

# KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5).

IZDAN 1 APRILA 1936.

## PATENTNI SPIS BR. 12234

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M., Nemačka.

Postupak za spravljanje arsenobenzol-mono-sulfoksilata.

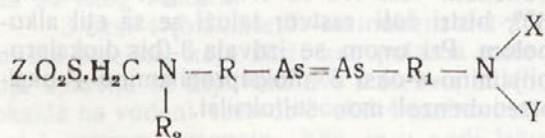
Prijava od 9 marta 1935.

Važi od 1 jula 1935.

Traženo pravo prvenstva od 10 marta 1934 (Nemačka).

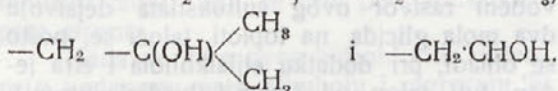
Predmet jugoslovenskog patenta br. 12008 i br. 12230 je postupak za spravljanje amino-arsenobenzol-mono-sulfoksilata, koji na istoj amino grupi imaju dva oksialkil ostatka.

Nađeno je da korisne terapeutske osobine imaju takođe i jedinjenja sledeće opšte formule:



gde su predstavljena sa R i R<sub>1</sub> jezgra benzo-  
lovog reda, sa R<sub>2</sub> jedan alkil ostatak, koji  
može da sadrži najmanje jednu hidroksilnu  
grupu, sa X i Y alkil ostatci, koji sadrže naj-  
manje jednu hidroksilnu grupu i sa Z jedan  
alkalni metal. Ova se jedinjenja mogu do-  
biti, kada se u jednu amino grupu nekog  
diaminoarsenobenzola, koji može da ima u  
benzolo-  
vim jezgrima i druge supstituente,  
vedu dva oksialkil ostatka a u drugu amino  
grupu jedan oksialkil ili alkil ostatak kao i  
formaldehid sulfoksilatni ostatak ili kada se  
aminobenzol arsinske kiseline, koje takođe  
mogu imati i druge supstituente u benzolo-  
vom jezgru zajednički prevedu na poznat  
način u arsenobenzole i u jednom proizvolj-  
nom trenutku procesa istovremeno ili jedno  
iza drugog uvedu dva oksialkil ostatka u ami-  
nogrupu jedne benzolarsinske kiseline i jedan  
okisialkil ili alkil ostatak kao i formaldehid-  
sulfoksilat ostatak u amino grupu druge ben-

zolarsinske kiseline. Pojedini oksialkil ostatci  
mogu biti iste ili različite prirode. Na mesto  
natriuma mogu doći drugi alkalni metali kao  
na pr. kalium. Kao alkilenoksid mogu se upo-  
trebiti etilenoksid, propilen oksid, izobutilen  
oksid, glysid pri čemu se za azot vezuju  
ostatci —CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.OH; —CH<sub>2</sub>.CHOH.CH<sub>3</sub>;



CH<sub>2</sub>.OH. Za azot biti vezana i dva  
različita oksialkil ostatka. Isti gore pomenuti  
ostatci mogu stupiti i na aminogrupu, koja  
nosi ostatak —CH<sub>2</sub>. SO<sub>2</sub>Z. Dalje mogu za  
ovu amino grupu biti vezani na pr. metil,  
etil ili propil.

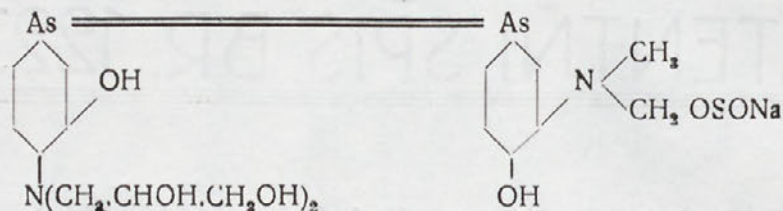
### Primeri:

1.) 13 g 3-oxy-4-(bis-dioksi-propil)-ami-  
nobenzol-1-arsinske kiseline pomešaju se  
dobro sa 8,44 g 3-metil-amino-4-oksibenzol-  
1-arsinske kiseline spravljenе po „Berichte  
der Deutschen Chemischen Gesellschaft“ sves-  
ka 45, (1912) Strana 2131, i 10,25 g kali-  
umjodida i rastvore se u 250 cm<sup>3</sup> 10% hlo-  
rovodonične kiseline, cedi sa pod pritiskom uz  
dodatak životinjskog uglja doda se 23 cm<sup>3</sup>  
50% podfosforaste kiseline. Temperatura se  
penje na 30° uz obezbojavanje tečnosti. Poš-  
to se završi izmena promeša se žuti rastvor  
sa 250 cm<sup>3</sup> kao led hladnom koncentrova-  
nom hlorovodoničnom kiselinom, pa se ce-  
denjem pod pritiskom odstranjuju izdvojene

neorganske soli i filtrat se taloži u etil alkoholu. Ovde se taloži 3-oksi-4-(bis-dioksi-propil)-amino-3'-metil-amino-4'-oksiarsenobenzol hidrohlorid kao žuti talog, koji se cedi na nuču i pere etrom. Ovo jedinjenje lako se rastvara u vodi i sadrži 18.77% As

Kada se 13.5 g ovog hidrohlorida rastvori u vodom razblaženom metil-alkoholu i po-

mešaju se rastvorom od 20 g formaldehidnatriumsulfoksilata i 40 cm<sup>3</sup> vode na oko 27° C, izdvađa se jedan talog, koji se najvećim delom rastvori, kada se doda natriumkarbonat. Ocedi se od ostatka i bistri žuti filtrat taloži se sa etil alkoholom. Pri tome se gradi jedan talog od 3-oksi-4-(bis-dioksi-propil) amino-3'-metil-amino-4'-oksiarsenobenzol-monosulfoksilata.



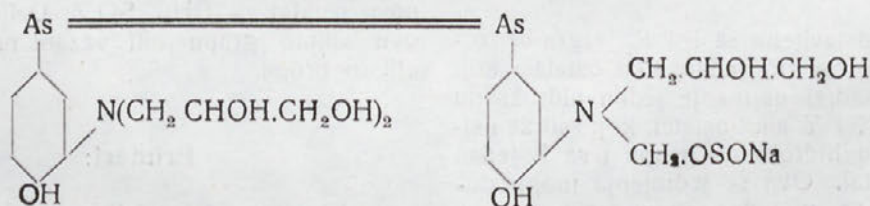
koji se cedi pod pritiskom i pere etrom. Preparat se rastvara u vodi i sadrži 19.3% As.

Isto jedinjenje dobija se kada se jedna smeša od 23.3 g 3-oksi-4-aminobenzol-1-arsinske kiseline i 24.7 g 3-metilamino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline rastvori u 600 cm<sup>3</sup> 10% hlorovodonične kiseline, obezboje se životinjskim ugljem i dodatkom od 8 cm<sup>3</sup> 50% podfosforaste kiseline, kao i jednog rastvora od 27 g kalium jodida u 27 cm<sup>3</sup> vode pri temperaturi od oko 45° C redukuje u 3-oksi-4-amino-3'-metilamino-4'-oksiarsenobenzol hidrohlorid i zatim prevede sa formaldehid-sulfo ksilatom na poznat način u odgovarajući monosulfoksilat. Ako se pusti da na vodenom rastvoru ovog sulfoksilata dejstvuju dva mola glicida na toploti, taloži se, pošto se ohladi, pri dodatku etilalkohola i etra jedan žuti talog od 3-oksi-4-(bisdioksi-propil)-amino-3'-metilamino-4'-oksi-arsenobenzolsulfoksilata, koji ima iste osobine i isto farma-

kološko dejstvo, kao i telo dobiveno prvim načinom. Oba jedinjenja su prema tome identična.

3-oksi-4-aminobenzol-1-arsinske kiseline, koja služi kao polazni materijal može se dobiti po, podacima nemačkog patentnog spisa 244 166. Ona se sa viškom glicida kondenzuje na toploti u 3-oksi-4-(bis-dioksi-propil)-aminobenzol-1-arsinsku kiselinu, jedan bezbojni prašak koji se lako rastvara u vodi, kao u metilalkoholu i sadrži 3.41% N.

2.) 15.8 g 3-(bis-dioksi-propil)-amino-4-oksi-3'-amino-4'-oksi-arsenobenzol monosulfoksilata, koji se može dobiti po jugoslovenskom patentu 12008 primer 1.) zagreju se u vodenom rastvoru sa 1.48 g glicida na oko 65°; bistri žuti rastvor taloži se sa etil alkoholom. Pri ovom se izdvađa 3-(bis dioksi-propil)amino-4-oksi 3'-dioksi-propilamino-4'-oksi-arsenobenzol monosulfoksilat.



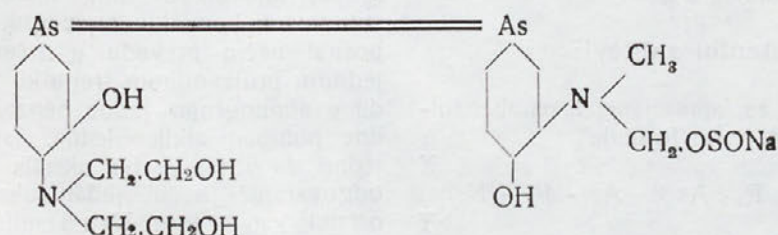
ko kao prašak, koji se cedi pod pritiskom i pere etrom. Ovo se jedinjenje lako rastvara u vodi i sadrži 18.94% arsena.

Do istog se proizvoda dolazi, kada se 43.1 g 3,3'-diamino-4,4'-dioksiarsenobenzoldihidrohlorid rastvori u vodenom metilalkoholu, zatim pusti da dejstvuje pola sata na oko 30° C jedan rastvor od 18.5 g formaldehidsulfoksilata u 37 cm<sup>3</sup> vode, izdvojena sulfoksilna kiselina rastvori se sa natriumkarbonatom i sada zagreva sa 23 g glicida. Kada se ovaj rastvor umeša u jednu smešu etilalkohola i etra, izdvađa se jedan žuti talog od 3-(bis-dioksi-propil)-amino-4-oksi-3'-dioksi-

propilamino-4'-oksiarsenobenzol sulfoksilata koji se u danom slučaju prečišćava ponovnim rastvaranjem u vodi i taloženjem. Oba krajnja proizvoda dobivena na različite načine, imaju iste osobine i isto farmakološko dejstvo, što je dokaz da su oba jedinjenja istog sastava.

3.) 24.7 g 3-metilamino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline i 34.3 g 3-oksi-4-(bis-oksetil)-aminobenzol-1-arsinske kiseline rastvori se u 400 cm<sup>3</sup> 10% hlorovodonične kiseline, obezboji se životinjskim ugljem i doda se uz mešanje 60 cm<sup>3</sup> 50% podfosforaste kiseline i rastvor od 20 g kalium jodida u 20 cm<sup>3</sup>

vode. Temperatura se popne na oko 45° C; Istovremeno postaje, iz početka mrko obojeni rastvor, otvoreno žut. Posle jednočasovnog zagrevanja na 45° C rashlađuje se i dodaje se 400 cm<sup>3</sup> kao led hladne koncentrisane hlorovodonične kiseline. Rastvor ostaje bistar, a kada se umeša u desetorostruku količinu etilalkohola, izdvaja se 3-oksi-4-(bis-oksetil)-amino-3'-metil-amino-4'-oksiarsenobenzol hidrohlorid kao žuti talog, koji se cedi na nuču i pere etrom.

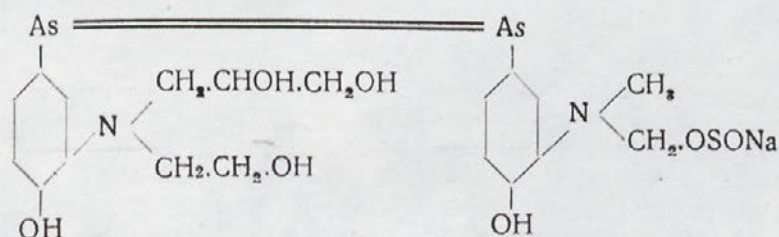


cedi se na nuču i pere etrom. Preparat se rastvara u vodi i sadrži oko 19% As.

Isti proizvodi dobiva se i na taj način, kada se na 3-oksi-4-amino-3'-metilamino-4'-oksi-arsenobenzol-sulfoksilat, opisan u primeru 1, stav 3, u vodenom rastvoru pusti da dejstvuju 2 molekula etilenoksida na običnoj temperaturi i taloži sipanjem ovog rastvora u smešu etilalkohola i etra. Oba, različitim načinima dobivena krajnja proizvoda, imaju podudarno hemiske osobine i isto farmakološko dejstvo, tako, da je ovim dokazano, da su istog sastava.

3-oksi-4-(bis-oksetil)-aminobenzol-1-arsinska kiselina, koja služi kao polazna materija spravlja se dejstvom dva molekula etilenoksida na vodeni rastvor 3-oksi-4-amino-benzol-1-natrium arsenata, koji je u vodi lako rastvoran, skoro bezbojan prah i sadrži 4.3% N.

4.) 35.1 g 3-(dioksipropil-oksetil) amino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline i 24.7 g 3-metilamino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline



kao zagasito žuti talog, koji se cedi na nuču i pere etrom. Preparat sadrži 19.5% arsena i rastvoren u vodi.

Isto se jedinjenje dobiva kada se molekulske količine 3-amino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline i 3-metilamino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline redukuju na poznat način sa

Kada se 14.5 g ovog hidrohlorida rastvori u vodenom metilalkoholu i zagreva oko 20 minuta na oko 30°C sa rastvorom od 6 g formaldehid-natrium-sulfoksilata u 12 cm<sup>3</sup> vode, izdvaja se odgovarajuća sulfoksilna kiselina i ponovo se rastvori dodatkom natrium karbonata. Kada se umeša u etil alkohol, izdvaja se jedan žuti talog od 3-oksi-4-(bis-oksetil)-amino-3'-metilamino-4'-oksiarsenobenzol sulfoksilata:

rastvore se u 600 cm<sup>3</sup> 10% hlorovodonične kiseline, obezboje se životinjskim ugljem i uz mešanje dopaje 80 cm<sup>3</sup> 50% podfosforaste kiseline, kao i rastvor od 30 g kalium jodida u 30 cm<sup>3</sup> vode. Pri ovom se temperatura penje na oko 40°C. Po izvršenoj izmeni dodaju se 600 cm<sup>3</sup> kao led hladne hlorovodonične kiseline; bistra tečnost umeša se u 6.5 l etilalkohola. Pri ovom se odvaja 3-(dioksipropil-oksetil)-amino-4-oksi-3'-metilamino-4'-oksiarsenobenzol hidrohlorid kao naranđast talog, koji se cedi pod pritiskom i pere etrom.

Kada se 40 g ovog hidrohlorida rastvori u vodenom metilalkoholu i zagrevaju 20 minuta na oko 30°C sa rastvorom od 20 g formaldehid sulfoksilata u 56 cm<sup>3</sup> vode, izdvaja se jedan zagasito žuti talog, koji se ponovo rastvori, kada se doda natrium karbonat. Kada se ova tečnost umeša u smešu etilalkohola i etra, taloži se 3-(dioksipropil-oksetil)-amino-4-oksi-3'-metilamino-4'-oksiarsenobenzol sulfoksilat

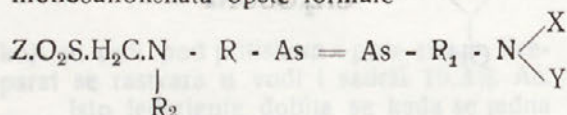
podfosforastom kiselinom i kalium jodidom u asimetrično arsenojedinjenje i prevede sa formaldehid natrium sulfoksilatom u odgovarajući sulfoksilat. Kada se sada dejstvuje na vodeni rastvor sulfoksilata uz hlađenje, sa jednim molekulom etilenoksida, a zatim na toploti sa jednim molekulom glicida, postaje

takođe 3-(dioksipropil-oksetil)-amino-4-oksi-3'-metilamino-4'-oksiarsenobenzol-sulfoksilat, koji se taloži iz vodenog rastvora etilalkoholom i etrom. Oba jedinjenja imaju iste hemiske osobine i isto farmakološko dejstvo, tako da je ovim dokazan njihov identitet.

3-(dioksipropil-oksetil)-amino-4-oksibenzol-1-arsinske kiseline koja služi kao polazna materija dobiva se dejstvom 1 mola etilen oksida i 1 mola glicida na 3-amino-4-oksibenzol-1-arsinsku kiselinu. Skoro bezbojna kiselinu rastvara se veoma lako u vodi i metilalkoholu i sadrži 3.8%.

### Patentni zahtevi:

Postupak za spravljanje arsenobenzolmonosulfoksilata opšte formule



gde R i R<sub>1</sub> označavaju jezgra benzolovog reda.

R<sub>2</sub> jedan alkil ostatak, koji može da sadrži najmanje jednu hidroksilnu grupu, X i Y alkil ostatak, koji sadrže najmanje jednu hidroksilnu grupu i Z jedan alkilni metalnaznačen time, što se u jednu aminogrupu jednog diamino arsenobenzola, koji u benzolovim jezgrima može da sadrže još druge supstituente uvode izmenom sa alkilenoksidima dva oksialkil ostatka a u drugu aminogrupu na odgovarajući način jedan oksialkil ili alkil ostatak kao i formaldehidsulfoksilatni ostatak, ili što se amino benzol-arsinske kiseline, koje takođe mogu imati još dalje supstituente u benzolovom jezgru, zajednički na poznat način prevedu u arsenobenzole i u jednom proizvoljnom trenutku postupka uvedu u aminogrupu jedne benzolarsinske kiseline pomoću alkilenoksida, istovremeno ili jedno iza drugog dva oksialkil ostatka i na odgovarajući način jedan oksialkil ili alkil ostatak kao i formaldehid sulfoksilatni ostatak u amino grupu drugo benzolarsinske kiseline.

