina.

5º.- Nuevo procedimiento, según reivindicación 1-2, caracterizado porque como amina terciaria se emplea 1,6-bis-dimetiloaminohexano.

10.

6º.- Nuevo procedimiento, según reivindicaciones 1-2, caracterizado porque como amina terciaria se emplea tri-n-propiloamina.

7º.- Nuevo procedimiento, según reivindicación 1-2, caracterizado porque como amina terciaria se emplea dimetilobencilamina.

15.

8º.- Nuevo procedimiento, según reivindicación 1-7, caracterizado porque se reacciona 1 mol de ácido sulfamínico con aprox. 3 mol de ciclohexilamina en presencia de más de 2 mol de amina terciaria.

20.

9º.- Nuevo procedimiento, según reivindicación 1-8-, caracterizado porque el ácido sulfamínico se introduce en la mezcla de bases terciarias y ciclohexiloamina calentada a la temperatura de reacción.

25.

10º.- Nuevo procedimiento, según reivindicación 1-9, caracterizado porque para la eliminación de sulfataciones, la solución acuosa de un cicloalquilosulfamato de sodio se trata con poco hidróxido de bario y el filtrado, libre de sulfato, se libera de nuevo de los iones de bario restantes mediante una columna intercambiadora de cationes cubierta con iones de sodio, por el procedimiento de paso.

30.

11º.- Nuevo procedimiento, según reivindicaciones 1-9, caracterizado, porque las soluciones acuosas de las sales alcalinas de ácidos cicloalquilosulfamínicos se tratan



con poco hidróxido de bario, se separa el sulfato de bario de difícil solución y del filtrado libre de sulfato se precipitan los restantes iones de bario, en zona ligeramente mimosa-alcalina, con ácido carbónico.

12º.- Nuevo procedimiento para la obtención de ácidos N-cicloalquilosulfamínicos y sus sales; tal y como se describe en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de catorce hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, - 4 AGO. 1958

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.