

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67997

Patent dodatkowy
do patentu

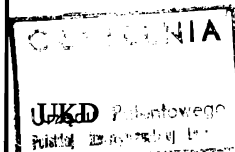
Kl. 12p,7/01

Zgłoszono: 11.VII.1968 (P 128 063)

Pierwszeństwo:

MKP C07d 51/44

Opublikowano: 20.XII.1973



Współtwórcy wynalazku: Eugen Guśtak, Zdravko Crnić, Karlo Dostal, Berislav Glunčić

Właściciel patentu: Pliva, Tvornica farmaceutskeg i kemijskeg proizvoda, Zagreb (Jugosławia)

Sposób wytwarzania podstawionych p,p'-bis-(pirymidylo-2)-sulfamyl-
lokarbanilidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych p,p'-bis-(pirymidylo-2)-sulfamyllokarbanilidów o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, Y oznacza atom wodoru lub rodnik metoksyowy, a Z oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy.

Z węgierskiego opisu patentowego nr 149604 znany jest sposób wytwarzania produktu kondensacji dwuchlorku kwasu karbanilido-p,p'-dwusulfonowego z heterocyklicznymi aminami na drodze reakcji w bezwodnym rozpuszczalniku i w obecności pirydyny jako środka kondensującego.

Wadą tego procesu jest konieczność prowadzenia go w bezwodnym środowisku, z użyciem nieodpornego na ogrzewanie bezwodnego dwuchlorku kwasu karbanilido-p,p'-dwusulfonowego. Niekorzystne jest również stosowanie dość kosztownej pirydyny jako środka kondensującego.

Stwierdzono, że p,p'-bis-(pirymidylo-2)-sulfamyllokarbanilidy o ogólnym wzorze 1, w którym X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez kondensację p,p'-bis-(N-guanilosulfamyl)-karbanilidu o wzorze 2 z dwumetyloacetalem aldehydu 3-ketomasłowego, acetyloacetone lub α-metoksy-β-dwumetyloakroleiną. Kondensację tę prowadzi się w obecności metanolu sodu lub lodowatego kwasu octowego jako środka kondensującego.

Związek o wzorze 2 jest związkiem nowym i otrzymuje się go przez kondensację wilgotnego dwuchlorku kwasu karbanilido-p,p'-dwusulfonowego z solą, np. z

2

azotanem guanidyny. Proces kondensacji prowadzi się w niskiej temperaturze, korzystnie w temperaturze 0—5°C, w środowisku ketonu metyloetylowego, stosując jako środek kondensujący wodny roztwór wodorotlenku sodowego.

W procesie według wynalazku przy zastosowaniu dwumetyloacetalu aldehydu 3-ketomasłowego, otrzymuje się p,p'-bis-(4-metylopirymidylo-2)-sulfamyllokarbanilid, stosując acetyloacetone otrzymuje się p,p'-bis-(4,6-dwumetylo-pirymidylo-2)-sulfamyllokarbanilid, a przy stosowaniu α-metoksy-β-dwumetyloakroleiny otrzymuje się p,p'-bis-(5-metoksy-pirymidylo-2)-sulfamyllokarbanilid.

Proces według wynalazku przebiega z dobrą wydajnością i jak wyżej wspomniano ma tę szczególną zaletę, że nie trzeba stosować reagentów bezwodnych i prowadzić reakcji w środowisku zabezpieczonym przed dostępem wilgoci.

Sposób według wynalazku jest dokładniej opisany w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Wilgotny p,p'-bis-(chlorosulfonylo)-karbanilid, otrzymany z 144 g (0,68 mola) karbanilidu i 450 g (6,8 mola) kwasu chlorosulfonowego rozpuszcza się w 1300 ml ketonu metyloetylowego. Otrzymany roztwór dodaje się porcjami, przy silnym mieszaniu w temperaturze 0—5°C w ciągu 3 godzin do mieszaniny 129 g (1,05 mola) azotanu guanidyny, 201,5 g (8,8 mola) wodorotlenku sodowego, 474 ml wody i 450 ml ketonu metyloetylowego. Po zakończeniu dodawania miesza się w tej samej temperaturze w ciągu 1 godziny,

odsąca i przemycia wodą. Otrzymuje się 200 g surowego produktu o temperaturze topnienia 190–200°C. Wydajność procesu w przeliczeniu na karbanilid wynosi 64,6%.

Surowy produkt przekształca się kilkakrotnie z mieszaniny etanolu z wodą (2:1), otrzymując bezbarwne kryształy czystego p,p'-bis-(N-guanilosulfamilo)-karbanilidu o temperaturze topnienia 278°C. Produkt ten zawiera 39,83% C, 4,19% H i 24,75% N, podczas gdy wzorowi $C_{15}H_{18}N_8O_5S_2$ (ciężar cząsteczkowy 454,479) odpowiada zawartości: 39,65% C, 3,97% H i 24,67% N. Produkt wykazuje w podczerwieni pasma charakterystyczne dla grupy SO_2N — przy długości fali 1140 cm^{-1} i 1360 cm^{-1} oraz pasma charakterystyczne dla grupy $NH-CO-NH$ — przy długości fali 1680 cm^{-1} .

Przykład II. 2,83 g (0,123 mola) sodu rozpuszcza się w 1000 ml metanolu i do roztworu dodaje 13,6 g (0,03 mola) p,p'-bis-(N-guanilosulfamilo)-karbanilidu i 8,4 g (0,0636 mola) dwumetyloacetalu aldehydu 3-ketomasłowego. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin, po czym oddestylowuje metanol, pozostałość rozpuszcza w 150 ml wody i przesącza po dodaniu węgla aktywowanego. Do przesącza dodaje się tyle kwasu octowego o stężeniu 80% wagowych, aby uzyskać wartość pH = 5–6, po czym odsąca się wytrącony osad i przemycia go wodą. Otrzymuje się 15,2 g surowego produktu, który topnieje w temperaturze 170–180°C z objawami rozkładu. Wydajność procesu wynosi 91,5% wydajności teoretycznej.

Surowy produkt przekształca się kilkakrotnie z dwumetyloformamidem i wyciera metanolem. Otrzymuje się czysty p,p'-bis-(4-metylopirymidyl-2)-sulfamilo-karbanilid w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 270°C. Produkt ten zawiera 49,80% C, 4,18% H i 20,03% N, podczas gdy wzorowi $C_{23}H_{22}O_5N_8S_2$ (ciężar cząsteczkowy 554,590) odpowiada skład: 49,80% C, 4,00% H i 20,22% N. Produkt wykazuje w podczerwieni charakterystyczne dla grupy SO_2N — pasma absorpcyjne przy długości fali 1150 cm^{-1} i 1300 cm^{-1} oraz dla grupy $NH-CO-NH$ — przy długości fali 1690 cm^{-1} .

Przykład III. Mieszaninę 54,4 g (0,12 mola) p,p'-bis-(N-guanilosulfamilo)-karbanilidu, 48 g (0,48 mola) acetyloacetonu i 3,2 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 115–120°C w ciągu 20 godzin. Po ochłodzeniu rozpuszcza się mieszaninę w roztworze 40 ml 40% wodorotlenku sodowego w 400 ml wody i otrzymany roztwór przesącza z dodatkiem węgla aktywowanego. Przesącza zakwasza się 80% kwasem octowym do wartości pH = 5–6 i oddzielony żywiczny produkt rozpuszcza w 300 ml wody z dodatkiem wodorotlenku sodowego w takiej ilości, aby otrzymać wartość pH roztworu wynoszącą 10.

Otrzymany roztwór przesącza się z dodatkiem węgla aktywowanego, do przesącza dodaje 500 ml wody i zakwasza 80% kwasem octowym do wartości pH = 6.

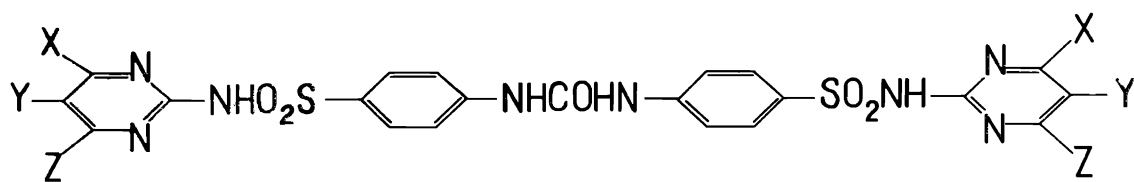
Otrzymuje się 54 g (wydajność 77,5%) surowego produktu o temperaturze topnienia około 160°C (rozkład). W celu oczyszczenia surowy produkt rozpuszcza się w mieszaninie zawierającej 2-metoksyetanol, octan etylu i metanol (1:1:1) i wytrąca wodą, otrzymując bezbarwne kryształy p,p'-bis-(4,6-dwumetylopirymidyl-2)-sulfamilo-karbanilidu o temperaturze topnienia 265–267°C. Produkt ten zawiera 51,30% C, 4,22% H i 19,11% N, podczas gdy wzorowi $C_{25}H_{26}O_5N_8S_2$ (ciężar cząsteczkowy 582,642) odpowiada skład: 51,53% C, 4,49% H i 19,24% N. Produkt wykazuje w podczerwieni charakterystyczne dla grupy SO_2N — pasmo absorpcyjne przy długości fali 1140 cm^{-1} i 1360 cm^{-1} i dla grupy $NH-CO-NH$ — przy długości fali 1720 cm^{-1} .

Przykład IV. W sposób analogiczny do opisanego przez Arnold'a Šorm'a (Collection Czechoslov. Chem. Commun. 23, 452, 1958) z 12 g (0,1 mola) 1,1,2-trójmetyksyetanolu wytwarza się surową α -metoksy- β -dwumetyloaminoakroleinę, którą dodaje się do roztworu metanolanu sodu, otrzymanego z 5,1 g (0,22 mola) sodu i 400 ml metanolu. Do mieszaniny dodaje się 22,7 g (0,05 mola) p,p'-bis-(N-guanilosulfamilo)-karbanilidu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie oddestylowuje się metanol, pozostałość rozpuszcza w 300 ml wody, odsąca z dodatkiem węgla aktywowanego i przesącza zakwasza 80% kwasem octowym do wartości pH = 6. Otrzymuje się 21 g (wydajność 72%) surowego p,p'-bis-(5-metoksypirymidyl-2)-sulfamilo-karbanilidu o temperaturze wrzenia 204–206°C.

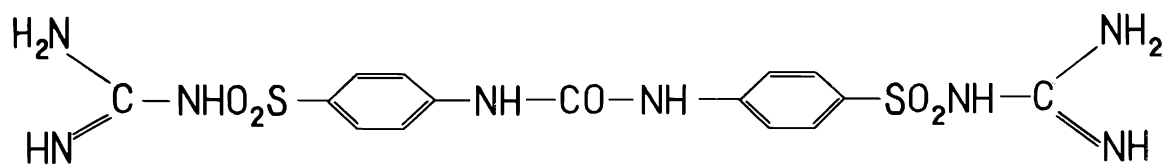
Produkt ten rozpuszcza się kilkakrotnie w mieszaninie 2-metoksyetanolu i octanu etylu (1:1) i wytrąca wodą, otrzymując bezbarwny proszek krystaliczny o temperaturze topnienia 272–275°C. Produkt ten zawiera 46,85% C, 3,52% H i 19,04% N, podczas gdy wzorowi $C_{23}H_{22}N_8O_7S_2$ (ciężar cząsteczkowy 586,602) odpowiada zawartość 47,09% C, 3,78% H i 19,10% N. Produkt wykazuje w podczerwieni charakterystyczne dla grupy SO_2N — pasma absorpcyjne przy długości fali 1160 cm^{-1} i 1360 cm^{-1} i dla grupy $NH-CO-NH$ — przy długości fali 1680 cm^{-1} .

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania podstawionych p,p'-bis-(pirymidyl-2)-sulfamilo-karbanilidów o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, Y oznacza atom wodoru lub rodnik metoksyłowy, a Z oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, **znamienny tym**, że p,p'-bis-(N-guanilosulfamilo)-karbanilid o wzorze 2, otrzymany przez kondensację wilgotnego dwuchloru kwasu karbanilido-p,p'-dwusulfonowego z azotanem guanidyny w środowisku ketonu metyloetylowego i w obecności wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, poddaje się w obecności metanolanu sodowego lub lodowatego kwasu octowego kondensacji z dwumetyloacetalem aldehydu 3-ketomasłowego, acetyloacetanem lub α -metoksy- β -dwumetyloakroleiną.



Wzór 1



Wzór 2