

Warszawa, 28 grudnia 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



6077 9/78 2

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 22367.

Kl. 12 q, 32/30.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft
(Frankfurt n. M., Niemcy).

Sposób otrzymywania jednosulfoksylanów arsenobenzenów.

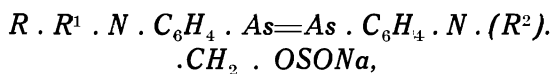
Zgłoszono 6 marca 1935 r.

Udzielono 9 listopada 1935 r.

Pierwszeństwo: 10 marca 1934 r. (Niemcy).

Przedmiot patentu Nr 22158 stanowi sposób otrzymywania jednosulfoksylanów arsenobenzenów, zawierających w tej samej grupie aminowej dwie reszty oksyalkylowe.

Obecnie stwierdzono, że można otrzymać również cenne pod względem leczniczym związki o wzorze:



w którym litery R i R^1 oznaczają reszty oksyalkylowe, a litera R^2 — resztę alkylową lub oksyalkylową, wprowadzając do jednej grupy aminowej dwuaminoarsenobenzenu, zawierającego ewentualnie w pier-

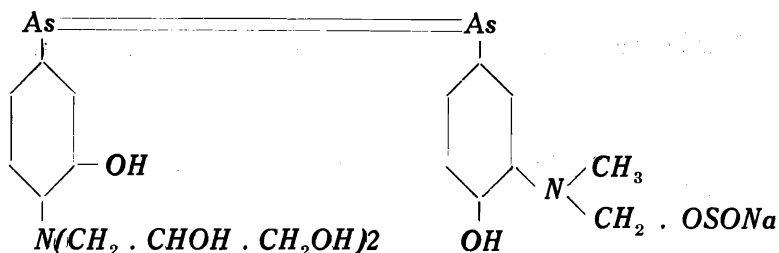
ścieniach benzenowych również inne podstawniki, dwie reszty oksyalkylowe, a do drugiej grupy aminowej — resztę oksyalkylową lub alkylową oraz resztę formaldehydosulfoksylanu, albo przeprowadzając dwa kwasy aminobenzenoarsinowe, zawierające ewentualnie w pierścieniach benzenowych również inne podstawniki, sposobem znanym w arsenobenzeny i wprowadzając w dowolnej fazie procesu równocześnie lub kolejno dwie reszty oksyalkylowe do grupy aminowej jednego kwasu benzenoarsinowego, a do grupy aminowej drugiego kwasu benzenoarsinowego — resztę oksyalkylową lub alkylową oraz resztę formaldehydosulfoksylanu. Pojedyncze re-

sztzy oksyalkylowe mogą być tego samego lub różnego rodzaju.

Przykład I. 13 g kwasu 3-oksy-4-(bis-dwuoksypropylo) - aminobenzeno-1-arsinowego miesza się dokładnie z 8,44 g kwasu 3-metyloamino - 4 - oksybenzeno - 1 - arsinowego (otrzymanego według Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 45, 1912, str. 2131) i 10,25 g jodku potasowego i rozpuszcza w 250 cm³ 10%-owego kwasu solnego, przesącza roztwór pod ciśnieniem z dodatkiem węgla zwierzęcego i zadaje go 23 cm³ 50%-owego kwasu podfosforowego. Z odbarwieniem się cieczy podnosi się jej temperatura do mniej więcej 30°C. Po ukończonej przemianie miesza się żółty roztwór z 250 cm³ stężonego kwasu solnego, oziębionego lodem, odsącza pod ciśnieniem od wydzielonych soli nieorganicznych i zadaje przesącz w celu wytrącenia osadu alkoholem etylowym. Przytem wydziela się chlorowodorek 3-oksy-4-(bis-

dwuoksypropylo)-amino-3'-metyloamino-4'-oksyarsenobenzenu w postaci żółtego osadu, który przesącza się pod ciśnieniem i przemywa eterem. Otrzymany związek rozpuszcza się łatwo w wodzie i zawiera 18,77% As.

Po rozpuszczeniu 13,5 g wyżej otrzymanego chlorowodorku w wodnym alkoholu metylowym i po zmieszaniu otrzymanego roztworu w temperaturze mniej więcej 27°C z roztworem 20 g formaldehydosulfoksyłanu sodowego w 40 cm³ wody wydzielą się osad, którego większa część rozpuszcza się znowu po zadaniu go węglanem sodowym. Następnie produkt odsącza się od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń, a przezroczysty żółty przesącz zadaje w celu wytrącenia utworzonego związku alkoholem etylowym. Przytem powstaje żółty osad 3-oksy-4-amino-3'-metyloamino - 4' - oksyarsenobenzenosulfoksyłanu o wzorze:



który odsącza się pod ciśnieniem i przemywa eterem. Otrzymany związek rozpuszcza się w wodzie i zawiera 19,3% As.

Taki sam związek otrzymuje się po rozpuszczeniu mieszaniny 23,3 g kwasu 3-oksy-4-aminobenzeno-1-arsinowego i 24,7 g kwasu 3-metylo-amino-4-oksybenzeno-1-arsinowego w 600 cm³ 10%-owego kwasu solnego, po odbarwieniu następnie otrzymanego roztworu zapomocą węgla zwierzęcego i po zredukowaniu go w temperaturze mniej więcej 45°C, przy użyciu 80 cm³ 50%-owego kwasu podfosforowego oraz roztworu 27 g jodku potasowego w 27 cm³ wody, na

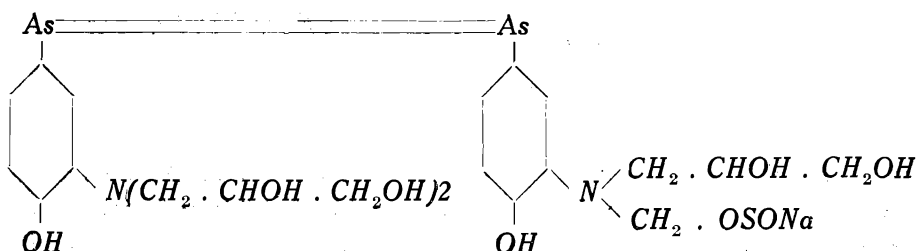
chlorowodorek 3-oksy-4-amino-3'-metyloamino-4'-oksyarsenobenzenu; otrzymany związek przeprowadza się następnie w sposób znany zapomocą formaldehydosulfoksyłanu w odpowiedni jednosulfoksyłan. Działając w cieple dwiema cząsteczkami glicydu na wodny roztwór tak otrzymanego sulfoksyłanu, wydzielą się po ochłodzeniu i dodaniu alkoholu etylowego i eteru żółty osad sulfoksyłanu 3-oksy-4-(bis-dwuoksypropylo) - amino-3'-metyloamino-4'-oksyarsenobenzenu, wykazującego te same właściwości i ten sam skutek farmakologiczny, jak produkt, otrzymany zapomocą

poprzednio opisanego sposobu. Oba związki są zatem identyczne.

Kwas 3-oksy-4-aminobenzeno-1-arsinowy, użyty jako substancja wyjściowa, można otrzymać według patentu niemieckiego Nr 244166. Kwas ten kondensuje się na ciepło z nadmiarem glicydu na kwas 3-oksy-4-(bis-dwuoksypropylo)-aminobenzeno - 1-arsinowy, stanowiący bezbarwny proszek, rozpuszczający się łatwo w wodzie i alkoholu metylowym i zawierający 3,41% N.

Przykład II. 15,8 g jednosulfoksyla-

nu 3-(bis-dwuoksypropylo)-amino-4-oksy-3'-amino-4'-oksyarsenobenzenu (który otrzymuje się według przykładu I patentu Nr 22158) ogrzewa się w wodnym roztworze z 1,48 g glicydu do mniej więcej 65°C; otrzymany przezroczysty roztwór, żółto zabarwiony, zadaje się następnie w celu wytrącenia utworzonego związku alkoholem etylowym. Przytem wydziela się jednosulfoksylan 3-(bis-dwuoksypropylo)-amino-4-oksy-3'-dwuoksypropyloamino - 4' - oksyarsenobenzenu o wzorze:



w postaci żółtego osadu, który odsącza się pod ciśnieniem i przemywa eterem. Otrzymany związek rozpuszcza się łatwo w wodzie i zawiera 18,94% As.

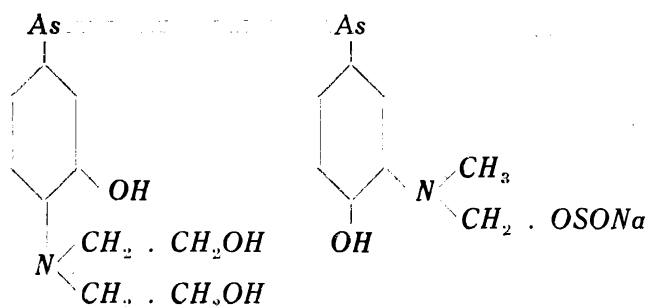
Taki sam produkt otrzymuje się po rozpuszczeniu 43,1 g dwuchlorowodorku 3,3'-dwuamino-4,4' - dwuoksyarsenobenzenu w wodnym alkoholu metylowym i poddaniu otrzymanego roztworu w temperaturze mniej więcej 30°C w ciągu ½ godziny działaniu roztworu 18,5 g formaldehydosulfoksylanu w 37 cm³ wody. Wydzielony kwas sulfoksylowy rozpuszcza się zapomocą węgla sodowego i ogrzewa następnie z 23 g glicydu. Tak otrzymany roztwór wlewa się, mieszając, do mieszaniny alkoholu etylowego i eteru, przytem wydziela się żółty osad sulfoksylanu 3-(bis-dwuoksypropylo)-amino-4-oksy-3'-dwuoksypropyloamino - 4' - oksyarsenobenzenu, który w razie potrzeby oczyszcza się przez ponowne rozpuszczenie w wodzie i wytrącenie. Oba związki końcowe, otrzymane różnemi sposobami, posiadają te same właściwości i ten sam skutek

farmakologiczny, co dowodzi, że oba związki posiadają ten sam skład.

Przykład III. 24,7 g kwasu 3-metyloamino-4-oksybenzeno-1-arsinowego i 34,3 g kwasu 3-oksy-4-(bis-oksyetylo)-aminobenzeno-1-arsinowego rozpuszcza się w 400 cm³ 10%-owego kwasu solnego, odbarwia otrzymany roztwór węglem zwierzęcym i zadaje go, mieszając, 60 cm³ 50%-owego kwasu podfosforowego i roztworem 20 g jodku potasowego w 20 cm³ wody. Temperatura cieczy podnosi się przytem do mniej więcej 45°C; równocześnie początkowo brunatno zabarwiony roztwór przybiera kolor jasnożółty. Po jednogodzinnem ogrzewaniu do 45°C ochładza się go i dodaje 400 cm³ stężonego kwasu solnego, oziębionego uprzednio lodem. Z roztworu, który pozostał przezroczystym, wydziela się po wymieszanii go z 10-okrotną ilością alkoholu etylowego żółty osad chlorowodorku 3-oksy-(bis-oksyetylo)-amino-3'-metyloamino - 4' - oksybenzeno, który odsącza się pod ciśnieniem i przemywa eterem.

Po rozpuszczeniu 14,5 g wyżej wymienionego chlorowodorku w wodnym alkoholu metylowym i po ogrzewaniu otrzymanego roztworu w ciągu mniej więcej 20 minut z roztworem 6 g formaldehydosulfoksylanu sodowego w 12 cm³ wody do mniej więcej 30°C wydziela się odpowiedni kwas sulfo-

ksylowy, który rozpuszcza się znowu przez dodanie węglanu sodowego. Przy wlewaniu tego roztworu z równoczesnem mieszaniem do alkoholu etylowego wydziela się żółty osad sulfoksylanu 3-oksy-4-(bis-oksyetylo)-amino-3'-metyloamino - 4' - oksyarsenobenzeno-1-arsinowego o wzorze:



który odsącza się pod ciśnieniem i przeemywa eterem. Otrzymany związek rozpuszcza się w wodzie i zawiera mniej więcej 19% arsenu.

Taki sam związek otrzymuje się również i w ten sposób, że na wodny roztwór 3-oksy-4-amino-3'-metyloamino - 4' - oksyarsenobenzenosulfoksylanu (opisanego w przykładzie I) działa się w zwykłej temperaturze dwiema cząsteczkami tlenku etylenu i wytrąca z otrzymanego roztworu utworzony związek przy wlewaniu do mieszaniny alkoholu etylowego i eteru. Oba produkty końcowe, otrzymane w tym przykładzie różnemi sposobami, wykazują te same właściwości chemiczne i ten sam skutek farmakologiczny, co dowodzi, iż ich skład jest jednakowy.

Kwas 3-oksy-4-(bis-oksyetylo)-amino-benzeno-1-arsinowy, użyty jako substancja wyjściowa, otrzymuje się przez działanie dwóch cząsteczek tlenku etylenu na wodny roztwór soli sodowej kwasu 3-oksy-4-amino-benzeno-1-arsinowego i stanowi prawie bezbarwny proszek, rozpuszczający się łatwo w wodzie i zawierający 4,3% N.

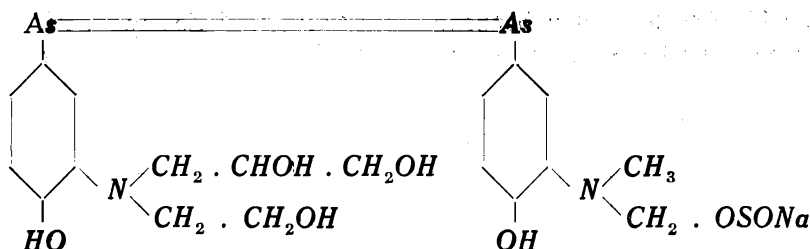
Przykład IV. 35,1 g kwasu 3-(dwooksypropylo-oksyetylo) - amino-4-oksyben-

zeno-1-arsinowego i 24,7 g kwasu 3-metyloamino-4-oksybenzeno-1-arsinowego rozpuszcza się w 600 cm³ 10%-owego kwasu solnego, odbarwia otrzymany roztwór zapomocą węgla zwierzęcego i zadaje, mieszając, 80 cm³ 50%-owego kwasu podfosforowego oraz roztworem 30 g jodku potasowego w 30 cm³ wody. Temperatura cieczy podnosi się przytem do mniej więcej 40°C. Po ukończonej przemianie dodaje się 600 cm³ stężonego kwasu solnego, ochłodzonego lodem, a następnie przezroczystą ciecz wlewa się, mieszając, do 6,5 litrów alkoholu etylowego. Przytem wydziela się pomarańczowo zabarwiony osad chlorowodorku 3-(dwooksypropylo - oksyetylo) - amino-4-oksy-3'-metyloamino - 4' - oksyarsenobenzeno-1-arsinowego, który przesącza się pod ciśnieniem i przeemywa eterem.

Po rozpuszczeniu 40 g wyżej wymienionego chlorowodorku w uwodnionym alkoholu metylowym i ogrzewaniu otrzymanego roztworu w ciągu 20 minut z roztworem 28 g formaldehydosulfoksylanu w 56 cm³ wody do mniej więcej 30°C wydziela się ciemnożółto zabarwiony osad, który rozpuszcza się znowu przez dodanie węglanu sodowego. Przy wlewaniu roztworu z

równoczesnem mieszanem do mieszaniny alkoholu etylowego i eteru wydziela się ciemnożółto zabarwiony osad sulfoksyla-

nu 3-(dwuoksypropylo-oksyetylo)-amino-4-oksy-3'-metyloamino-4'-oksyarsenoben-
zeno o wzorze:



który odsąca się pod ciśnieniem i prze-
mywa eterem. Otrzymany związek zawiera
19,5% arsenu i rozpuszcza się w wodzie.

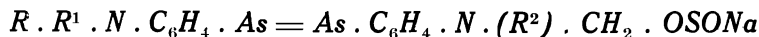
Taki sam związek otrzymuje się po zre-
dukowaniu w sposób zwykły cząsteczko-
wych ilości kwasu 3-amino-4-oksybenzeno-
1-arsinowego i kwasu 3-metyloamino-4-
oksybenzeno-1-arsinowego zapomocą kwa-
su podfosforawego i jodku potasowego na
asymetryczny związek arsenowy i po
przeprowadzeniu związku tego zapomocą
formaldehydysulfoksylanu sodowego w od-
powiedni sulfoksylan. Działając następnie
na wodny roztwór otrzymanego sulfoksyla-
nu, z zastosowaniem chłodzenia, jedną
cząsteczką tlenu etylenu, a potem na cie-
pło jedną cząsteczką glicydu, wytwarza
się również sulfoksylan 3-(dwuoksypropy-

lo-oksyetylo)-amino-4-oksy-3'-me-
tyloamino-4'-oksyarsenobenzeno, który wy-
trąca się z wodnego roztworu zapomocą
alkoholu etylowego i eteru. Oba związki,
otrzymane w tym przykładzie, wykazują
te same właściwości chemiczne i ten sam
skutek farmakologiczny, co stanowi do-
wód ich identyczności.

Kwas 3-(dwuoksypropylo-oksyetylo)-
amino-4-oksybenzeno-1-arsinowy, użyty ja-
ko substancja wyjściowa, otrzymuje się
przez działanie jednej cząsteczki tlenu
etylenu i jednej cząsteczki glicydu na
kwas 3-amino-4-oksybenzeno-1-arsinowy.
Prawie bezbarwny kwas, otrzymany w ten
sposób, rozpuszcza się bardzo łatwo w wo-
dzie i alkoholu metylowym i zawiera
3,8% N.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania jednosulfoksylanów arsenobenzenów o ogólnym wzorze



w którym litery R i R^1 oznaczają reszty
oksyalkylowe, a litera R^2 — resztę alky-
lową lub oksyalkylową, znamienny tem,
że do jednej grupy aminowej dwuamino-
arsenobenzeno, zawierającego w pierście-
niach benzenowych ewentualnie jeszcze
inne podstawniki, wprowadza się przez
przemianę z tlenkami alkylenowymi dwie

reszty oksyalkylowe, a do drugiej grupy
aminowej w sposób odpowiedni — resztę
oksyalkylową lub alkylową oraz resztę for-
maldehydosulfoksylanu, albo że dwa kwa-
sy aminobenzenoarsinowe, które również
mogą zawierać inne podstawniki w pier-
ścieniach benzenowych, przeprowadza się
wspólnie w sposób znany w arsenobenze-

ny, przyczem do grupy aminowej jednego kwasu benzenoarsinowego wprowadza się w dowolnej fazie procesu zapomocą tlenków alkylenowych równocześnie lub kolejno dwie reszty oksyalkylowe, a do grupy aminowej drugiego kwasu benzenoarsinowego — w sposób odpowiedni resztę

oksyalkylową lub alkylową oraz resztę formaldehydosulfoksylanu.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.
Zastępca: M. Skrzykowski,
rzecznik patentowy.