

URZĄD PATENTOWY
w WARSZAWIE
MKP A61k27/10
OPIS PATENTOWY

Nr 31912

Kl. 30 h, 2/30

F. Hoffmann—La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Bazyleja

Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie związków amidu kwasu sulfanilowego, nadających się do zastrzyków

Zgłoszono 20 kwietnia 1939

Udzielono 11 czerwca 1943

Pierwszeństwo: 26 kwietnia 1938 (Szwajcaria)

Amid kwasu sulfanilowego, bardzo skuteczny i często stosowany w zakażeniach streptokokowych, może być tak samo, jak jego pochodne, podawany tylko doustnie. Wodne roztwory tego związku, nadające się do zastrzyków, są dotychczas jeszcze nieznanne.

Obecnie wykryto, że udaje się otrzymywać związki amidów kwasu sulfanilowego dające obojętne, nadające się do zastrzyków roztwory wodne, jeżeli amidy kwasu sulfanilowego ogrzewa się z halidkami fosforu i powstałe produkty kondensacji traktuje amoniakiem albo alkyloaminami. Aminofofosforany lub alkyloaminofofosforany sulfoamidoaniliny, otrzymane w ten sposób, same są trudno rozpuszczalne

w wodzie. Natomiast ich sole są rozpuszczalne w wodzie i dają roztwór o odczynie obojętnym.

Przykład I. 22 części wagowe chlorowodoru amidu kwasu sulfanilowego ogrzewa się z 35 częściami wagowymi tlenochloru fosforu aż do rozpuszczenia. Produkt reakcji, krzepnący podczas ostygnięcia, traktuje się ciepłym benzenem, aby usunąć niezmienny tlenochlorek fosforu. Pozostałość, trudno rozpuszczalną w benzenie, wprowadza się do 100 części wagowych zimnego jak lód 10%-owego amoniaku. Podczas zakwaszania amoniakalnego roztworu strąca się krystaliczny wolny aminofofosforan *p*-sulfoamidoaniliny o wzorze $NH_2SO_2C_6H_4NHPO(OH)$. (NH_2). Kwas

ten odsącza się i rozpuszcza w rozcieńczonym ługu sodowym. Roztwór traktuje się węglem odbarwiającym, który odsącza się, a przesącz znowu zakwasza. Tak otrzymany aminofosforan jest prawie bezbarwny, topi się w temperaturze 167—169°C i jest trudno rozpuszczalny w zimnej wodzie i alkoholu. Podczas krótkotrwałego gotowania z wodą rozpada się na amid kwasu sulfanilowego i kwas fosforowy. Sole potasowcowe, tak samo jak sól amonowa, są łatwo rozpuszczalne nawet w zimnej wodzie.

Przykład II. 30 części wagowych amidu kwasu sulfanilowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 3—4 godzin ze 100 częściami wagowymi tlenochlorku fosforu pod chłodnicą zwrotną. Następuje energiczne wydzielanie chlorowodoru, a po upływie 1-ej godziny powstaje przezroczysty rzadki roztwór. Ten gorący roztwór mieszając wlewa się do 200 części wagowych benzenu, przy czym nadmiar tlenochlorku fosforu przechodzi do roztworu, a produkt reakcji krzepnie. Następnie skrzepnięty produkt reakcji jeszcze raz rozciera się ze 100 częściami wagowymi benzenu, aby usunąć resztę tlenochlorku fosforu. Otrzymany dwuchlorek kwasu fosforowego wprowadza się w reakcję z zimnym jak lód roztworem jednometyloaminy i przezroczysty roztwór zagęszcza się w próżni, aby usunąć nadmiar metyloaminy. Podczas zakwaszania otrzymuje się metyloaminofosforan *p*-sulfoamidoaniliny, który oczyszcza się przez rozpuszczanie w zimnym amoniaku albo w roztworze sody i ponowne strącanie przez dodawanie kwasu.

Przykład III. 40 części wagowych chlorowodoru 4-aminobenzenosulfoamidu gotuje się ze 100 częściami wagowymi tlenochlorku fosforu w ciągu 2—3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany roztwór stęży się w próżni, przy czym otrzymuje

się dwuchlorofosforan *p*-sulfoamidoaniliny jako jasną krystaliczną masę z wydajnością równą ilościowo teoretycznej. Przez wprowadzenie sproszkowanego chlorku do wodnego roztworu amoniaku otrzymuje się roztwór soli amonowej opisanego w przykładzie I aminofosforanu, z którego otrzymuje się wolny kwas przez dodawanie kwasu mineralnego przy oziębianiu. Kwas ten odsącza się i przeprowadza w trwałą sól sodową. Z kwaśnego ługu macierzystego można po krótkim gotowaniu odzyskać przez zobojętnienie część *p*-aminobenzenosulfoamidu.

Przykład IV. 15 części wagowych benzyloamino-*p*-benzenosulfoamidu ogrzewa się z 30 częściami wagowymi tlenochlorku fosforu i wprowadza roztwór do mieszaniny benzenu z eterem naftowym. Strącony dwuchlorek kwasu fosforowego wprowadza się w reakcję z wodnym roztworem amoniaku. Amoniakalny roztwór stęży się w próżni i strąca wolny aminofosforan przez dodawanie kwasu solnego. Wydzielony produkt surowy odsącza się, rozpuszcza w roztworze sody, sączy roztwór i znowu strąca. Wolny aminofosforan *p*-sulfoamidobenzyloaniliny rozpuszcza się w alkaliach tworząc roztwór o odczynie obojętnym.

Przykład V. 15,3 części wagowych tlenochlorku fosforu rozpuszcza się w 30 częściami wagowych benzenu. Mieszając i oziębiając wkrapla się roztwór 17,2 części wagowych *p*-aminobenzenosulfoamidu w 50 częściami wagowych suchej pirydyny. Powstały czerwony roztwór oziębiając wprowadza się razem ze składnikami stałymi do stężonego amoniaku. Amoniakalny roztwór uwalnia się od benzenu i pirydyny przez odparowywanie w próżni. Podczas zakwaszania pozostałego wodnego roztworu wypada wolny aminofosforan *p*-sulfoamidoaniliny opisany w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania rozpuszczalnych w wodzie związków amidu kwasu sulfanilowego, nadających się do zastrzyków, znamienny tym, że amidy kwasu sulfanilowego ogrzewa się z haloidkami fosforu

i na otrzymane produkty kondensacji działa się amoniakiem albo alkyloaminami.

F. Hoffmann - La Roche & Co
Aktiengesellschaft
Zastępca: M. Skrzypkowski
rzecznik patentowy