

256785 24



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

256785

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UNA N-SULFANILIL-
UREA", a favor de la firma suiza CILAG-CHEMIE Aktiengesell-
schaft, domiciliada en Schaffhausen, "Hochstrasse, 209", -
Suiza.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento pa-
ra la preparación de una N-sulfanililurea.

Desde hace algún tiempo son conocidas N-sulfanilil-N'-
metil-, -N'-etil-, -N'-propil- y -N'-butilurea (compárense
5. Ejemplo 1 de la patente N° 4769 de la República Democrática
Alemana (Memoria de patente publicada el 6-XI-1953) y Ejem-
plo 11 de la Memoria de patente danesa N° 70259 (publicada
el 28-XI-1959), así como el Ejemplo 11 de la Memoria de pa-
tente noruega N° 71236 (publicada el 4-X-1946)).

10. Por regla general se parte, en la preparación de las
sulfanililureas N'- substituidas, de compuestos que contie-
nen en posición "para" con respecto al grupo sulfonilo un
grupo que puede ser transformado mediante hidrólisis o re-
ducción en el grupo amino libre. Después de acabada la forma-
15. ción de la agrupación de sulfonilurea este grupo es entonces

256785

24 MAR



transformado en el grupo amino.

- Ya ha sido propuesto asimismo someter sulfanililurea con aminas a la llamada reamidación, a cuyo efecto se debía operar con adición de ácido para evitar las reacciones secundarias (compárense las líneas 91-96 de la página 2 de la Memoria de patente N^o 9688 de la República Democrática Alemana y el Ejemplo 4 de esta memoria de patente). Si se procede con arreglo a esta proposición, es decir, si se calienta clorhidrato de sulfanililurea con clorhidrato de butilamina en una mezcla de dioxano y piridina durante unas cuantas horas, se obtiene entonces una mezcla reaccional que es solo parcialmente soluble en ácido clorhídrico diluido, conteniendo por lo tanto, aparte de N-sulfanilil-N'-butilurea bien formada, muchos productos secundarios. En el Ejemplo 2 de la memoria de patente Núm. 13.762 de la República Democrática Alemana se propone transponer sulfanililurea con butilamina en ácido acético glacial como disolvente. En la comprobación posterior de este ejemplo no resultó el rendimiento afirmado del 70%, sino solo del 52% en producto todavía no puro y después de la purificación del producto el rendimiento es aun un 40% del teórico!
- Ahora bien, se ha encontrado que se llega, con rendimiento extraordinariamente bueno, a una N-sulfanilil-N'-butilures pura llevando a cabo la transposición de N-sulfanililurea con butilamina en una cetona de un punto de ebullición aproximado de 90-120°C., preferentemente de 100-120°C., y seleccionando una proporción molar de sulfanililurea a butilamina de 1 : 1,2 y cuidando además que el amoniaco disociado sea eliminado lo mas rápida y completamente de la mezcla reaccional. Como disolventes ventajosos se han probado, como ya se ha dicho, las cetonas alifáticas que hierven entre 100-120°C. La posibilidad de que

256785

24 MAR



- la influencia que favorece la reacción de las cetonas alifáticas esté relacionada con la formación intermedia de cetoiminas
- $$\begin{array}{l} R \\ \diagdown \\ C = N-C_4H_9 \\ \diagup \\ R \end{array}$$
- no queda excluida, pero no se ha demostrado. Pero resulta sorprendente que, por ejemplo, la transposición de
5. sulfanililurea con butilamina en nitrobenzeno da solo un rendimiento de un 61%, en dioxano de un 65% y en piridina de un 53%, mientras que en metilisobutilcetona se llega al 90%. También se puede utilizar una mezcla de varias cetonas, por ejemplo, una cetona de punto de ebullición mas alto y una de punto de ebullición mas bajo, y ajustar de este modo el punto de ebullición a la altura deseada.
- 10.

- Es ventajoso seleccionar como disolvente una cetona de tal naturaleza que sea poco hidrosoluble o prácticamente insoluble en el agua ya que terminada la reacción de reamidación puede ser llevada a disolución la N-sulfanilil-N'-butilurea formada, mediante adición de lejía alcalina en fase acuosa, en tanto que la cetona que contiene diversas impurezas se segrega. De este modo se logra una purificación adicional del producto final.
- 15.

- La ventaja del nuevo procedimiento encontrado es evidente; es sabida que las sulfonilureas son sensibles frente a ácidos y bases. Al poner en libertad el grupo amino, lo que en la técnica tiene lugar mediante saponificación de un grupo acilamino, la saponificación interviene también en la agrupación de sulfonilurea; así el rendimiento se disminuido y además aun impurificado el producto final.
- 20.
- 25.

- EJEMPLO.- 215 g. de sulfanililurea son dispersados en 960 g. = 1200 cc. de metilisobutilcetona, dejando afluir 87,7 g. (1,2 mol.) de butilamina bajo agitación durante 15 a 30 minutos. Se origina, al subir alrededor de 10°C. la temperatura, una papilla espesa, si bien aun agitable. Para completar la formación
- 30.

256781

24 MAR



- salina se sigue agitando aun durante una media hora, aproximadamente y seguidamente se calienta rápidamente a ebullición, después de lo cual tiene lugar generación de NH_3 . La generación de NH_3 , y con ello la reacción, es acelerada por una ebullición lo mas intensiva posible, así como por dispositivos de fraccionamiento. Después de que todo está en disolución, lo que permite deducir que la reacción haya quedado casi terminada, se continúa aun hirviendo durante 10 a 15 minutos, evacuando entonces bajo agitación intensiva, en 1000 g. de lejía de sosa al 4%. Al efecto la temperatura va subiendo a unos 40°C. Después de una buena agitación es segregada la solución salina de Na acuosa, ligeramente amarillenta. La capa metilisobutil-cetónica es extraída aun dos veces con 100 cc. de agua de cada vez. Las soluciones acuosas unidas son neutralizadas con unos 90 g. de ácido acético al 10%, al pH de 8,5, amasadas con 10 g. de Carboraffin-C, filtradas y posteriormente lavadas con 700 cc. de agua. Se diluye con ulteriores 700 cc. de agua, se calienta a 40-50°C. y se rebaja, al principio muy paulatinamente, bajo agitación e inoculación, durante una hora, aproximadamente, con unos 600 g. de ácido acético al 10% hasta un pH de 6,5 a 6. Al cabo de unos cuantos minutos la papilla caliente, a unos 40-50°C., consistente en agujitas cristalinas voluminosas, es filtrada por aspiración, o bien centrifugada y bien lavada ulteriormente con agua. El secado se efectúa en estufa de secar al aire, a 40°C. El rendimiento es de 244 g., es decir, el 90% del teórico.



N O T A

256785

Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a la prioridad de la solicitud de patente suiza Nº 71.640, depositada el 7 de Abril de 1959, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

5.

1.- Procedimiento para la preparación de una N-sulfanililurea, tal como N-sulfanilil-N'-butilurea, mediante transposición de N-sulfanililurea con butilamina en un disolvente, caracterizado porque dicha transposición se lleva a cabo en una proporción molar de 1 : 1,2 en una cetona que presenta un punto de ebullición situado entre los 90 y los 120°C. y con eliminación lo mas rápidamente posible del amoniaco dissociado.

10.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza una cetona poco hidrosoluble, o prácticamente insoluble en el agua.

15.

3.- Procedimiento para la preparación de una N-sulfanililurea.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 24 de Marzo de 1960.

CILAG-CHEMIE Aktiengesellschaft.

p. a.

[Handwritten signature]