



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 31.XII.1963 (P 103 361)

Pierwszeństwo: 21.I.1963 Francja

Opublikowano: 10.V.1967

Kl. 12 o, 22

MKP C 07 c

161/04

CZYTELNIA

UKD

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych izotiocyjanianów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych izotiocyjanianów o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie pojedyncze lub rodnik alkilenowy prosty lub rozgałęziony o 1—6 atomach węgla, ewentualnie połączony z rdzeniem fenylovym za pośrednictwem atomu tlenu lub siarki albo ugrupowania sulfonylowego, -NHCO- lub -CONH-, A' (w pozycji orto lub para w stosunku do A) oznacza rodnik alkilenowy prosty lub rozgałęziony o 1—6 atomach węgla, ewentualnie związany z rdzeniem fenylovym za pośrednictwem atomu tlenu lub siarki albo ugrupowania sulfonylowego, -NHCO- lub -CONH-, a R oznacza atom wodoru albo chlorowca albo rodnik alkilowy, alkoksylowy albo alkilotio, zawierający 1—4 atomów węgla, hydroksylowy, nitrowy, cyjanowy lub trójlfluorometylowy.

Izotiocyjaniany o wzorze ogólnym 1 można otrzymać metodami opisanymi w literaturze dla wytwarzania izotiocyjanianów wychodząc z amin lub odpowiednich pochodnych chlorowcowych. A więc związki o wzorze 1 otrzymuje się przez działanie tlofosgenem CSCl_2 na dwuaminę o wzorze ogólnym 2, w którym A, A' i R mają znaczenie podane poprzednio, i podstawnik A' znajduje się w pozycji orto lub para w stosunku do podstawnika A. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obecności nadmiaru tlofosgenu i w temperaturze zbliżonej do temperatury otoczenia, korzystnie 0—30°. Korzystnie jest prowadzić reakcję w wo-

2

dzie, w obecności zasadowego środka zdolnego do neutralizowania tworzącego się w czasie reakcji kwasu solnego.

Związki o wzorze 1 można również otrzymać przez działanie dwusiarczkiem węgla i wodorotlenkiem metalu alkalicznego lub amoniakiem na dwuaminę o wzorze ogólnym 2, tak aby otrzymać odpowiedni dwutiokarbaminian o wzorze ogólnym 3, w którym A, A' i R mają znaczenie podane poprzednio i rodnik A' znajduje się w pozycji orto lub para w stosunku do rodnika A, a M oznacza atom metalu alkalicznego lub jon amonowy i następny rozkład tego dwutiokarbaminianu. Rozkład ten prowadzi się korzystnie za pomocą chloromrówczanu etylu w wodzie w temperaturze otoczenia lub przy lekkim ogrzewaniu.

Związki o wzorze 1 można także otrzymać przez działanie solą metaliczną kwasu tiocyjanowego na chlorowcowaną pochodną o wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a A, A' i R mają znaczenie wyżej podane. Reakcję prowadzi się korzystnie za pomocą tiocyjanianu potasowego lub amonowego w wodzie lub w obojętnym rozpuszczalniku organicznym. Korzystne jest przy tym ogrzewanie w celu uniknięcia powstawania odpowiedniego tiocyjanianu.

Nowe izotiocyjaniany o wzorze ogólnym 1 posiadają interesujące właściwości chemoterapeutyczne. Są one bardzo skutecznymi środkami przeciw robakom w przewodzie pokarmowym, zwięsz-

cza przeciw cestedom i środkami grzybobójczymi.

Przytoczone przykłady nie ograniczając wynalazku wyjaśniają bliżej jego istotę.

Przykład I. 25,5 g tiofosgenu dodaje się powoli mieszając do zawiesiny 11,45 g 4-aminometyloaniliny i 21,0 g węglanu wapniowego w 100 cm³ wody, utrzymując temperaturę w granicach 0–20°. Po zakończeniu dodawania reakcja przebiega nadal w temperaturze 25°C, przy czym kontynuuje się mieszanie w ciągu 16 godzin. Następnie dodaje się 200 cm³ chloroformu, wytrząsa, po czym odsąca substancje nierozpuszczalne. Warstwę organiczną dekantuje się, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza. Chloroform odpędza się przez destylację pod próżnią 25 mm Hg. Otrzymaną pozostałość (18,6 g) rozpuszcza się w 200 cm³ chlorku metylenu. Roztwór chromatografuje się w kolumnie o średnicy 4 cm zawierającej 180 g tlenku glinowego do chromatografii. Produkt zatrzymany w kolumnie eluuje się za pomocą 570 cm³ chlorku metylenu, a eluat następnie odparowuje do sucha pod próżnią 25 mm Hg. Po przekrystalizowaniu w 15 cm³ tlenku izopropylu otrzymuje się 7,6 g 1-izotiocyaniano-4-izotiocyanianometylo-benzenu, o temperaturze topnienia 64°.

4-aminometyloanilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się według N. Kornblum'a i D. C. Iffland'a, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2137 (1949).

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 37,0 g 1,4-bis(aminometylo)-benzenu i 70,9 g tiofosgenu otrzymuje się po przeprowadzonej chromatografii w kolumnie z tlenkiem glinowym i przekrystalizowaniu z cykloheksanu, 33,4 g 1,4-bis(izotiocyanianometylo)-benzenu, o temperaturze topnienia 64°.

1,4-bis(aminometylo)-benzen, stosowany jako produkt wyjściowy wytwarza się według A. J. Yu i R. D. Erans, J. Amer. Chem. Soc. 81, 5361 (1959).

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 26,7 g 4-(5-aminopentylloksy)-aniliny i 26,1 g tiofosgenu, otrzymuje się po przeprowadzonej chromatografii na tlenku glinowym i przekrystalizowaniu z cykloheksanu 13,0 g 1-(5-izotiocyanianopentylloksy)-4-izotiocyaniano-benzen, o temperaturze topnienia 57°.

4-(5-aminopentylloksy)-anilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się według J. N. Ashley, R. F. Collins, M. Daris i N. E. Sirette, J. Chem. Soc. p. 3880 (1959).

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 17,0 g 1,4-bis(2-aminometylo)-benzenu i 26,8 g tiofosgenu otrzymuje się po przeprowadzonej chromatografii na tlenku glinowym i przekrystalizowaniu z cykloheksanu, 14,0 g 1,4-bis(2-izotiocyanianoetylo)-benzenu, o temperaturze topnienia 99°.

1,4-bis(2-aminometylo)-benzen, stosowany jako produkt wyjściowy wytwarza się według P. Rugli i B. Prijs, Helv. Chim. Acta 28, 674 (1945).

Przykład V. 45,4 g tiofosgenu dodaje się do roztworu 27,5 g 2-(2-aminoetoksy)-aniliny w

450 cm³ 2,4 n HCl, po czym miesza w temperaturze 25° w ciągu 16 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się stosując w całości 400 cm³ chloroformu, po czym przemycia roztwór chloroformowy stosując 200 cm³ nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i następnie 150 cm³ wody. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym, przesącza i odpędza rozpuszczalnik przez destylację pod próżnią 25 mm Hg. Otrzymaną pozostałość oleistą (26 g) rozpuszcza się w 260 cm³ chlorku metylenu. Powstały roztwór chromatografuje się w kolumnie o średnicy 4,8 cm, zawierającej 400 g tlenku glinowego do chromatografii. Produkt zatrzymany w kolumnie eluuje się za pomocą 1750 cm³ chlorku metylenu, a eluat następnie odparowuje się do sucha pod próżnią 25 mm Hg. Po destylacji pod próżnią 0,2 mm Hg otrzymuje się 18 g 1-(2-izotiocyanianoetoksy)-2-izotiocyaniano-benzenu, o temperaturze topnienia 28–29° i o temperaturze wrzenia 145–155° 0,2 mm Hg.

2-(2-aminoetoksy)-anilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się według A. Weddige, J. Prakt. Chem. 24, 241 (1881).

Przykład VI. 23,5 g tiofosgenu dodaje się powoli mieszając do zawiesiny 21 g 1,4-bis(3-aminopropoksy)-benzenu i 20,5 g węglanu wapniowego w 280 cm³ wody, utrzymując temperaturę w granicach 5–10°. Po zakończeniu dodawania (okres 15 minut) reakcja przebiega nadal w trakcie mieszania w ciągu 16 godzin w temperaturze 25°. Następnie odsąca się substancję nierozpuszczalną i przemycia ją stosując w całości 400 cm³ wody, po czym rozwarza ją w 500 cm³ chlorku metylenu, miesza w ciągu 15 minut, odsąca część nierozpuszczalną, a roztwór organiczny suszy nad siarczanem sodowym. Przesącza się go i odpędza rozpuszczalnik przez destylację pod próżnią 25 mm Hg. Otrzymaną w ten sposób pozostałość (24 g) przekrystalizowuje się z 40 cm³ benzenu. Otrzymuje się 8,8 g 1,4-bis(3-izotiocyanianopropoksy)-benzenu, o temperaturze topnienia 110°.

1,4-bis(3-aminopropoksy)-benzen, stosowany jako produkt wyjściowy wytwarza się przez uwodornienie w metanolu w obecności niklu Raney'a w temperaturze 60° pod ciśnieniem 100 barów 1,4-bis(2-cyanoetoksy)-benzenu, otrzymanego według J. Colonge i A. Guyot, Bull. Soc. Chim. 1228 (1957).

Przykład VII. Do roztworu 19,9 4-(2-aminoetoksy)-aniliny w 260 cm³ normalnego kwasu solnego dodaje się roztwór 34,6 g tiofosgenu w 350 cm³ chlorku metylenu. Oziębia się od zewnątrz za pomocą kąpieli wodnej, po czym dodaje po kropli w ciągu 2 godzin 80 cm³ wodnego roztworu wodorotlenku sodowego (d=1,33), tak aby uzyskać wartość pH zbliżoną do 7. Następnie dekantuje się warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje się ponownie stosując w całości 250 cm³ chlorku metylenu. Warstwy organiczne łączy się i suszy nad siarczanem sodowym. Przesącza, odpędza rozpuszczalnik przez destylację w próżni 25 mm Hg i pozostałość przekrystalizowuje z 220 cm³ mieszaniny benzenu i cyklo-

heksanu (1:10). W ten sposób otrzymuje się 28,9 g 1-(2-izotiocyaniano - etoksy) - 4-izotiocyaniano-benzenu o temperaturze topnienia 80°.

4-(2-aminoetoksy)-anilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się przez redukcję za pomocą chlorku cynawego 4-(2-aminoetoksy)-nitrobenzenu, który z kolei otrzymuje się według Weddige, J. Prakt. Chem. 24, 241 (1881).

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie VII, lecz wychodząc z 25 g dwuchlorowodoru 1,4-bis(2-aminoetoksy)-benzenu i 24,5 g tiofosgeny otrzymuje się po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i cykloheksanu (1:2) 19 g 1,4-bis(2-izotiocyanianoetoksy)-benzenu, o temperaturze topnienia 120°.

1,4-bis(2-aminoetoksy)-benzen, stosowany jako produkt wyjściowy wytwarza się przez odftalimowanie za pomocą wodzianu hydrazyny 1,4-(2-ftalimidoetoksy)-benzenu, który z kolei otrzymuje się przez reakcję ftalimidu potasowego z 1,4-bis(2-bromoetoksy)-benzenu, wytworzonego według R. R. Renshaw i C. Y. Hopkins, J. Am. Chem. Soc. 55, 1524, (1933).

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie VII, lecz wychodząc z 10,9 g 4-(3-aminopropyl)-aniliny i 17,8 g tiofosgeny otrzymuje się po przekrystalizowaniu z mieszaniny cykloheksanu i eteru naftowego (2,5:1), 9,4 g 1-(3-izotiocyanopropyl)-4-izotiocyaniano-benzenu, o temperaturze topnienia 50—51°.

4-(3-aminopropyl)-anilinę, stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się według T. M. Patrick i coll., J. Am. Chem. Soc. 68, 1153 (1946).

Przykład X. Postępując jak w przykładzie VII, lecz wychodząc z 22,5 g 4-(3-aminopropoksy)-aniliny i 34,1 g tiofosgeny otrzymuje się po przekrystalizowaniu z cykloheksanu 19,8 g 1-(3-izotiocyanianopropoksy)-4-izotiocyaniano-benzenu o temperaturze 66°.

4-(3-aminopropoksy)-anilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się według M. Ishidate i coll., J. Pharm. Soc. Japan, 72, 88 (1952).

Przykład XI. Postępując jak w przykładzie VII, lecz wychodząc z 20 g 4-[tio-(2-aminoetylo)]-aniliny i 31,5 g tiofosgeny otrzymuje się po przeprowadzonej chromatografii na tlenku glinowym w mieszaninie benzenu i cykloheksanu (1:1) i następnej krystalizacji z cykloheksanu, 13,2 g 1-[tio-(2-izotiocyanianoetylo)]-4-izotiocyanianobenzenu, o temperaturze topnienia 38—39°.

4-[tio-(2-aminoetylo)]-anilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się przez uwodornienie w etanolu w obecności niklu Raney'a w temperaturze 20° pod ciśnieniem 20 barów 4-[tio-(2-aminoetylo)]-nitrobenzenu, który z kolei otrzymuje się przez reakcję etylenoiminy z 4-nitrotiofenolem.

Przykład XII. Postępując jak w przykładzie VI, lecz wychodząc z 31,6 g dwuchlorowodoru 4-[(2-aminoetylo)-karbamoil]-aniliny, 30,4 g tiofosgeny i 50,4 g węglanu wapniowego otrzymuje się po przekrystalizowaniu z benzenu 19,7 g 1-[(2-izotiocyanianoetylo)-karbamoil]-4-izotiocyaniano-benzenu, o temperaturze topnienia 127—128°.

4-[(2-aminoetylo)-karbamoil]-anilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się przez uwodornienie w metanolu w obecności niklu Raney'a w temperaturze 20° pod ciśnieniem 10 barów 4-[(2-aminoetylo)-karbamoil]-nitrobenzenu (temperatura topnienia 140—141°), który z kolei otrzymuje się przez kondensację chlorku 4-nitrobenzoilu z etylenodwuaminą.

Przykład XIII. Postępując jak w przykładzie VI, lecz wychodząc z 20 g 4-[(2-aminoetylo)-sulfonylo]-aniliny, 22,8 g tiofosgeny i 20 g węglanu wapniowego otrzymuje się po przeprowadzonej chromatografii na tlenku glinowym w benzenie i następnej krystalizacji z mieszaniny benzenu i heksanu (1:1), 11,4 g 1-[(2-izotiocyanianoetylo)-sulfonylo]-4-izotiocyanianobenzenu, o temperaturze topnienia 97—98°.

4-[(2-aminoetylo)-sulfonylo]-anilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się według A. A. Goldberg, J. Chem. Soc. 826 (1945).

Przykład XIV. Postępując jak w przykładzie VII, lecz wychodząc z 12,1 g 4-(4-aminobutoksy)-aniliny i 17 g tiofosgeny otrzymuje się po przekrystalizowaniu z heptanu 6,7 g 1-(4-izotiocyanianobutoksy)-4-izotiocyanianobenzenu, o temperaturze topnienia 37—38°.

4-(4-aminobutoksy)-anilinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się przez odftalimowanie za pomocą wodzianu hydrazyny 4-(4-ftalimidobutoksy)-aniliny, którą z kolei wytwarza się według J. N. Ashley i coll., J. Chem. Soc. 3880 (1959).

Przykład XV. Postępując jak w przykładzie VI, lecz wychodząc z 2,4 g dwuchlorowodoru 4-[(2-aminoacetylo)-amino]-aniliny, 4,2 g węglanu wapniowego i 2,5 g tiofosgeny otrzymuje się po przeprowadzonej chromatografii na tlenku glinowym w chlorku metylenu i następnej krystalizacji z octanu etylu 0,3 g 1-[(2-izotiocyanianoacetylo)-amino]-4-izotiocyanianobenzenu, o temperaturze topnienia 186°.

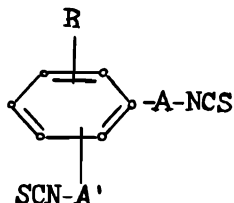
W celu wytworzenia 4-[(2-aminoacetylo)-amino]-aniliny stosowanej jako produkt wyjściowy działa się chlorkiem 2-ftalimidoacetylu na 4-nitroanilinę, uwodornia otrzymany produkt w dwumetyloformamidzie w obecności niklu Raney'a w temperaturze 20° pod ciśnieniem 10 barów do 4-[(2-ftalimidoacetylo)-amino]-aniliny, którą odftalimuje się za pomocą wodzianu hydrazyny.

Zastrzeżenie patentowe

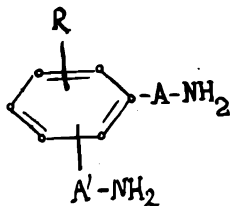
Sposób wytwarzania nowych izotiocyanianów o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza wiązanie pojedyncze albo rodnik alkilenowy prosty lub rozgałęziony o 1—6 atomach węgla i ewentualnie połączony z rdzeniem fenyłowym poprzez atom tlenu lub siarki albo ugrupowanie sulfonylowe, A' (w pozycji orto lub para w stosunku do A) oznacza rodnik alkilenowy prosty lub rozgałęziony o 1—6 atomach węgla i ewentualnie połączony z rdzeniem fenyłowym poprzez atom tlenu lub siarki albo ugrupowanie sulfonylowe,

a R oznacza atom wodoru lub chlorowca albo rodnik alkilowy, alkoksylowy lub alkilotio- o 1—4 atomach węgla, hydroksylowy, nitrowy, cyjanowy albo trójfluorometylowy, **znamienny tym**, że działa się dwuaminą o wzorze 2, w którym A, A' i R mają znaczenie wyżej podane na tiosfogen, albo na dwusiarczek węgla, przy czym re-

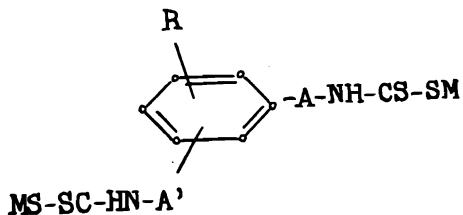
akcję prowadzi się wtedy w obecności amoniaku lub wodorotlenku alkalicznego, po czym rozkłada otrzymany dwutiokarbaminian, albo solą metaliczną kwasu tiocyjanowego działa się na chlorowcowaną pochodną o wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a pozostałe symbole mają znaczenie wyżej podane.



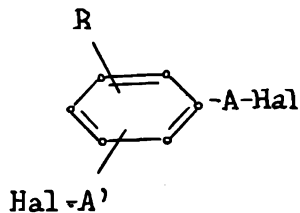
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4