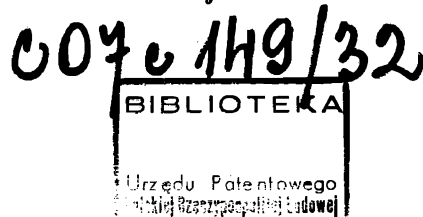


Opublikowano dnia 10 maja 1956 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 38705

Kl. 12~~0~~ 23/03

Societe des Usines Chimiques Rhone-Poulenc

Paryż, Francja

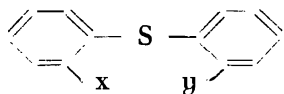
Sposób wytwarzania siarczków dwufenylowych

Patent trwa od dnia 23 marca 1954 r.

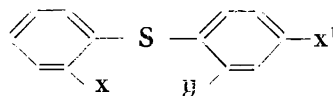
Pierwszeństwo: 8 kwietnia 1953 r. (Wielka Brytania)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych siarczków dwufenylowych, które są cennymi produktami pośrednimi do wytwarzania związków fenotiazyny, zwłaszcza szeregu związków fenotiazyny, posiadających cenne właściwości lecznicze.

Nowe siarczki dwufenylowe wytwarzane sposobem według wynalazku odpowiadają ogólnemu wzorowi:



w którym x oznacza atom chlorowca, y — grupę nitrową lub aminową, i w którym jeden albo obydwa pierścienie benzenowe mogą zawierać co najmniej jeden dalszy podstawnik. Zwłaszcza doniosłe znaczenie posiadają siarczki dwufenylowe tego typu o wzorze ogólnym



w którym x' oznacza atom chlorowca, przy czym x i y posiadają znaczenie podane powyżej.

Według wynalazku nowe siarczki dwufenylowe, w których y stanowi grupę nitrową, można otrzymać działając *o*-chlorowconitrobenzenem na *o*-chlorowcotiofenol w obecności czynnika wiążącego kwas, takiego jak wodorotlenki alkaliczne, amidek sodowy lub alkoholany sodowy, przy czym jedna lub obydwie substancje reagujące mogą posiadać dalsze podstawniki pierścieniowe.

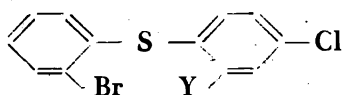
Związki te można również wytworzyć za pomocą dwuazowania siarczku 2-amino-2'-nitrodwufenylowego i przez przemianę otrzymanej soli dwuazoniowej w siarczek 2-chlorowco-2'-nitrodwufenylowy za pomocą jednego ze znanych

sposobów przekształcania aromatycznej soli dwuazoniowej w odpowiedni aromatyczny haloidek, np. przez rozkład soli dwuazoniowej w środowisku kwaśnym w obecności jednego lub kilku substancji wydzielających jon chlorowca takich jak kwas chlorowcowodorowy i (lub) jego sól i jeśli tego potrzeba również w obecności katalizatora takiego jak miedź, brąz miedziowy lub haloidek miedziawy.

Nowe siarczki dwufenylowe, w których y stanowi grupę aminową można otrzymać przez redukcję odpowiedniego nitro związku otrzymanego jak opisano powyżej, za pomocą jednego ze znanych sposobów redukcji grupy nitrowej do grupy aminowej. Korzystne jest stosowanie w tym celu chlorku cynawego w roztworze kwasu chlorowodorowego.

Jako „sposób znany” uważa się każdy sposób opisany przed tym w chemicznej literaturze i przed tym stosowany.

Produkty otrzymywane sposobem według wynalazku są cennymi pośrednimi produktami do wytwarzania związków o właściwościach leczniczych, a zwłaszcza cennymi są dwa siarczki dwufenylowe o ogólnym wzorze:



w którym Y oznacza grupę nitrową lub aminową. Związek o wzorze, w którym Y oznacza grupę aminową można otrzymać jak wspomniano powyżej za pomocą redukcji odpowiedniego związku nitrowego. Związek nitrowy korzystnie otrzymuje się albo działaniem 2,5-dwuchloronitrobenzenu na 2-bromotiofenol w obecności wodorotlenku alkalicznego, amidku sodowego, alkoholanu sodowego albo innego środka wiążącego kwas lub przez przemianę dwuazowanego siarczku 2-amino-2'-nitro-4'-chlorodwufenylowego w odpowiedni związek 2-bromowy, stosując sposób opisany powyżej. W tym drugim sposobie stosuje się jako materiał wyjściowy 2-aminotiofenol, który jest łatwiej dostępny niż 2-bromotiofenol i dlatego jest uważany za lepszy.

Przytoczone poniżej przykłady wyjaśniają wynalazek:

Przykład I 8 g 2-bromotiofenolu rozpuszcza się w roztworze 1,7 g czystego wodorotlenku sodowego w 50 cm³ wody. Do otrzymanego tym sposobem 2-bromotiofenolanu sodowego dodaje się 8,2 g 2,5-dwuchloronitrobenzenu

rozpuszczonego w 100 cm³ alkoholu 95%-ego. Na skutek dodania temperatura mieszaniny podnosi się z 20°C do 37°C i powstaje ciężki oleisty osad. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie pozostawia przez noc na lodzie. Tworzy się jasno żółty krystaliczny produkt, który odsącza się, przemycza wodą i suszy; tym sposobem otrzymuje się 13,7 g surowego produktu. Po przekrystalizowaniu tego surowego produktu z 185 cm³ 95%-ego alkoholu otrzymuje się 12,2 g siarczku 2-bromo-2'-nitro-4'-chlorodwufenylowego w postaci jasno żółtych małych graniastokształtów o temperaturze topnienia 73°C.

Przykład II. Do roztworu 3,5 g azotynu sodowego w 30 cm³ kwasu siarkowego 66° Bé, z którego usuwa się przez odsączenie powstały siarczan sodowy, dodaje się powoli w ciągu 45 minut, w temperaturze 0° — 5°C, 12 g siarczku 2-amino-2'-nitro-4'-chlorodwufenylowego, (otrzymanego na przykład w sposób podany przez Levi, Warren i Smiles, J. Chem. Soc. 1933, 1492). Następnie do otrzymanego brązowego roztworu wlewa się 40 cm³ lodowatego kwasu octowego, uważając, aby temperatura nie podniosła się powyżej 10°C. Roztwór w kwasie octowym związku dwuazowego otrzymanego w ten sposób wprowadza się następnie mieszając w ciągu 20 minut do roztworu 14,4 g bromku miedziowego w 140 cm³ 40%-ego kwasu bromowodorowego, utrzymując temperaturę 60°C. Po oziębieniu odsącza się utworzony ziarnisty osad i przemycza go małą ilością wody.

Przez frakcjonowaną krystalizację osadu z 275 cm³ alkoholu otrzymuje się 2,5 g produktu o temperaturze topnienia 63 — 64°C, a następnie 8,3 g produktu o temperaturze topnienia 70 — 71°C. Zagęszczając alkoholowe ługi macierzyste otrzymuje się nadto 1 g produktu o temperaturze topnienia 70 — 71°C (siarczek 2-bromo-2'-nitro-4'-chlorodwufenylowy).

Przykład III. Umiarkowanie ciepły roztwór 8 g siarczku 2-bromo-2'-nitro-4'-chlorodwufenylowego w 100 cm³ alkoholu 95%-ego dodaje się w ciągu 20 minut do roztworu 23 g chlorku cynawego w 72 cm³ kwasu solnego o ciężarze właściwym 1,19 uprzednio ogrzanego do temperatury 70°C. Po zakończeniu dodawania utrzymuje się temperaturę 70°C nadal w ciągu 3½ godzin. Część alkoholu odpędza się pod próżnią na łaźni wodnej. Wykrystalizowany zespolony (zasadowy) związek produktu z chlorkiem cynawym, który alkalizuje się za pomocą

130 cm³ 30%-ego roztworu wodorotlenku sodowego, aż do wytrącenia produktu w postaci bezbarwnego oleju, który krzepnie.

Produkt wyciąga się dwukrotnie eterem biorąc po 125 cm³ i połączone wyciągi eterowe suszy nad siarczanem sodowym. Eter i pozostałe ślady alkoholu odpędza się pod próżnią. W ten sposób otrzymuje się 7,25 g siarczku 2-bromo-2'-amino-4'-chlorodwufenylowego, który po przekrystalizowaniu z 95%-ego alkoholu tworzy małe, białe, błyszczące graniastosłupy o temperaturze topnienia 81,5°C.

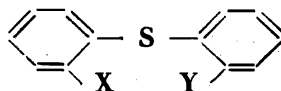
Przykład IV. Zawieszinę 6 g sproszkowanego żelaza w 10 cm³ wody dodaje się mieszając, w ciągu 20 minut, do wrzącego roztworu 8 g siarczku 2-bromo-2'-nitro-4'-chlorodwufenylowego w 100 cm³ kwasu octowego. Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 10 minut, sączy na gorąco i odbarwia za pomocą węgla drzewnego. Po oziębieniu mieszaninę rozcieńcza się 800 cm³ wody i oddziela wytrąconą aminopochodną, przemycwa i suszy pod próżnią. Waży ona 6,7 g (wydajność 93%) i topi się w temperaturze 80°C (blok Maquenne'a). Po przekrystalizowaniu z 95% alkoholu otrzymuje się błyszczące, białe kryształy, o temperaturze topnienia 81,5°C.

Przykład V. Zastępując w przykładzie II bromek miedziawy i kwas bromowodorowy przez równoważne ilości chlorku miedziawego i stężonego kwasu solnego otrzymuje się siarczek 2,4'-dwuchloro-2'-nitrodwufenylowy. Po przekrystalizowaniu z alkoholu otrzymuje się go w postaci małych, jasnożółtych igieł o temperaturze topnienia 81°C (blok Maquenne'a).

Przykład VI. Redukując produkt z przykładu V według sposobu z przykładu III otrzymuje się siarczek 2,4'-dwuchloro-2'-amino-dwufenylowy z wydajnością teoretyczną. Produkt po przekrystalizowaniu z 95% alkoholu otrzymuje się w postaci małych, białych blaszek o temperaturze topnienia 82°C (blok Maquenne'a). N obliczono — 5,18%, otrzymano — 5,15%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania siarczków dwufenylo-
wych, znamieny tym, że w celu otrzymania
związków o wzorze ogólnym



w którym X oznacza atom chlorowca, a Y — grupę nitrową lub aminową, przy czym oba pierścienie benzenowe mogą posiadać dalsze podstawniki, poddaje się reakcji, jeśli Y — ma stanowić grupę nitrową, o-chlorowcotiofenol z o-chlorowconitrobenzenem, w obecności środków wiążących kwas, albo w siarczku 2-amino-2'-nitrodwufenylowym w znany sposób przez dwuazowanie przemienia się grupę aminową na atom chlorowca, albo też, jeśli Y ma stanowić grupę aminową, w siarczku 2-chlorowco-2'-nitrodwufenylowym redukuje się w znany sposób grupę nitrową do grupy aminowej.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że o-chlorowcotiofenol poddaje się reakcji z 2,5-dwuchlorowconitrobenzenem.
3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamieny tym, że o-bromotiofenol poddaje się reakcji z 2,5-dwuchlorowconitrobenzenem.
4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że sól dwuazoniową otrzymaną przez dwuazowanie siarczku 2-amino-2'-nitrodwufenylo-
wego rozkłada się w środowisku kwaśnym w obecności jednej lub kilku substancji wydzielających jony chlorowca, np. kwasu chlorowcowodorowego i (lub) jego soli, oraz ewentualnie w obecności katalizatora takiego, jak miedź, brąz miedziowy lub haloidki miedziawe.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych