

A PRODUÇÃO EM LARGA ESCALA DE 4,4'-DIAMINO-DIFENIL-SULFONA E DERIVADOS PARA A CAMPANHA ANTI-LEPROTICA NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL

POR FRANCISCO A. BERTI; BERND RIECKMANN; CARLO PEREGO & HANS W. RZEPPA

(*Do Laboratorio de Quimioterapia do Instituto Butantan, São Paulo, Brasil*)

Resultados encorajadores do uso de "Promin" (1) e "Diasona" (2) na quimioterapia da lepra são citados na literatura medica desde o 2.^o semestre de 1943.

Identicos resultados têm sido observados nos leprosarios do Estado de S. Paulo (3) e em outros Estados do Brasil (4). Consequentemente, foi planejada por este Laboratorio a extensão do tratamento sulfônico aos 8.900 leprosos registrados no Estado.

O principal problema para por em execução o referido plano consistiu na produção de 4,4'-diamino-difenilsulfona em larga escala e de baixo custo. O uso de materias primas de facil aquisição no mercado brasileiro e a produção de uma substancia que possua um grau de pureza maior do que aquela manufaturada por processos que partem de sulfetos e nitro-derivados, constituiram outra parte importante do nosso trabalho. Em nossa pesquisa para estabelecer o melhor metodo de síntese de 4,4'-diamino-difenilsulfona, que satisfizesse estes requisitos, experimentamos os seguintes processos:

1) pela condensação de 4-cloro-nitrobenzeno com sulfeto de sodio, em solução aquosa, foi obtido 4-nitro-4'-amino-difenilsulfeto como descrito por Lantz (5). Depois da acetilação, esta substancia foi oxidada á correspondente 4-nitro-4'-acetilamino-difenilsulfona com "superoxol" (6) ou com ácido sulforônico (7). Pela ulterior redução e simultanea desacetilação com cloreto-estanhoso e ácido clorídrico concentrado (8) ou estanho metálico e ácido clorídrico concentrado (9), obtivemos a 4,4'-diamino-difenilsulfona.

Este metodo que foi por nós utilizado numa escala de laboratorio durante um ano, resultou ser antieconómico, 1) pelos grandes volumes necessários de

Recebido para publicação em 24 de julho de 1948.

drogas, 2) pelo baixo rendimento final e ainda forneceu um produto escuro contaminado pelos metais usados nas reações intermediárias (Cr e Sn).

2) O 4,4'-diamino-difenilsulfeto também pode ser usado como matéria prima. Afim de obter esta substância, diferentes sínteses foram experimentadas tais como a ação do enxofre sobre a anilina na presença de óxido de chumbo (10) ou a redução do 4-nitro-4'-amino-difenilsulfeto (7). Os rendimentos são igualmente baixos, não havendo por isso vantagens.

3) A aminação da 4,4'-dioxo-difenilsulfona poderia ter sido usada, se não se formasse simultaneamente isômeros durante a sulfonação do fenol (11).

4) Processos, usando anilina ou acetanilida, afim de obter a 4,4'-diamino-difenilsulfona numa via direta, não deram resultados. Como agentes sulfonantes experimentamos: trióxido de enxofre e ácido clorossulfônico. Também pelo método de Wenghöffer (12), condensando acetanilida com cloreto de etilsulfurilo, não conseguimos obter 4,4'-diacetil-diamino-difenilsulfona como afirmou o autor.

5) A aminação da 4,4'-dicloro-difenilsulfona (13) satisfaz todas as condições acima mencionadas, dando 4,4'-diamino-difenilsulfona com 70% de rendimento. Diversos métodos foram experimentados afim de obter 4,4'-dicloro-difenilsulfona, tais como sulfonação de clorobenzeno com trióxido de enxofre (14) ou ácido sulfurico fumegante, condensação de ácido 4-clorobenzensulfônico com clorobenzeno (15), a ação do cloreto de sulfurilo sobre clorobenzeno na presença de cloreto de alumínio (16), a condensação de cloreto de 4-clorobenzensulfônico com clorobenzeno, usando cloreto ferroso (17) ou cloreto de alumínio (18) como agentes condensantes. Este último método com cloreto de alumínio resultou ser o melhor, tanto do lado prático como do econômico, sendo especialmente aplicável no nosso meio.

De todos estes processos, o primeiro pôde ser aplicado somente na escala de laboratório, enquanto que o método de aminação de 4,4'-dicloro-difenilsulfona tornou possível a produção de 4,4'-diamino-difenilsulfona em escala piloto. As vantagens deste método são: 1) simplicidade de instalação e equipamento, 2) número reduzido de reações intermediárias, 3) ausência de subprodutos e isômeros, 4) nenhuma necessidade de importar matéria prima, 5) alta pureza de produtos intermediários e finais, 6) custo bem baixo da produção.

Com o nosso atual equipamento estamos aptos a produzir mensalmente 35 kg de 4,4'-diamino-difenilsulfona. Ainda que esta quantidade corresponda somente a 50% da produção calculada, ela permite a fabricação de quasi 60 kg de derivados quimioterapeuticamente ativos os quais são simples produtos de condensação. Apesar da nossa produção ter começado sómente em março deste ano, depois de completado o nosso equipamento industrial, até o fim de 1948

estaremos aptos a produzir quantidades de sulfonas suficientes aos leprosários do Estado de São Paulo.

RESUMO

Em vista dos resultados animadores da aplicação terapêutica na lepra de derivados sulfônicos, foi elaborado um método de síntese, que permite a obtenção de 4,4'-diamino-difenilsulfona em grande escala, possibilitando a aplicação de seus derivados em todos os leprosários do Estado de São Paulo. Depois de descrever brevemente os diversos processos experimentados no laboratório e expor os inconvenientes relativos que impediram a aplicação industrial dos mesmos, são enumeradas as fases do método que resultou ser o melhor e que, baseado numa clorossulfonação, numa síntese de Friedel-Crafts, seguida de uma aminação sob pressão, possibilitou a produção atual de 4,4'-diamino-difenilsulfona, que é de 35 quilos mensais.

Embora esta quantidade corresponda apenas a 50% da produção mensal planejada para os leprosários do Estado de São Paulo, ela permite a obtenção de 60 quilos de derivados quimioterapeuticamente ativos. Iniciada em março do corrente ano, a produção alcançará o máximo previsto no fim de 1948, quando ficarão completas as instalações industriais.

São as seguintes as vantagens do método descrito:

- 1) Simplicidade das instalações e aparelhagem.
- 2) Reduzido número de reações intermediárias.
- 3) Ausência de produtos secundários e de isómeros.
- 4) Nenhuma necessidade de importação de matéria prima.
- 5) Alta pureza dos produtos intermediários e do produto final.
- 6) Muito baixo custo de produção.

THE PRODUCTION OF 4,4'-DIAMINO-DIPHENYLSULFONE AND DERIVATIVES ON A LARGE SCALE FOR THE ANTILEPROTIC CAMPAIGN IN THE STATE OF SÃO PAULO, BRAZIL.

BY FRANCISCO A. BERTI; BERND RIECKMANN; CARLO PEREGO AND HANS W. RZEPPA

(From the Laboratory of Chemotherapy of the Instituto Butantan, São Paulo, Brazil)

Encouraging results of the use of "Promin" (1) and "Diasone" (2) in chemotherapy of leprosy are reported in the medical literature since the last semester of 1943.

Similar good results have also been observed in the leprosaria of the State of São Paulo (3), and in other States of Brazil (4). Consequently it was aimed by this Department to extend the sulfone treatment to all the 8.900 lepers classified in the State.

The main problem for such a purpose consisted in the production of 4,4'-diamino-diphenylsulfone on a large and cheap scale. Using chemicals of easy acquisition on the Brazilian market, as starting materials for this synthesis and producing a substance which has a greater degree of purity than that manufactured by processes starting from sulfides and nitro-derivates, formed another important part of our work. In our search for the best method of synthesis of 4,4'-diamino-diphenylsulfone which would satisfy these requirements, we tried the following ways:

1) by condensation of 4-chloronitrobenzene with sodium sulfide in aqueous solution, 4-nitro-4'-amino-diphenylsulfide has been obtained as described by Lantz (5). After acetylation this substance has been oxydized to the corresponding 4-nitro-4'-acetylaminodiphenylsulfone with "superoxol" (6) or sulfochromic acid (7). By subsequent reduction and simultaneous desacetylation with stannous chloride and concentrated hydrochloric acid (8) or metallic tin and concentrated hydrochloric acid (9) we obtained 4,4'-diamino-diphenylsulfone.

This method, which has been applied by us on a laboratory scale during one year, proved to be uneconomical, owing 1) to the large amounts of drugs which

Received para publicação em 24 de julho de 1948.

had to be used 2) to the low final yields and to give a dark product contaminated by the metals used in the intermediate reactions (Cr and Sn).

2) 4,4'-diamino-diphenylsulfide can also be used as starting material. In order to obtain this substance, different syntheses have been tried such as the action of sulfur on aniline in the presence of lead oxide (10) or the reduction of 4-nitro-4'-amino-diphenylsulfide (7). The yields are equally poor, presenting therefore no advantage.

3) The amination of 4,4'-dioxy-diphenylsulfone could have been used, if isomers would not form simultaneously during the sulfonation of phenol (11).

4) Processes using aniline or acetanilide in order to obtain 4,4'-diamino-diphenylsulfone in a direct way gave no result. As sulfonating agents we tried: sulfur trioxide and chlorosulfonic acid. Also by the method of Wenghöffer (12), condensing acetanilide with ethylsulfuryl chloride, we did not obtain 4,4'-diacetyl-diamino-diphenylsulfone, as claimed by the author.

5) The amination of 4,4'-dichloro-diphenylsulfone (13) satisfied all conditions mentioned above, giving 4,4'-diamino-diphenylsulfone in a 70 per cent yield. Various methods have been tried in order to obtain 4,4'-dichlorodiphenylsulfone, such as sulfonation of chlorobenzene with sulfur trioxide (44) or fuming sulfuric acid, condensation of 4-chlorobenzenesulfonic acid with chlorobenzene (15), the action of sulfonyl chloride upon chlorobenzene in the presence of aluminum chloride (16), the condensation of 4-chlorobenzene-sulfonylchloride with chlorobenzene using ferric chloride (17) or aluminum chloride (18) as condensing agent. This latter method with aluminum chloride proved to be the best, on the practical as well as on the economical side, being especially suitable to our home industry.

Of all these methods the first could be applied on a laboratory scale only, whereas the method of amination of 4,4'-dichloro-diphenylsulfone made it possible to execute the production of 4,4'-diamino-diphenylsulfone on a pilot plant scale. The advantages of this method are: 1) simplicity of installation and equipment, 2) reduced number of intermediate reactions, 3) absence of by-products and of isomers, 4) no necessity for importing raw material, 5) high purity of intermediate and final products, 6) very low production costs.

With our actual equipment we are able to produce monthly 35 kg of 4,4'-diamino-diphenylsulfone. Although this corresponds only to 50 per cent of the aimed production, it permits the output of about 60 kg of chemotherapeutically active derivatives which are simple condensation products. Since our production began only in March of this year, after the completion of our industrial equipment, until the end of 1948 we shall be able

to produce sufficient quantities of the drugs as needed by the Leprosy Department of the State of São Paulo.

SUMMARY

Considering the encouraging results of the use of sulfone derivatives in the treatment of leprosy, it has been established a method of synthesis which allows the production of 4,4'-diamino-diphenylsulfone on a large scale, being possible on the other hand the application of its derivates in all Leprosaria of the State of São Paulo. After describing the various procedures tried in the laboratory and exposing their relative properties which failed in their industrial application, are related the various steps of that method which proved to be the best. They consist in a chlorosulfonation, a synthesis of Friedel-Crafts, followed by high pressure amination. By this procedure an actual monthly production of 35 kg of 4,4'-diamino-diphenylsulfone is possible.

Although this quantity corresponds only to 50 per cent of that necessary for the Leprosaria of the State of São Paulo, it allows the production of about 60 kg of chemotherapeutically active derivates. The production started in March of this year and will reach its maximum at the end of 1948 after completion of the industrial equipment.

The method described has the following advantages:

- 1) Simplicity of installation and equipment.
- 2) Reduced number of intermediate reactions.
- 3) Absence of by-products and isomers.
- 4) No necessity of raw material imports.
- 5) High purity of intermediate and final products.
- 6) Very low production costs.

BIBLIOGRAFIA

1. Faget, G. H.; Pogge, R. C.; Johansen, F. A.; Dinan, J. F.; Prejean, B. M. & Eccles, C. G. — (a) *Publ. Health Rep.* 58:1729-1741, 1943;
(b) *Intern. J. Leprosy* 11:52-63, 1943;
(c) *Rev. Bras. Leprologia* 12:133-148, 1944.
- Faget, G. H. & Pogge, R. C. — *Publ. Health Rep.* 60:1165-1171, 1945.
- Fite, G. L. & Gemar, F. — (a) *Southern Med. J.* 39:277-282, 1946;
(b) *Intern. J. Leprosy* 15:431-439, 1947.

2. Muir, E. — *Intern. J. Leprosy* 12:1-6, 1944.
- Muir, E. — *Brit. Medical J.* 1:798, 1947.
- Faget, G. H. & Pogge, R. C. — (a) *New Orleans Med. Surg. J.* 98:145, 1945;
 (b) *Leprosy in India* 18:64-68, 1946.
- Faget, G. H.; Pogge, R. C. & Johansen, F. A. — *Publ. Health Rep.* 61:960-963, 1946.
- *Rev. Bras. Leprologia* 15:185, 1947 (Abbott Publication).
3. Braga, R. P. — (a) 2.^a Conf. Panamericana da Lepra, Rio de Janeiro, 2:108, 1946;
 (b) *Rev. Bras. Leprologia* 14:369, 1946.
- Sousa Lima, L. & Cerqueira, Gil de Castro — (a) 2.^a Conf. Panamericana da Lepra,
 Rio de Janeiro, 2:9, 1946.
 (b) *Rev. Bras. Leprologia* 14:368, 1946.
- Pinheiro, A. de L. — *Rev. Bras. Leprologia* 15:89, 1947.
- Sousa Lima, L. — *Rev. Med. Cir. S. Paulo* 7:334, 1947.
- Amendola, F. — *Rev. Med. Cir. S. Paulo* 8:75, 1947.
- Communications of the Soc. Paulista de Leprologia in *Anais paul. med. cir.* 54:380, 1947.
4. Mariano, G. & Diniz, O. — *Arq. Mineiros de Leprologia* 7:179-191, 1947.
- Sousa Araujo, H. C. de — Sobre o tratamento da lepra pelo "Promin". Carta ao
 Dr. Erasmo Gaertner, deputado federal do Paraná, em 30-3-1947.
- Arquivos (Serviço de documentação do Ministério de Educação e Saúde) 1:178, 1947.
- Mariano, G. & Costa Carvalho, G. da — 2.^a Conf. Panamericana da Lepra, Rio de
 Janeiro, 2:135, 1946.
- Fonte, J. & Rossel, C. S. C. — *Brasil Med.* 62:170, 1948.
5. Lantz, R. — *Fr. Pat.* 715 359, *Chem. Abstr.* 26:1945, 1932; *U. S. Pat.* 1 965 776, *Chem. Abstr.* 28:5471, 1934.
6. Cf. Van Arendonk, A. M. & Kleiderer, E. C. — *J. Am. Chem. Soc.* 62:3521, 1940.
7. Raiziss, G. W.; Clemence, L. W.; Severac, M. & Moetsch, J. C. — *J. Am. Chem. Soc.* 61:2763, 1939.
8. *Organic Syntheses* 22:32, 1942.
9. Gattermann, L. & Wieland, H. — *Laboratory Methods of Organic Chemistry*, London:
 165, 1941.
10. Merz, V. & Weith, W. — *Ber. deut. chem. Ges.* 4:386-387, 1871.
11. Annaheim, J. — *Ber. deut. chem. Ges.* 6:1308, 1873.
12. Wenghöffer, L. — (a) *J. Prakt. Chem.* (2) 16:459, 1877;
 (b) *Ber. deut. chem. Ges.* 10:444, 1877.
13. Girard, André — *Fr. Pat.* 844 220; *Chem. Abstr.* 34:7543, 1940.
 — I. G. Farbenind. A. G.: *Brit. Pat.* 506 227; *Chem. Abstr.* 33:9328, 1939.
 — Firma B. Fragner: *Ger. Pat.* 735 415; *Chem. Abstr.* 38:2668, 1944.
 — I. G. Farbenind. A. G.: *Fr. Pat.* 829 926; *Chem. Abstr.* 33:1760, 1939.
 — Ciocca, B. & Canonica, L. (*) — *Chimica e industria* 26:7, 1944; *Chem. Abstr.* 40:3104, 1946.
- Cf. also Heymann, H. & Fieser, L. F. — *J. Am. Chem. Soc.* 67:1979, 1945.
14. Otto, R. — *Ann. Chem.* 145:28, 1867. *Jahresber. Chem.* 634, 1867.
 — *U. S. Pat.* 2 000 061. *Chem. Abstr.* 29:4027, 1935.
15. Fouque, G. & Lacroix, J. — *Bull. soc. chim. France* (4) 33:183, 1923; *Chem. Centr.* 1:1121, 1923.
 — Meyer, H. — *Ann. Chem.* 433:342, 1923; *Chem. Centr.* 1:320, 1924.
 — Cf. also Heymann, H. & Fieser, L. F. — *J. Am. Chem. Soc.* 67:1980, 1945.

(*) Not Ciocca, B. & Carmagnola, L. as in *Chem. Abstr.*

16. Cf. *Steinkopf, W. & Buchheim, K.* — *Ber. deut. chem. Ges.* 54:2963-2968, 1921; *Chem. Centr.* 1:326, 1922.
- Cf. *Sugasawa, S. & Sakurai, K.* — *J. Pharm. Soc. Japan* 60:22, 1940, *Chem. Abstr.* 34:3704, 1940.
17. *Huismann, J.* — *Ger. Pat.* 701 954; *Chem. Abstr.* 36:98, 1942.
18. *Ullmann, F. & Korselt, J.* — *Ber. deut. chem. Ges.* 40:643, 1907.
- Cf. *Ciocca, B. & Canonica, L.* — loco cit.