

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 28896.

Kl. 12 q, 6/03.

Mkp 607c 143/80

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt n. M.

Sposób wytwarzania pochodnych aminosulfamidów cyklicznych.

Zgłoszono 27 stycznia 1937 r.

Udzielono 24 lipca 1939 r.

Pierwszeństwo: 6 lutego 1936 r. (Niemcy).

W patentach nr nr 28418 i 22422 opisano sposób wytwarzania związków azowych, wykazujących wybitne działanie w przypadku zakażenia streptokokami i staphylokokami u zwierząt ciepłokrwistych. Jest rzeczą ważną, ażeby we wszystkich tych związkach azowych, otrzymywanych sposobem wymienionym, jedna z reszt, związanych z grupą azową, była resztą cykliczną, zawierającą w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem grupy azowej albo kilka grup sulfamidowych. Związki te otrzymuje się najlepiej za pomocą zdwuazowanych aminobenzenosulfamidów, zawierających w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem grupy aminowej

albo kilka grup sulfamidowych. Takie aminobenzenosulfamidy wykazują same przez się — w przeciwieństwie do inaczej podstawionych aminobenzenosulfamidów — działanie bakteriobójcze. Jednakże możliwość praktycznego stosowania ich jest ograniczona, ponieważ sole tych związków z mocnymi kwasami, głównie stosowane w praktyce, wykazują reakcję kwaśną wobec papierka kongo i wskutek tego podczas wstrzykiwań powodują znaczną nekrozę.

Obecnie wykryto, że otrzymuje się środki o wspomnianym działaniu nie wykazujące wymienionych wad, jeśli zwykłymi metodami będzie się wytwarzało związki kwasów alkylosulfonowych, alky-

losulfonowych albo alkylokarbonowych takich cyklicznych aminosulfamidów, które zawierają w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem grupy aminowej albo kilka grup sulfamidowych. Cykliczne związki podstawowe mogą należeć do szeregu aromatycznego lub heterocyklicznego względnie aromatyczno-heterocyklicznego i mogą zawierać inne jeszcze podstawniki. Atomy wodoru grupy sulfamidowej albo grup sulfamidowych mogą być przy tym całkowicie albo częściowo podstawione resztami alkyłowymi, aralkylowymi, cykloalkylowymi, albo też dwa atomy wodoru mogą być jednocześnie zastąpione resztą alkylenową (z wytworzeniem nasyconego pierścienia heterocyklicznego). Grupa aminowa, związana w rdzeniu, może oprócz wyżej wymienionych podstawników zawierać grupę alkyłową, aralkylową, cykloalkylową albo aryłową. Reszty kwasów alkylosulfonowych, alkylosulfonowych i alkylokarbonowych mogą być np. podstawione grupami wodorotlenowymi.

W celu otrzymania wymienionych związków można postępować i w ten sposób, że związaną z pierścieniem grupę aminową cyklicznych aminosulfamidów, które ewentualnie zawierają w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem związanej z pierścieniem grupy aminowej albo też kilka grup sulfamidowych, podstawia się działając pochodnymi kwasów alkylosulfonowych, alkylosulfonowych albo alkylokarbonowych, zawierających w grupie alkyłowej podstawnik zdolny do wymiany. Takimi związkami o wymieniających podstawnikach są np. oksy-, chlorowco- albo tlenkowe pochodne tych kwasów albo ich soli, jak formaldehydodwusiarczyny, formaldehydosulfoksyłan, kwas chlorooctowy, kwas β -chloroetanosulfonowy, kwas γ -chloro- β -oksypropanosulfonowy i wiele innych. Można również postępować w ten sposób,

że w aminosulfamidach cyklicznych, które zawierają w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem grupy aminowej albo kilka grup sulfamidowych i w których grupa aminowa, związana z pierścieniem, jest podstawiona grupą alkyłową, zawierającą podstawnik zdolny do wymiany, podstawnik ten zastępuje się grupą kwasu sulfonowego, sulfonowego albo karbonowego w zwykły sposób. A więc np. produkt reakcji wytworzony z aminosulfamidu i epi-chlorohydryny można następnie traktować siarczynami albo cyjankami i w razie potrzeby wprowadzać grupy kwasowe w sposób sam przez się znany. Albo też postępuje się np. w ten sposób, że w cyklicznych aminosulfamidach, które zawierają w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem związanej z pierścieniem grupy aminowej albo kilka grup sulfamidowych i w których związana z pierścieniem grupa aminowa jest podstawiona grupą alkylosulfonoestrową, alkylokarbonoestrową, alkylokarbonoamidową albo alkylokarbononitrylową, te podstawniki związanej w rdzeniu grupy aminowej poddaje się zmydleniu. Nowe te związki można otrzymać również w tym przypadku, jeśli w alkylosulfonokwasowych, alkylosulfonokwasowych i alkylokarbonokwasowych pochodnych amin cyklicznych, które zawierają w pierścieniu grupę sulfonoestrową względnie grupę sulfonohaloidkową w położeniu para względem podstawionej grupy aminowej albo kilka takich grup, grupę sulfonoestrową i sulfonohaloidkową przekształci się w zwykły sposób w grupy sulfamidowe działaniem amoniaku albo amin.

Przykład I. 17,2 g 4-aminobenzosulfamidu mieszając ogrzewa się z 17,2 g stałego formaldehydodwusiarczyny sodowego i 80 cm³ wody na kąpeli wodnej, aż masa reakcyjna przejdzie do roztworu. Przy oziębianiu wykrystalizowuje się sól

sodowa kwasu 4-aminobenzenosulfamido-*N*-metanosulfonowego w postaci bezbarwnych kryształów, które łatwo się rozpuszczają w wodzie z odczynem obojętnym.

Zamiast stosować jako materiał wyjściowy stały formaldehydodwusiarczyn sodowy można również zastosować równoważne ilości roztworu dwusiarczyny sodowego i roztworu aldehydu mrówkowego.

Inne pochodne kwasu *N*-metanosulfonowego otrzymuje się jak niżej.

26,2 g benzyloamidu kwasu 4-aminobenzenosulfonowego o punkcie topnienia 119°C wstrząsając ogrzewa się do 120°C w ciągu paru minut z 60 cm³ glikolu etylenowego i 20 g stałego formaldehydodwusiarczyny sodowego, aż masa reakcyjna przejdzie do roztworu i próbka stopionej masy rozpuści się, dając przezroczysty roztwór wodny. Podczas dodawania 260 cm³ alkoholu mieszanina reakcyjna krzepnie na krystaliczną papkę w postaci soli sodowej kwasu 4-aminobenzenosulfonobenzyloamido-*N*-metanosulfonowego, którą odsysa się i przemywa alkoholem. W podobny sposób można przeprowadzić butyloamid kwasu 4-aminobenzenosulfonowego o punkcie topnienia 100°C, dwuetyloamid kwasu 4-aminobenzenosulfonowego o punkcie topnienia 104°C, piperydyd kwasu 4-amino-benzenosulfonowego o punkcie topnienia 164°C, 3,5-bis-(dwumetyloamid)-kwasu 3,5-aminobenzenosulfonowego o punkcie topnienia 183°C, cykloheksyloamid kwasu 4-aminobenzenosulfonowego itd. w ich połączenia aldehydodwusiarczynowe.

23 g 2-metylo-5-etoksy-4-aminobenzenosulfamidu o punkcie topnienia 139°C zagotowuje się do rozpuszczenia ze 100 cm³ wody oraz 17 g formaldehydodwusiarczyny sodowego i otrzymany roztwór zadaje się kolejno 500 cm³ alkoholu i 500 cm³ eteru. Dzięki temu stracona zostaje sól sodowa kwasu 2-metylo-5-etoksy-4-aminobenzenosulfamido-*N*-metanosulfonowego,

którą odsysa się i przemywa eterem. Jest ona bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie.

20 g 2,5-dwumetylo-4-aminobenzenosulfamidu o punkcie topnienia 190°C ogrzewa się w ciągu 5 minut z 17 g formaldehydodwusiarczyny sodowego i 50 cm³ glikolu etylenowego aż do rozpuszczenia i oziębiony roztwór zadaje się 400 cm³ alkoholu i 400 cm³ eteru. Wydzielony związek formaldehydodwusiarczynowy odsysa się, przemywa eterem i suszy. W podobny sposób można wprowadzić w reakcję z formaldehydodwusiarczynem sodowym 4-metyloaminobenzenosulfamid o punkcie topnienia 173°C, dwufenyloamino-4-sulfamid o punkcie topnienia 139°C, jednometyloamid kwasu 4-(4'-aminobenzenosulfamido)-benzenosulfonowego o punkcie topnienia 141°C, 4-(β-fenyletyloamino)-benzenosulfamid.

Przykład II. 9,45 g kwasu jednochlorooctowego rozpuszcza się w 100 cm³ normalnego ługu sodowego, dodaje 17,2 g 4-aminobenzenosulfamidu i mieszając ogrzewa w ciągu godziny na wrzącej łaźni wodnej. Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się i przesącz pozostawia do ostygnięcia. Z przesączu wykrystalizowuje 4-sulfamidofenyloglicyna w postaci bezbarwnych kryształów, które trudno rozpuszczają się w zimnej wodzie, a w rozcieńczonym roztworze węglanu sodowego rozpuszczają się bardzo łatwo. Oczyszcza się je przez rozpuszczenie w roztworze dwuwęglanu sodowego i strącenie kwasem solnym oraz przez przekrystalizowanie z wrzącej wody. Wspomniany powyżej związek posiada wówczas punkt topnienia 175°C.

4-sulfamidofenyloglicynę otrzymuje się z lepszą wydajnością, jeśli 17,2 g 4-aminobenzenosulfamidu rozpuści się w 100 cm³ wrzącej wody, doda 5 g węglanu wapnia i energicznie mieszając wkropi do tego roztworu reakcyjnego 12,2 g estru etylo-

wego kwasu chlorooctowego. Węglan wapnia rozkłada się z wydzielaniem dwutlenku węgla, a podczas ostygnięcia wykrystalizowuje ester etylowy kwasu 4-sulfamidofenyloaminooctowego w postaci pięknych kryształów, które po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieją w temperaturze 144°C. Ester ten podczas półgodzinnego gotowania z małym nadmiarem ługu sodowego przechodzi do roztworu. Po oziębieniu tego roztworu przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego wydziela się 4-sulfamidofenyloglicynę i przekrystalizowuje z wody wrzącej. Można również ester ten za pomocą metanolowego roztworu amoniaku przeprowadzić w amid kwasu 4-sulfamidofenyloaminooctowego, który po przekrystalizowaniu z alkoholu metylowego topnieje w temperaturze 207°C, po czym amid ten ogrzewa się z 15%-owym wodnym roztworem kwasu solnego pod chłodnicą zwrotną. Również i w tym przypadku otrzymuje się 4-sulfamidofenyloglicynę o punkcie topnienia 175°C.

Przykład III. 17,2 g 4-aminobenzenosulfamidu mieszając ogrzewa się z dodatkiem małej ilości węgla zwierzęcego w ciągu pół godziny na kąpeli wodnej z 16 g formaldehydosulfoksyłanu sodowego i 80 cm³ wody, po czym mieszaninę reakcyjną sączy się na gorąco. Podczas ostygnięcia wykrystalizowuje szybko niezmienny 4-aminobenzenosulfamid. Z przesącza po odparowaniu otrzymuje się sól sodową kwasu 4-aminobenzenosulfamido-N-metanosulfonowego, łatwo rozpuszczalną w wodzie. W odpowiedni sposób można wprowadzić w reakcję również bis-dwumetyloamid kwasu aminobenzeno-3,5-dwusulfonowego.

Przykład IV. Do stężonego roztworu 12,5 g cyjanku sodowego w wodzie dobrze oziębiając wkrapla się 25 g 30%-owego roztworu aldehydu mrówkowego, po czym wprowadza się 50 g dwumetyloamidu

kwasu 4-aminobenzenosulfonowego o punkcie topnienia 168°C oraz 250 cm³ alkoholu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu kilku godzin na kąpeli wodnej, przy czym wydziela się amoniak. Następnie oddestylowuje się alkohol, pozostałość wyciąga wodą, zadaje węglem zwierzęcym, przesącza i zakwasza kwasem solnym. Wytrąconą 4-sulfamidodwumetyloaminofenyloglicynę przekrystalizowuje się z alkoholu metylowego otrzymując bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 187°C.

Ten sam związek otrzymuje się, jeśli 20 g kwaśnej soli potasowej kwasu fenyloglicyno-4-sulfonowego (otrzymanego przez działanie cyjanku sodowego i aldehydu mrówkowego na kwas aminobenzeno-4-sulfonowy, zmydlenie powstałego związku ω-cyjanometylowego wodorotlenkiem potasowym i zakwaszenie) wprowadza się do 80 cm³ kwasu chlorosulfonowego i ogrzewa w ciągu 2 godzin na kąpeli wodnej. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód i ogrzewa powstały osad chlorku kwasu fenyloglicyno-4-sulfonowego z nadmiarem 20%-owego wodnego roztworu dwumetyloaminy w ciągu pół godziny mniej więcej do 60°C. Po zakwaszeniu masy reakcyjnej kwasem solnym na ciepło wydziela się dwumetyloamid kwasu fenyloglicyno-4-sulfonowego, który po przekrystalizowaniu z wodnego alkoholu topnieje w temperaturze 187°C.

Przykład V. 21,4 g dwumetyloamidu kwasu 4-jednometyloaminobenzenosulfonowego o punkcie topnienia 152°C mieszając ogrzewa się do wrzenia w ciągu 8 godzin z 60 cm³ alkoholu metylowego i 10 g epi-chlorohydryny. Następnie alkohol metylowy oddestylowuje się i pozostałość miesza się z 50 cm³ 40%-owego ługu sodowego w ciągu 2 godzin, po czym powstały osad odsącza się za pomocą ssawki szklanej i przemywa wodą. Otrzymany osad mieszając gotuje się z 35 cm³ 30%-

owego roztworu dwusiarczynu sodowego w ciągu 3 godzin do wrzenia i odparowuje do sucha. Tak otrzymaną sól sodową kwasu α - (4 - dwumetyloamino-sulfonylofenylo) - metyloamido - β - oksy - propano - γ - sulfonowego jest bezbarwnym proszkiem łatwo rozpuszczającym się w wodzie.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania pochodnych aminosulfamidów cyklicznych, znamieny tym, że związaną z pierścieniem grupę aminową aminosulfamidów cyklicznych, zawierających w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem grupy aminowej albo kilka grup sulfamidowych, podstawia się działając pochodnymi kwasów alkylosulfonowych, alkylosulfonowych albo alkylokarbonowych, które posiadają w grupie alkylowej zdolny do wymiany podstawnik.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w aminosulfamidach cyklicznych, które zawierają w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem grupy aminowej albo kilka grup sulfamidowych i w których związana z rdzeniem grupa aminowa jest podstawiona grupą alkylową, zawierającą zdolny do wymiany podstawnik, podstawnik ten zastępuje się resztą kwasu sulfo-

nowego albo karbonowego w sposób znany.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w aminosulfamidach cyklicznych, które zawierają w pierścieniu jedną grupę sulfamidową w położeniu para względem związanej z pierścieniem grupy aminowej albo kilka grup sulfamidowych, i w których związana z pierścieniem grupa aminowa jest podstawiona grupą alkylosulfoestrową albo alkylokarbonoestrową, alkylokarbonoamidową albo alkylokarbononitrylową, te podstawniki związanej z rdzeniem grupy aminowej poddaje się zmydleniu.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w alkylosulfonokwasowych, alkylosulfinokwasowych albo alkylokarbonokwasowych pochodnych amin cyklicznych, które zawierają w pierścieniu grupę sulfonoestrową względnie sulfonohaloidkową w położeniu para względem podstawionej grupy aminowej albo kilka takich grup, grupę sulfonoestrową względnie sulfonohaloidkową przekształca się w grupy sulfamidowe działaniem amoniaku albo amin.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.
Zastępca: inż. W. Zakrzewski,
rzecznik patentowy.