(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 635 523**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **88 10982**

(51) Int Cl[5] : C 07 C 321/30, 319/14; C 07 D 279/20.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 18 août 1988.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 8 du 23 février 1990.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *RHONE-POULENC SANTE, Société anonyme.* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** Jean-Pierre Duchesne.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Rhône-Poulenc Interservices.

(54) Procédé de préparation de diarylsulfures.

(57) Procédé de préparation de diarylsulfures de formules générales :

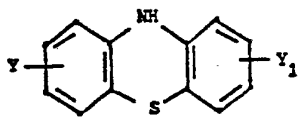
Ar — S — Ar

(Ar = radical aryle)

par action du soufre et du dioxyde de soufre sur un produit de formule :

Ar — H

Application à la préparation des phénothiazines de formule :



(Y et Y_1, identiques ou différents = hydrogène, halogène, méthyle, méthoxy).

FR 2 635 523 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de diarylsulfures de formule générale :

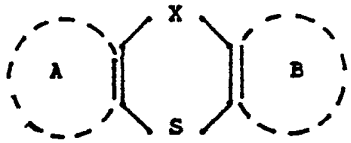
$$Ar - S - Ar \qquad (I)$$

dans laquelle Ar représente un radical aryle, par action du soufre et du dioxyde de soufre sur un composé aromatique de formule générale :

$$Ar - H \qquad (II)$$

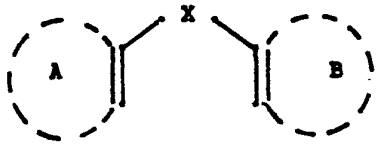
dans laquelle Ar est défini comme précédemment.

Plus particulièrement, la présente invention concerne la préparation d'hétérocycles condensés soufrés éventuellement substitués de formule générale :



(III)

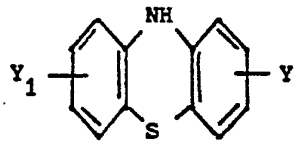
dans laquelle les cycles A et B, identiques ou différents représentent un cycle phényle ou un cycle hétérocyclique aromatique contenant 1 ou 2 atomes d'azote tel pyridyle ou pyrimidyle et X représente soit un radical alcoylène $(-CH_2-)_n$ dans lequel n est égal à 1 ou 2 et un ou plusieurs atomes d'hydrogène peuvent être substitués par un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, ou par un radical aryle, de préférence phényle, soit un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène, le soufre ou le phosphore, par action du soufre et du dioxyde de soufre (SO_2) sur un produit de formule générale :



(IV)

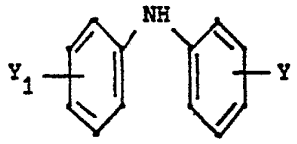
dans laquelle les cycles A et B et le symbole X sont définis comme précédemment.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne la préparation de phénothiazines de formule générale :



(V)

dans laquelle Y et Y_1, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical méthyle ou méthoxy, par action du soufre et du dioxyde de soufre sur une diphénylamine de formule générale :



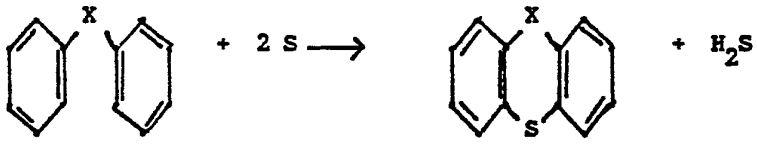
(VI)

dans laquelle Y et Y_1 sont définis comme précédemment.

Il est connu que le soufre réagit avec les composés aromatiques selon le schéma suivant :

$$2\ Ar - H + 2\ S \longrightarrow Ar - S - Ar + H_2S$$

ou



La réaction est catalysée généralement par des halogènes (brome, iode), les halogénures d'aluminium (chlorure, bromure, iodure), les halogénures ferriques (chlorure, bromure), le chlorure de zinc ou le chlorure d'antimoine comme cela a été décrit, par exemple, dans les brevets français FR 1 029 987 ou FR 1 058 936 ou dans les brevets américains US 2 415 363 ou US 2 433 658.

Selon les procédés connus, les sulfures aromatiques, et plus particulièrement les phénothiazines, peuvent être obtenus en faisant réagir deux moles de soufre par mole de diphénylamine en présence d'un catalyseur dont la quantité est généralement inférieure à 3% en poids. La réaction s'effectue à une température supérieure à 120°C. La cinétique de la réaction s'accroît avec l'élévation de la température et il peut être avantageux d'opérer à une température comprise entre 180 et 200°C, une température supérieure à 200°C conduisant à la formation de goudrons et de produits secondaires indésirables. Par ailleurs, la mise en oeuvre des procédés connus conduit à la formation d'une quantité stoechiométrique d'hydrogène sulfuré (H_2S).

Généralement, lors de la mise en oeuvre des procédés connus, la vitesse de réaction diminue considérablement lorsque le taux de transformation de la diphénylamine atteint 90%. Pour obtenir une réaction complète, il est alors nécessaire d'élever la température et d'éliminer l'hydrogène sulfuré au moyen, par exemple, d'un gaz inerte tel que l'azote, l'argon ou le gaz carbonique. Parfois le ralentissement de la vitesse de réaction peut être dû à une perte de catalyseur qui est entraîné dans les effluents. Ainsi, lorsque l'on utilise de l'iode, qui est le catalyseur généralement utilisé dans ce type de réaction, il se produit une perte sous forme d'acide iodhydrique. Il est donc nécessaire d'augmenter la quantité de catalyseur ou même d'ajouter le catalyseur en continu.

Cependant, le principal inconvénient des procédés connus réside dans la production d'hydrogène sulfuré. En dehors du fait que la formation de l'hydrogène sulfuré consomme la moitié du soufre mis en oeuvre, il est nécessaire de l'éliminer ce qui entraîne, pour des raisons d'hygiène industrielle et de protection de l'environnement, l'utilisation d'appareils industriels coûteux.

Il a été proposé de remplacer le soufre par des composés soufrés tels que le chlorure de soufre, le dichlorure de soufre, le thiosulfate de sodium, le sulfure d'antimoine ou d'arsenic, les polysulfures alcalins ou le chlorure de thionyle qui conduisent à une formation moins importante d'hydrogène sulfuré. Cependant, les rendements sont alors généralement médiocres et les produits obtenus nécessitent des purifications longues et difficiles.

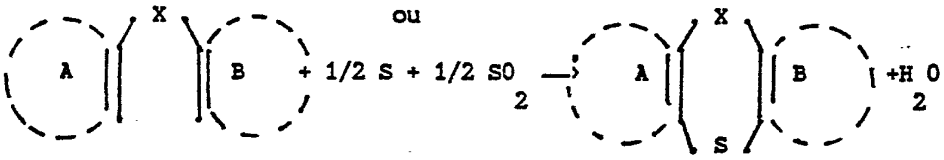
Le procédé selon la présente invention permet d'obtenir des sulfures aromatiques sans formation d'hydrogène sulfuré avec de très bons rendements et avec des vitesses de réaction élevées.

Le procédé selon l'invention consiste à traiter un composé aromatique de formule (II), (IV) ou (VI) dans laquelle les différents symboles sont définis comme précédemment, par un mélange de soufre et de dioxyde de soufre, le dioxyde de soufre étant utilisé en quantité suffisante pour transformer l'hydrogène sulfuré en soufre.

Le soufre ainsi régénéré participe à nouveau à la réaction jusqu'à sa disparition complète. La réaction peut être pratiquement quantitative sans que des traces d'hydrogène sulfuré puissent être décelées. Il en résulte que le procédé selon l'invention peut être schématisé par les équations suivantes :

$$2\,Ar-H + 1/2\,S + 1/2\,SO_2 \longrightarrow Ar-S-Ar + H_2O$$

ou



Il en résulte que, par la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, la totalité du soufre engagé sous forme S_8 ou de dioxyde de soufre est consommée et que le sous-produit de la réaction est l'eau dont l'élimination ne soulève pas de problèmes particuliers.

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, il est nécessaire d'utiliser une quantité stoechiométrique de soufre par rapport au dérivé aromatique mis en oeuvre. Par exemple, dans le cas de la synthèse de phénothiazines de formule générale (V), on utilise 0,5 mole de soufre par mole de diphénylamine de formule générale (VI) mise en oeuvre. En utilisant une quantité inférieure, la réaction est incomplète et en utilisant une quantité supérieure, il se forme des produits secondaires indésirables provenant de la réaction du soufre sur la phénothiazine obtenue.

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, il est nécessaire d'utiliser une quantité au moins stoechiométrique de dioxyde de soufre par rapport au dérivé aromatique mis en oeuvre. Par exemple, dans le cas de la synthèse de phénothiazines de formule générale (V), on utilise au moins 0,5 mole de dioxyde de soufre par mole de diphénylamine de formule générale (VI) mise en oeuvre. Généralement, un excès de 5 à 20% en mole de dioxyde de soufre permet d'augmenter la vitesse de réaction sans nuire à la sélectivité.

Le dioxyde de soufre peut être utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme gazeuse en opérant sous pression, soit en solution dans un solvant organique convenable. Cependant le procédé ne peut pas être mis en oeuvre en opérant dans le dioxyde de soufre liquide seul.

Comme catalyseurs peuvent être utilisés les halogénures d'aluminium (chlorure, bromure,iodure) les halogènures de gallium (chlorure, bromure), l'iodure de lithium, les iodures d'ammonium quaternaires, les iodures de sodium et de potassium en présence d'un acide fort tel que l'acide phosphorique, le brome, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, le trifluorure de bore et de préférence l'iode. Généralement, on utilise une quantité de catalyseur représentant de 0,04 à 50 % en mole par rapport au produit de départ utilisé, la quantité de catalyseur utilisé pouvant être fonction de sa sensibilité à l'eau libérée au cours de la réaction.

Généralement, en utilisant l'iode comme catalyseur, la vitesse de la réaction est liée directement à la quantité d'iode utilisée et, dans le cas de la préparation de composés cycliques substitués pouvant exister sous plusieurs formes isomériques, la sélectivité peut diminuer en fonction de l'augmentation de la quantité d'iode utilisée. Par ailleurs, la nature des substituants peut influer sur le déroulement de la réaction. Ainsi, les substituants électrodonneurs ont tendance à favoriser la réaction et, de ce fait, il peut être possible de mettre en oeuvre le procédé avec des quantités plus faibles de catalyseur.

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, la température est supérieure à 80°C et est généralement comprise entre 130 et 280°C. Dans le cas de la préparation des phénothiazines de formule générale (V), il est particulièrement important d'opérer à une température inférieure à 200°C afin d'éviter la formation de produits secondaires indésirables. Généralement, la température optimale de la réaction sera fonction de la nature du composé aromatique mis en oeuvre, de la nature et de la quantité de catalyseur utilisé et de la mise en oeuvre du procédé en présence ou non de solvant.

Dans le cas particulier de la cyclisation de diphénylamines de formule générale (VI) dont un des noyaux phényles est substitué en position -3, la mise en oeuvre du procédé conduit généralement à la phénothiazine substituée en position -2 (nomenclature de l'I.U.P.A.C.) losqu'on opère à basse température et à la phénothiazine substituée en position -4 lorsqu'on opère à température élevée. Selon la température de réaction il est possible d'obtenir un mélange des isomères en positions -2 et -4.

Généralement, le procédé est mis en oeuvre dans la masse des réactifs maintenus à l'état liquide à la température de réaction. Cependant, il peut être avantageux d'opérer dans un solvant convenable qui possède la propriété de dissoudre les composés aromatiques de départ, les réactifs et les produits de la réaction afin d'obtenir un milieu homogène. Généralement les solvants sont choisis parmi les solvants qui sont inertes chimiquement dans les conditions de mise en oeuvre du procédé. Les solvants qui conviennent particulièrement bien sont choisis parmi les hydrocarbures aliphatiques ou alicycliques saturés contenant 10 à 16 atomes de carbone tels que la décaline ou le bicyclohexyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou, de préférence, parmi les solvants aprotiques polaires non basiques tels que les dialkylsulfones contenant moins de 10 atomes de carbone ou le sulfolane (tétrahydrothiophène dioxyde-1,1).

Généralement, le procédé est mis en oeuvre dans un réacteur fermé sous pression autogène qui, selon les conditions de réaction, est inférieure à 5 bars en début de réaction.

En fonction de la nature et de la quantité des produits mis en oeuvre, de la température et de la nature du solvant, la durée de réaction peut être comprise entre 30 minutes et 5 heures.

Les produits de la réaction sont isolés par application des méthodes habituelles telles que précipitation et recristallisation dans un solvant convenable.

Les produits obtenus par la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, et en particulier les phénothiazines, sont particulièrement utiles pour préparer des produits thérapeutiquement actifs.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE 1

Dans un tube de 25 cm3, on introduit sous atmosphère d'azote, en solution dans 4 cm3 de sulfolane, 1,00 g de méthoxy-3 diphénylamine (5 mmoles), 0,08 g de soufre (2,5 mmoles), 0,2 g de dioxyde de soufre (3,12 mmoles) et 0,00254 g d'iode (0,001 mmole). Le tube est scellé puis chauffé pendant 2 heures à 165°C.

Le mélange réactionnel est dilué par 15 cm3 d'eau. Le produit qui précipite est séparé par filtration. On obtient ainsi un produit contenant 0,958 g (83%) de méthoxy-2 phénothiazine.

Dans les eaux-mères, on dose :

- 0,003 g de méthoxy-3 diphénylamine
- 0,050 g de méthoxy-4 phénothiazine.

Le taux de transformation de la méthoxy-3 diphénylamine est de 91%.

Le rendement chimique en méthoxy-2 phénothiazine est de 91%.

EXEMPLE 2

Dans un tube de 25 cm3, on introduit sous atmosphère d'azote, en solution dans 3 cm3 de solfolane, 1 g de diphénylamine (5,92 mmoles), 0,095 g de soufre (2,97 mmoles), 0,230 g de dioxyde de soufre (3,60 mmoles) et 0,004 g d'iode. Le tube est scellé puis chauffé pendant 5 heures à 180°C sous pression autogène.

Après refroidissement, le mélange est repris par du chlorure de méthylène. Par chromatographie liquide à haute performance (CLHP), on dose :

- 0,070 g de diphénylamine
- 1,09 g de phénothiazine.

Le taux de transformation de la diphénylamine est de 93%.

Le rendement en phénothiazine est de 99% par rapport à la diphénylamine transformée.

EXEMPLE 3

Dans un tube de 25 cm3, on introduit sous atmosphère d'azote, en solution dans 1 cm3 de sulfolane, 1,00 g de chloro-3 diphénylamine (4,99 mmoles), 0,080 g de soufre (2,50 mmoles), 0,190 g de dioxyde de soufre (2,97 mmoles) et 0,0125 g d'iode (0,049 mmoles). Le tube est scellé puis chauffé pendant 4 heures à 160°C sous pression autogène. Après refroidissement, le mélange est repris par du chlorure de méthylène.

Par chromatographie liquide à haute performance, on dose :

- 0,200 g de chloro-3 diphénylamine
- 0,579 g de chloro-2 phénothiazine
- 0,248 g de chloro-4 phénothiazine.

Le taux de transformation de la chloro-3 diphénylamine est de 80%.

Le rendement en chloro-2 phénothiazine est de 63% par rapport à la chloro-3 diphénylamine transformée.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un diarylsulfure de formule générale :

Ar - S - Ar

dans laquelle Ar représente un radical aryle, caractérisé en ce que, sur un composé aromatique de formule générale :

Ar - H

dans laquelle Ar est défini comme précédemment, on fait réagir 1/2 équivalent de soufre par mole de diarylsufure formé et au moins 1/2 mole de dioxyde de soufre par mole de diarylsulfure formé, en opérant à une température supérieure à 80°C, et isole le produit obtenu.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un catalyseur choisi parmi les halogènures d'aluminium ou de gallium, les iodures de lithium, de sodium, de potassium ou d'ammonium quaternaires, les acides bromhydrique et iodhydrique, le brome et l'iode.

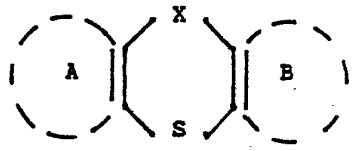
3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le catalyseur est l'iode.

4 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on opère dans un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques ou cycloaliphatiques saturés contenant 10 à 16 atomes de carbone et les solvants aprotiques polaires non basiques choisis parmi les dialkylsulfones contenant moins de 10 atomes de carbone ou le sulfolane.

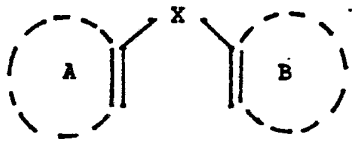
5 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre 130 et 280°C.

6 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3, 4 ou 5 caractérisé en ce que l'on opère sous pression autogène.

7 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 pour la préparation d'hétérocycles condensés soufrés éventuellement substitués de formule générale :

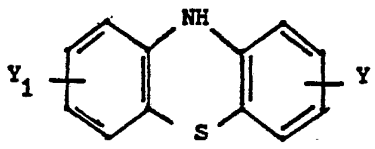


dans laquelle les cycles A et B, identiques ou différents représentent un cycle phényle ou un cycle hétérocyclique aromatique contenant 1 ou 2 atomes d'azote et X représente soit un radical alcoylène $(-CH_2-)_n$ dans lequel n est égal à 1 ou 2 et un ou plusieurs atomes d'hydrogène peuvent être substitués par un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical aryle, soit un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène, le soufre ou le phosphore, par action du soufre et du dioxyde de soufre sur un produit de formule générale :



dans laquelle les cycles A et B et le symbole X sont définis comme précédemment.

8 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 pour la préparation de phénothiazines de formule générale :



dans laquelle Y et Y_1, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical méthyle ou méthoxy.