

Warszawa, 31 października 1949 r.

C07c 143/82


 Urzędu Patentowego
 Rzeczypospolitej Polskiej

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 33695

Kl. 12 q. 6/03

J. R. Geigy A. G.

(Bazyleja, Szwajcaria)

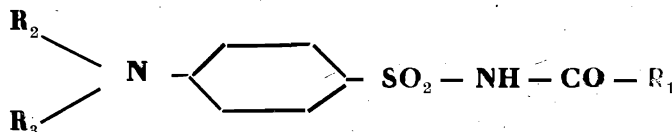
Sposób wytwarzania p-aminobenzenosulfonoacyloamidów i ich soli

Zgłoszono 24 czerwca 1946 r.

Udzielono 20 maja 1949 r.

Pierwszeństwo: 24 kwietnia 1941 r. dla zastrz. 1; 16 kwietnia 1942 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria)

Stwierdzono, że otrzymuje się cenne p-aminobenzenosulfonoacyloamidy o wzorze ogólnym



otrzymywać według znanych sposobów. Związki tego rodzaju nie były dotychczas znane.

w którym R_1 oznacza resztę benzenową podstawioną resztkami alkyłowymi i (lub) alkoksyłowymi i mogącą zawierać dalsze podstawniki, R_2 oznacza wodór, alkyl lub aralkyl, a R_3 oznacza wodór lub alkyl, jeśli sulfonoamidy szeregu benzenowego lub ich sole, które w położeniu para do grupy sulfonoamidowej posiadają podstawnik wymieniały na grupę aminową, poddaje się reakcji z kwasami karbowymi szeregu benzenowego podstawionymi alkylami i (lub) alkoksydami lub z ich funkcjonalnymi pochodnymi, ewentualnie w obecności katalizatorów lub środków wiążących kwasy, po czym podstawnik w położeniu para przeprowadza się w grupę aminową. Sole tych związków można

Odróżniają się one od innych p-aminobenzenosulfonoacyloamidów większą skutecznością przeciwko bakteriom i mniejszą toksycznością, a ich sole słabszym odczynem alkalicznym w roztworach wodnych.

Jako sulfonoamidy szeregu benzenowego, które w położeniu para do grupy sulfonoamidowej posiadają podstawnik wymieniały na grupę aminową, można wymienić: p-aminobenzenosulfonoamid, p-alkylo- lub p-aralkyloaminobenzenosulfonoamidy, p-acyloaminobenzenosulfonoamidy, p-chlorobenzenosulfonoamid, p-nitrobenzenosulfonoamid itd. W miejscu grupy nitrowej może być podstawiona każda inna grupa, którą drogą redukcji można przeprowa-

dzic w grupę aminową, np. grupa nitrozo, azo, azoksy lub hydrazo. Grupy azometinowa i acyloaminowa dają się przez hydrolizę przeprowadzić w grupy aminowe. Z reszt acylowych korzystnie jest stosować reszty dające się łatwo znów odszpeci. Takimi resztami są np. reszta acetylo lub karbometoksy, które można łatwo odszpeci przez hydrolizę bez naruszenia acylowanej grupy sulfonoamidowej.

Sulfonoamidy szeregu benzenowego, posiadające w położeniu para podstawnik wymieniany na grupę aminową, można stosować jako takie lub też pod postacią soli, np. p-nitrobenzenosulfonoamidak sodu lub p-acetyloaminobenzenosulfonoamidak potasu. Reakcję ze środkami acylującymi można również przeprowadzać według znanych sposobów w obecności pirydyny, dwumetyloaniliny itd.

Jako kwasy karbonowe szeregu benzenowego podstawione alkylami i (lub) alkoksylami można wymienić: kwas o-, m- lub p-toluylowy kwas 2,4-dwumetylobenzoesowy, kwas 3,4-dwumetylobenzoesowy, kwas 2,5-dwumetylobenzoesowy, kwas 4-chloro-5-metylobenzoesowy, kwas 5-chloro-4-metylobenzoesowy, kwas 4-metoksybenzoesowy, kwas 4-etoksybenzoesowy, kwas 3,4-dwumetoksybenzoesowy, kwas 4-metoksy-5-metylobenzoesowy, kwas 5-nitro-4-metylobenzoesowy, chlorobezwodnik kwasu trójmetyloeterogallusowego, kwas 3-acetyloamino-4-metylobenzoesowy itd. Kwasy można stosować jako takie, np. w obecności katalizatorów, lub też w postaci ich pochodnych funkcjonalnych, przy czym można równocześnie stosować środki wiążące kwas lub działające kondensująco.

Roztwory soli p-aminobenzenosulfonoamidów stosuje się często do zastrzyków, o ile nie reagują one zbyt alkalicznie. Jest rzeczą ważną, aby roztwory te reagowały możliwie obojętnie, gdyż w przeciwnym razie zachodzi obawa tworzenia się nekrozy. Okazało się, że sole N_1 — (3,4-dwumetylobenzoylo) -p-aminobenzenosulfonoamidu reagują o wiele mniej alkalicznie niż sole znanych p-aminobenzenosulfonoamidów. Na przykład sól sodowa N_1 — (3,4-dwumetylobenzoylo) -p-aminobenzenosulfonoamidu wykazuje w 5% wodnym roztworze $pH=7.6$, podczas gdy sole sodowe 2-(p-aminobenzenosulfonoamido) — pirydyny, 2-(p-aminobenzenosulfonoamido) — tiezolu i 2-(p-aminobenzenosulfonoamido) — pirymidyny wykazują w roztworach 2% wartości $pH = 11.2; 10.0$ i $9.6 = 9.7$.

Przy wytwarzaniu soli wchodzi w grę alkalia, dające rozpuszczalne sole, np. ług sodowy, soda lub dwuwęglan sodu, wodorotlenek wapnia, wodorotlenek magnezu albo też orga-

niczne związki jak dwumetyloamina, dwuetyloamina, piperydyna, morfolina, aminoetanol, dwuetyloaminoetanol, etylenodwuamina, asymetryczna dwuetyloetylenodwuamina, pirydyna, anilina, 1-fenyl-2,3-dwumetylo-4-dwumetyloamino-5-pyrazolon, chinina itd.

Przykład I. 202 części p-nitrobenzenosulfonoamidu miesza się ze 170 częściami chlorobezwodnika kwasu 4-metoksybenzoesowego i 500 częściami objętościowymi chlorobenzenu, dodaje 10 części miedzi sproszkowanej i mieszając gotuje aż do ustania wydzielania się chlorowodoru. Po upływie około 3 godzin odpęda się rozpuszczalnik z parą wodną, odsącza pozostałość, rozpuszcza w roztworze sody o temperaturze $60^{\circ}C$ i po dodaniu niewielkiej ilości węgla zwierzęcego sączy na gorąco. Produkt końcowy wytrąca się z przesączu za pomocą kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu z 80% alkoholu topi on się w temperaturze $156^{\circ}C$. Jeśli nie stosuje się miedzi sproszkowanej, wówczas reakcja przebiega o wiele wolniej.

100 części otrzymanego w ten sposób związku nitrowego redukuje się według Béchampa z 200 częściami sproszkowanego żelaza i 20 częściami objętościowymi kwasu octowego lodowatego. Mieszaninę reakcyjną alkalizuje się sodą, klaruje i z przesączu wytrąca związek aminowy przy pomocy kwasu octowego. Po przekrystalizowaniu z 80% alkoholu z dodatkiem węgla zwierzęcego topi on się w temperaturze $160^{\circ}C$.

Przykład II. 20 części p-nitrobenzenosulfonoamidu i 16 części chlorobezwodnika kwasu 3-metylo-4-metoksybenzoesowego rozpuszcza się w 100 częściach objętościowych chlorobenzenu lub innego obojętnego rozpuszczalnika, dodaje 2 części miedzi sproszkowanej i całość gotuje w ciągu 3 godzin z chłodnicą zwrotną. Po odpędzeniu chlorobenzenu z parą wodną rozpuszcza się odsączoną pozostałość w 1000 częściach wody i potrzebnej ilości sody, po czym roztwór przesącza się klarownie. Związek nitrowy wytrąca się z przesączu przy pomocy kwasu solnego. Oddzielony produkt surowy wykazuje temperaturę topnienia $179^{\circ}C$.

50 części tego związku nitrowego redukuje się według Béchampa z podwójną ilością opiłków żelaza, 500 częściami objętościowymi wody i 20 częściami objętościowymi kwasu octowego lodowatego. Po ukończeniu redukcji alkalizuje się sodą, odsącza od osadu żelaza i wytrąca związek aminowy z przesączu przy pomocy kwasu octowego. Po przekrystalizowaniu z 80% alkoholu z dodatkiem węgla zwierzęcego topi on się w temperaturze $187^{\circ}C$.

Przykład III. 20,2 części p-nitrobenzenosul-

fonoamidu rozrabia się z 75 częściami nitrobenzenu i przez dodawanie porcjami 13.3 części bezwodnego chlorku glinu przeprowadza do roztworu. Przy następującym po tym wkraplaniu rozpuszcza się w 200 częściach absolutnego niu 15.4 części chlorku 4-metylobenzoylu wywiązuje się natychmiast chlorowódór. Ogrzewa się do temperatury 80 — 100° C aż do zakończenia wydzielania się chlorowodoru, po czym roztwór wylewa się na lód i usuwa nitrobenzen przez destylację z parą wodną. Pozostały N₁-(4-metylobenzoylo) - p-nitrobenzenosulfonoamid przekształca się z alkoholu lub cykloheksanonu. Topi on się w temperaturze 244° C.

Przez uwodornianie katalityczne otrzymuje się w znany sposób N₁-(4-metylobenzoylo)-p-aminobenzenosulfonoamid w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 144° C.

Przykład IV. 45 części p-nitrobenzenosulfonoamidu poddaje się reakcji tak, jak w przykładzie III w 200 częściach objętościowych nitrobenzenu z 30 częściami chlorku 2-metylobenzoylu w obecności 28 części chlorku glinu. Po zwykłej przeróbce otrzymuje się trudno rozpuszczalny w dwuwęglanie związek nitrowy o temperaturze topnienia 186° C.

Jeśli w miejsce chlorku 2-metylobenzoylu używa się w powyższym przykładzie tę samą ilość chlorku 3-metylobenzoylu, wówczas otrzymuje się jako produkt pośredni łatwiej rozpuszczalny w dwuwęglanie związek m-benzoylowy o temperaturze topnienia 126 — 127° C, który przez redukcję katalityczną łatwo przechodzi w odpowiedni związek aminowy. Po przekształceniu z alkoholu topi się on w temperaturze 160° C.

Przykład V. 37 części p-nitrobenzenosulfonoamidu i 24 części chlorku glinu poddaje się reakcji w roztworze nitrobenzenowym z 31 częściami chlorku 2,4-dwumetylobenzoylowego. Po zwykłej przeróbce otrzymuje się nitrozwiązek w postaci żółtych kryształów wykazujących po przekształceniu z alkoholu temperaturę topnienia 170° C.

Przez redukcję kryształy te przechodzą w bezbarwne krótkie igły, wykazujące po przekształceniu z alkoholu temperaturę topnienia 222° C.

Jeżeli w powyższym przykładzie używa się zamiast chlorku 2,4-dwumetylobenzoylowego izomerycznego chlorku 3,4-dwumetylobenzoylowego wówczas otrzymuje się produkt o całkiem podobnych właściwościach, topiący się w temperaturze 214 — 215° C.

Przykład VI. 50 części N₁-(3,4-dwumetylobenzoylo)-p-aminobenzenosulfonoamidu zawieszają się w 200 częściach objętościowych wody dwukrotnie destylowanej i zadaje powoli rozcieńczonym roztworem czystego ługu sodowego w wodzie dwukrotnie destylowanej aż prawie wszystko się rozpuści, przy czym odczyn wobec fenolofaleiny ma być obojętny — wobec lakmusu słabo alkaliczny. Następnie ochładza się jeszcze przez pewien czas do temperatury 10° C i odsącza. Przesącz przesącza się jeszcze raz przez warstwę węgla zwierzęcego a następnie wyparowuje pod próżnią. Można też roztwór około 5% zadać nasycenym roztworem soli kuchennej, przy czym sól sodowa wypada w postaci krystalicznej.

Przykład VII. 20 części N₁-(3,4-dwumetylobenzoylo)-p-aminobenzenosulfonoamidu zawieszają się w 300 częściach objętościowych wody i zadaje kroplami obliczoną ilość morfoliny. Po ogrzaniu prawie wszystko się rozpuszcza. Roztwór przesącza się i przesącz nieco stęża. Przy oziębianiu po pewnym czasie wykrystalizowuje sól morfolinowa o temperaturze topnienia 175 — 176° C. Wydajność wynosi 12 części.

Zamiast użytych w powyższych przykładach benzenosulfonoamidów, podstawionych w położeniu para grupą nitrową, można równie dobrze użyć innych p-podstawionych produktów wyliczonych w części ogólnej opisu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania p-aminobenzenosulfonoacyloamidów i ich soli, znamieny tym, że sulfonoamidy szeregu benzenowego lub ich sole, które w położeniu para posiadają podstawnik wymieniany na grupę aminową, poddaje się reakcji z kwasami karbonowymi szeregu benzenowego podstawionymi alkylami i (lub) alkoksylami lub z ich funkcjonalnymi pochodnymi, ewentualnie w obecności katalizatorów lub środków wiążących kwasy, po czym podstawnik w położeniu para przeprowadza się w grupę aminową i ewentualnie otrzymane w ten sposób p-aminobenzenosulfonoacyloamidy zamienia w ich sole z metalami.
2. Sposób według zastrz. 1. znamieny tym, że N₁-(3,4-dwumetylobenzoylo)-p-aminobenzenosulfonoamid przeprowadza się z zasadami w sole.

J. R. Geigy A. G.
Zastępca: G. Lauter
adwokat