

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52149

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.VII.1964 (P 105 250)

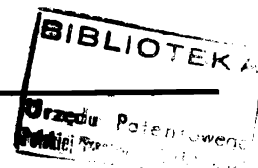
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.XII.1966

Kl. 12q, 14/04

MKP C 07 c 43/28

UKD



Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych eterów dwufenylowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych eterów dwufenylowych o wartościowych właściwościach biologicznych.

Podstawione chlorowcami etery o-hydroksydwufenylowe (o-fenoksyfenole), odpowiadające wzorowi ogólnemu 1, w którym X i Y niezależnie od siebie oznaczają chlor lub brom, a Z oznacza wodór, chlor lub brom były dotychczas nieznane. Jak stwierdzono, związki te posiadają właściwości przeciwbakteryjne o znacznej intensywności i w dużym zakresie, przy stosunkowo niskiej toksyczności.

Wskutek tych właściwości jak również ich trwałości, daleko posuniętej bezbarwności i nie wywołania podrażnienia skóry i śluzowych błon można je stosować jako środki przeciwbakteryjne w najrozmaitszych dziedzinach np. jako środki ochronne materiałów organicznych i obiektów przeciw mikroorganizmom, zwłaszcza przeciw bakteriom, następnie jako dezynfekujące dodatki do mydła i środków piorących, do maści i innych środków do pielęgnowania skóry. Szczególnie jest wartościowe zastosowanie tych związków, jako substancji czynnych w schorzeniach skórnych, układu jelitowego i dróg moczowych organizmów ciepłokrwistych, wynikające zwłaszcza ze znacznej aktywności tych związków przeciw niżej wymienionym grzybom i bakteriom chorobotwórczym jak i stosunkowo niskiej toksyczności.

2

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują działanie hamujące rozwój, na przykład wobec następujących gramdodatnich i gramujemnych bakterii i chorobotwórczych grzybów. *Staphylococcus aureus* Smith, *staphylococcus lactis*, *bacillus pumilus*, *bacillus subtilis*, *corynebacterium diphteriae*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium welchii*, *Clostridium tetani*, *klebsiella pneumoniae*, *alcaligenes faecalis*, *salmonella pullorum*, *salmonella typhi*, *salmonella paratyphi*. A i B, *salmonella typhi* murium, *salmonella enteritidis*, *shigella dysenteriae*, *shigella flexneri*, *brucella abortus*, *proteus mirabilis*, *achromobacter Spec.*, *serratia marcescens*, *pasteurella pseudo tuberculosis*; *trichophyton metagrophytes*, *trichophyton rubrum*, *trichophyton tonsurans* var. *sabourandi*, *trichophyton schonleini*, *trichophyton quinckeana*, *microsporon canis*, *microsporum gypseum*, *blastomyces dermatidis*, *sporotrichum schenckii*, *epidermophyton floccosum*.

Związki o wzorze ogólnym 1 można np. stosować jako substancje czynne w środkach do dezynfekcji rąk, w środkach do pielęgnowania skóry, w maściach do gojenia ran, w maściach do oczu i w innych środkach do stosowania zewnętrznego oraz również jako substancję czynną w środkach do stosowania wewnętrznego. Z tych ostatnich można wymienić na przykład tabletki do ssania, dezynfekujące jamę ustną i gardło, jak i tabletki oraz drażetki do dezynfekcji jelit oraz dróg moczowych.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się w następujący sposób. Podstawiony eter o-aminodwufenyłowy o wzorze ogólnym 2, w którym X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie przeprowadza się w sól dwuazoniową, korzystnie w siarczan i ogrzewa otrzymaną sól do wrzenia z wodą lub kwasem zawierającym wodę, zwłaszcza z kwasem siarkowym.

Dwuazowanie i ogrzewanie do wrzenia prowadzi się w znany sposób. Sól dwuazoniową w postaci siarczanu otrzymuje się, na przykład za pomocą kwasu nitrozylo-siarkowego lub azotynu sodowego w kwasie siarkowym, a ogrzewanie do wrzenia prowadzi się w 50—80%—wym kwasie siarkowym w temperaturze wrzenia w obecności wysokowrzącego obojętnego organicznego rozpuszczalnika, takiego np. jak o-dwuchlorobenzen, do którego przechodzi produkt reakcji.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, polega na tym, że eter o-alkoksydwufenyłowy odpowiadający wzorowi ogólnemu 3, w którym R oznacza niższą resztę alkilową, zwłaszcza resztę metylową, a X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie odalkilowuje się. Odalkilowywanie można prowadzić według znanych metod rozkładania eterów aryloalkilowych np. przez traktowanie chlorkiem glinu w obojętnym rozpuszczalniku np. w benzenie, w temperaturze wrzenia, lub przez ogrzewanie ze stężonym wodnym roztworem kwasu bromowodorowego lub z bromowodorem w kwasie octowym lub w mieszaninie kwasu bromowodorowego i kwasu octowego.

Według jeszcze innego sposobu otrzymuje się związki o wzorze 1, przez przeprowadzanie związku o wzorze ogólnym 4, w którym X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie w znany sposób w sól dwuazoniową, którą przeprowadza się w odpowiedni związek zawierający wodór zamiast pierwotnej grupy aminowej. Przekształcenie to można osiągnąć za pomocą znanych środków, np. przez ogrzewanie do wrzenia w niższym alkanolu, zwłaszcza w etanolu lub w rozcieńczonym niższym kwasie fosforowym.

Wreszcie związki o wzorze ogólnym 1 można otrzymywać przez przeprowadzanie związku o wzorze ogólnym 5, w którym jeden albo dwa z symboli X', Y' i Z' oznacza grupę aminową, a pozostały lub pozostałe symbole mają znaczenie wyżej podane dla X, Y ewentualnie Z, w sól dwuazoniową i tę ostatnią przekształca w odpowiedni związek z chlorem lub bromem, które zastępują pierwotne grupy aminowe X', Y' ewentualnie Z'.

Przekształcenie to osiąga się znanymi metodami za pomocą reakcji Sandmeyer'a lub Gattermann'a przez traktowanie soli dwuazoniowej, zwłaszcza chlorków lub bromków w wodnym środowisku chlorkiem miedzi ewentualnie bromkiem miedzi lub odpowiednim kwasem chlorowcowodorowym w obecności sproszkowanej miedzi.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się jak znany eter 2-amino-4,4'-dwuchlorodwufenyłowy np. z odpowiednich podstawionych chlorowcem eterów 2-nitrodwufenyłowych przez redukcję np. za pomocą chlorku cynku i kwasu solnego, pyłu cynkowego i kwasu octowego, żela-

za i kwasu solnego lub przez katalityczne uwodornienie. Potrzebne podstawione etery 2-nitrodwufenyłowe są częściowo znane i łatwo się je wytwarza przez reakcję 2,5-dwuchlorowco-1-nitrobenzenu z solami metali alkalicznych 4-chlorowco- lub 2,4-dwuchlorowcofenoli.

Podstawione chlorowcami etery o-alkoksydwufenyłowe, o wzorze ogólnym 3 otrzymuje się na przykład, gdy wprowadza się w reakcję najpierw sole metali alkalicznych 2-alkoksy-4-chlorowcofenoli, zwłaszcza 4-chloro- lub 4-bromogwajakolu z 4-chlorowco-1-nitrobenzenem, 3,4-dwuchlorowco-1-nitrobenzenem, 2,5-dwuchlorowco-1-nitrobenzenem lub z 2,3,5-trójdychlorowco-1-nitrobenzenem. Otrzymuje się wówczas eter 2-alkoksy-4-chlorowco-4'-nitrodwufenyłowy, eter 2-alkoksy-4,2'-dwuchlorowco-4-nitrodwufenyłowy, eter 2-alkoksy-4,4'-dwuchlorowco-2'-nitrodwufenyłowy ewentualnie eter 2-alkoksy-2,4,4'-trójdychlorowco-6'-nitrodwufenyłowy.

Etery te następnie przeprowadza się w znany sposób np. przez katalityczne uwodornienie lub redukcję chlorkiem cynku i kwasem solnym, pyłem cynkowym i kwasem octowym lub żelazem i kwasem solnym w odpowiednie związki aminowe. Związki aminowe posiadające grupę aminową w pozycji 4' i ewentualnie takie, które posiadają grupę aminową w pozycji 2' przekształca się przez zastąpienie grupy aminowej chlorem lub bromem w odpowiednie chlorki lub bromki dwuazoniowe, i te dalej traktuje się chlorkiem miedzi ewentualnie bromkiem miedzi zgodnie z reakcją Sandmeyer'a.

Z drugiej strony związki aminowe posiadające grupę aminową w pozycji 6', a ewentualnie również związki, które posiadają grupę aminową w pozycji 2', to znaczy związki, które w pozycji 4' już posiadają atom chlorowca przeprowadza się w odpowiednie sole dwuazoniowe, zwłaszcza w siarczany, które ogrzewa się z etanolem, przy czym na miejsce grupy dwuazoniowej wchodzi atom wodoru.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 3 i 5 występujące w poprzednio opisanych sposobach wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, otrzymuje się np. gdy eter 2-alkoksydwufenyłowy, występujący w wyżej omówionym ciągu reakcji jako produkt pośredni, podstawiony chlorowcem i grupę nitrową analogicznie do wyżej omówionego sposobu odalkilowuje się, po czym redukuje do odpowiedniego związku aminowego z wolną grupą hydroksylową.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 4 z dwoma grupami aminowymi można w analogiczny sposób otrzymywać np. przez reakcję soli sodowej 4-nitrogwajakolu z 4-chlorowco-1-nitrobenzenem, 3,4-dwuchlorowco-1-nitrobenzenem lub 2,5-dwuchlorowco-1-nitrobenzenem, ewentualnie przez reakcję soli sodowej 4-chloro- lub 4-bromogwajakolu z 4-chlorowco-1,3-dwunitrobenzenem, odalkilowanie otrzymanego eteru 2-metoksy-4,4'-dwunitrodwufenyłowego, eteru 2-metoksy-2'-chlorowco-4,4'-dwunitrodwufenyłowego eteru 2-metoksy-4'-chlorowco-2,4'-dwunitrodwufenyłowego ewentualnie eteru 2-metoksy-4-chlorowco-2',4'-dwunitrodwufenyłowego i uwodornienie lub redukcję.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek bliżej. Temperatuty podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 200 g kwasu nitrozylosiarkowego 100%-owego rozpuszcza się w 1560 g stężonego kwasu siarkowego i zadaje 381 g eteru 2-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylowego podczas energicznego mieszania, w temperaturze 40—45° w ciągu około 2 godzin. Mieszaninę miesza się jeszcze 3 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie wprowadza się przy oziębianiu za pomocą wody z lodem 450 ml wody, przy czym temperatura podnosi się do 70°. Po dodaniu 800 ml o-dwuchlorobenzeny ogrzewa się mieszaninę reakcyjną na łaźni olejowej do temperatury 200° tak długo (końcowa temperatura wewnętrzna 165°) aż do czasu, gdy nie stwierdza się już obecności związku dwuazowego. Następnie oddziela się jeszcze gorącą warstwę górną, zadaje 1000 ml wody i 125 ml 30%-wym ługiem sodowym i o-dwuchlorobenzen oddestylowuje z parą wodną.

Wodna pozostałość pochodząca z destylacji z parą wodną zawiera rozpuszczony w postaci soli sodowej eter 2-hydroksy-4,4'-dwuchloro-dwufenylowy i równocześnie powstający jako produkt uboczny 3,6-dwuchlorodwubenzofuran w postaci osadu. Osad ten po oziębieniu odsącza się i przemycza, połączone przesącze wlewa się do 150 ml stężonego kwasu solnego i utworzony osad po zestaleniu odsącza, przemycza do odczynu obojętnego i suszy. Otrzymany surowy eter 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenylowy w celu oczyszczenia destyluje się w próżni i destylat przekształca się z eteru naftowego. Temperatura wrzenia 201—206° przy 12—13 mm Hg, temperatura topnienia 78—79° (białe kryształy).

Jeżeli będzie się do reakcji stosować zamiast 381 g eteru 2-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylowego stechiometryczne ilości eteru 2-amino-4,2',4'-trójchlorodwufenylowego, eteru 2-amino-4-chloro-4'-bromodwufenylowego, eteru 2-amino-4-bromo-4'-chlorodwufenylowego, eteru 2-amino-4,4'-dwubromodwufenylowego lub eteru 2-amino-4,2',4'-trójbromodwufenylowego i prowadzić proces jak w przykładzie I, to otrzyma się wówczas następujące podstawione etery dwufenylowe: eter 2-hydroksy-4,2',4'-trójchlorodwufenylowy o temperaturze topnienia 60—61°, eter 2-hydroksy-4-chloro-4'-bromodwufenylowy, o temperaturze topnienia 79—80°, eter 2-hydroksy-4-bromo-4'-chlorodwufenylowy, o temperaturze wrzenia 214—215° przy 13 mm Hg; eter 2-hydroksy-4,4'-dwubromo-dwufenylowy, o temperaturze topnienia 53—54° ewentualnie eter 2-hydroksy-4,2',4'-trójbromodwufenylowy, o temperaturze wrzenia 170—173° przy 0,06 mm Hg.

Przykład II. a) Do stopu z 317 g 2-metoksy-4-chlorofenolu (4-chlorogwajakolu) i 384 g 2,5-dwuchloro-1-nitrobenzeny wkrapla się podczas energicznego mieszania, w temperaturze 115—120° w ciągu około 4 godzin 223 g 50,3% ługu potasowego. Za pomocą chłodnicy destylacyjnej oddestylowuje się wodę i małą ilość substancji organicznych. Następnie utrzymuje się temperaturę 145—150° w ciągu 12 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny z 3000 ml wody i 140 ml

30% ługu sodowego. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy przemycza do odczynu obojętnego i odparowuje, pod koniec odparowywania prowadzi się w próżni. Pozostały w postaci oleju eter 2-metoksy-2-nitro-4,4'-dwuchlorodwufenylowy przerabia się w postaci surowego produktu dalej.

b) 400 g sproszkowanego żelaza ogrzewa się z 1000 ml wody i 20 ml 80% kwasu octowego podczas energicznego mieszania w ciągu 15 minut do wrzenia. Następnie wprowadza się za pomocą ogrzewanego wkraplacza surowy eter 2-metoksy-2-nitro, -4,4'-dwuchlorodwufenylowy w ciągu około 2 godzin i zakończy redukcję przez 12-godzinne ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Masę alkalizuje się za pomocą węglanu sodowego wobec fenoloftaleiny i po dodaniu 1000 ml chlorobenzenu jeszcze raz ogrzewa do wrzenia. Gorącą mieszaninę filtruje się przez węgiel zwierzęcy w celu usunięcia żelaza w postaci szlamu, przesącz nastawia się na odczyn kwaśny wobec kongo i oddestylowuje chlorobenzen z parą wodną. Pozostałość zobojętnia się ługiem sodowym i eter 2-metoksy-2-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylowy po zestaleniu oddestylowuje, rozciera z wodą, znowu sącza, przemycza do odczynu obojętnego przesącza i suszy. Ten surowy produkt topniejący w temperaturze 73—76° stosuje się w następnym stadium reakcji bez dalszego oczyszczania.

c) 426 g drobno zmielonego eteru 2-metoksy-2'-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylowego wprowadza się do mieszaniny z 1500 ml 48% kwasu bromowodorowego i 500 ml kwasu octowego i w ciągu 48 godzin ogrzewa do wrzenia. Mieszaninę reakcyjną po oziębieniu zobojętnia się ługiem sodowym aż do zabarwienia fioletowego papierka kongo i nastawia na odczyn obojętny wobec kongo za pomocą octanu sodowego. Następnie mieszaninę reakcyjną sącza się, pozostałość na filtrze przemycza do odczynu obojętnego i po dodaniu 250 ml 30% ługu sodowego rozpuszcza w 2000 ml wody, roztwór sącza się i produkt reakcji wytrąca przez dodawanie kwasu solnego do zabarwienia fioletowego papierka kongo, następnie sącza, przemycza do odczynu obojętnego i suszy. Po przekształceniu z ligrainy z dodatkiem węgla zwierzęcego otrzymany eter 2-hydroksy-2'-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylowy topnieje w temperaturze 126—128°.

d) Do mieszaniny 65 ml stężonego kwasu solnego i 175 ml wody wprowadza się podczas energicznego mieszania 67,5 ml drobno zmielonego eteru 2-hydroksy-2'-amino-4,4'-dwuchlorodwufenylowego. W temperaturze 0—5° wprowadza się 55 g 33% roztworu azotynu sodowego pod poziom cieczy i utworzoną zawiesinę związku dwuazowego miesza w ciągu dalszych 15 godzin z 2500 ml alkoholu etylowego i 7 g sproszkowanej miedzi. Gdy nie można już stwierdzić obecności związku dwuazowego, mieszaninę sącza się. Z przesącza oddestylowuje się alkohol, pozostałość ekstrahuje eterem, wodną fazę oddziela, fazę eterową przemycza do odczynu obojętnego i odparowuje. Pozostałość stanowi surowy produkt, który destyluje się w próżni, wytwarzanej za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Przychodzący w temperaturze 197—204° przy 12 mm

Hg destylat po oziębieniu zestala się po czym przekryształizowuje z eteru naftowego. Otrzymany eter 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenyłowu topnieje w temperaturze 78—79°.

Przykład III. a) W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w mieszkadło i chłodnicę destylacyjną stapia się 476 g 4-chloro-2-metoksyfenolu (4-chlorogwajakol) i 578 części 3,4-dwuchloro-1-nitrobenzenu w 400 ml eteru dwu metylowego glikolu dwuetylenowego i w temperaturze około 120° wkrapla 342 g 49,6% ługu potasowego w ciągu około 4 godzin. Następnie utrzymuje się temperaturę wewnętrzną 140—150° w ciągu 1,2 godzin, przy czym woda i niewielkie ilości organicznych substancji oddestylowują się, nawet częściowo już podczas wkrapiania ługu potasowego. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny wody i ługu sodowego, odsącza wytrącony osad, suszy i przekryształizowuje z benzenu. Otrzymany eter 2-metoksy-4,2'-dwuchloro-4'-nitrodwufenyłowu topnieje w temperaturze 159—161°.

b) 623 g eteru 2-metoksy-4,2'-dwuchloro-4'-nitrodwufenyłowego rozpuszcza się w 400 ml dioksanu w obecności 250 g niklu Raney'a w temperaturze pokojowej i uwodarnia katalitycznie pod ciśnieniem normalnym. Po pobraniu wyliczonej ilości wodoru odsącza się mikiel Raney'a i eter 2-metoksy-4,2'-dwuchloro-4'-aminodwufenyłowu wytrąca się za pomocą wody, odsącza, przemycwa i suszy, temperatura topnienia 100—102°.

c) Do mieszaniny 254 ml stężonego kwasu solnego i 1600 ml wody wprowadza się podczas energicznego mieszania w temperaturze pokojowej 204 g drobno zmielonego eteru 2-metoksy-4,2'-dwuchloro-4'-aminodwufenyłowego. Utworzoną zawiesinę oziębia się do temperatury 0—5° i w tej temperaturze wprowadza 225 g 33% roztworu azotynu sodowego pod poziom cieczy i mieszaninę jeszcze miesza dalej w ciągu 12 godzin w temperaturze 0—5°. Do roztworu 400 g krystalicznego siarczynu miedzi i 106 g chlorku sodowego w 1280 ml wody wprowadza się w temperaturze 80° roztwór 86 g kwaśnego siarczynu sodowego i 60 g wodorotlenku sodowego w 640 ml wody. Utworzony chlorek miedzi osiada, znajdującą się nad nim wodę odlewa się i oczyszcza osad przez trzykrotne dekantowanie wodą.

Pozostałość rozpuszcza się w 640 ml stężonego kwasu solnego, ogrzewa do temperatury 65—70° i wprowadza zawiesinę związku dwuazowego utworzoną w wyżej opisany sposób. Po oziębieniu odlewa się warstwę wodną, a organiczną fazę w postaci żywicy, ekstrahuje się eterem. Roztwór eterowy wytrząsa się z rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, przemycwa do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymany eter 2-metoksy-4,2',4'-trójchlorodwufenyłowu wrze w temperaturze 210—217°.

Zamiast eteru 2-metoksy-4,2'-dwuchloro-4'-aminodwufenyłowego dwuazuje się wytworzony w sposób opisany w przykładzie II pod a) i b) 2-metoksy-4,4'-dwuchloro-2'-aminodwufenyłowu w taki sam sposób i miesza powstającą zawiesinę związku dwuazowego z 10000 ml wrzącego alkoholu etylowego i 28 g sproszkowanej miedzi, aż do momentu,

w którym nie można już stwierdzić obecności związku dwuazowego (około 10 minut). Po przesączeniu i usunięciu nadmiaru alkoholu otrzymuje się eter 2-metoksy-4,4'-dwuchlorodwufenyłowu o temperaturze wrzenia 197—203° przy 12 mm Hg.

d) Do roztworu 187,5 g eteru 2-metoksy-4,2',4'-trójchlorodwufenyłowego w 800 ml benzenu dodaje się 243 g chlorku glinowego i mieszaninę reakcyjną podczas mieszania ogrzewa do wrzenia w ciągu 30 minut. Po oziębieniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do kwasu solnego z lodem, oddziela warstwę benzenową i wytrząsa z wodą i ługiem sodowym. Oddziela się warstwę alkaliczną, uwalnia od resztek benzenu przez przedmuchiwanie parą wodną, sączy i zakwasza kwasem solnym. Wytrącony eter 2-hydroksy-4,2',4'-trójchlorodwufenyłowu jest początkowo mazisty, ale po pewnym czasie zestala się. Wówczas, odsącza się go, przemycwa i suszy. Po przekryształizowaniu w eterze naftowym topnieje w temperaturze 60—61°.

W analogiczny sposób otrzymuje się eter 2-hydroksy-4,4'-dwuchlorodwufenyłowu o temperaturze topnienia 73—79° (porównaj przykład I) z wymienionego na końcu pod c) związku metoksyowego.

e) Jeżeli stosuje się w sposobie opisanym pod a) zamiast 4-chloro-2-metoksyfenolu 4-bromo-2-metoksyfenol i postępuje zasadniczo, tak jak podano pod a) i d), to otrzymuje się jako produkt końcowy eter 2-hydroksy-4-bromo-2',4'-dwuchlorodwufenyłowu, który wrze w temperaturze 223—229° pod ciśnieniem 12 mm Hg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych eterów dwufenyłowych o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y niezależnie od siebie oznaczają chlor lub brom, a Z oznacza wodór, chlor lub brom, **znamienny tym**, że podstawiony eter o-aminodwufenyłowu, o wzorze ogólnym 2, w którym X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, w znany sposób przeprowadza w sól dwuazoniową, zwłaszcza za pomocą azotynu sodowego i kwasu nieorganicznego, a następnie ogrzewa do wrzenia w 50—80%-owym kwasie siarkowym w obecności wyżej wrzącego, obojętnego rozpuszczalnika organicznego, w którym rozpuszcza się sól dwuazoniowa, przy czym ogrzewanie prowadzi się aż do zaprzestania wydzielania się azotu, po czym z mieszaniny reakcyjnej produkt reakcji wyodrębnia się w postaci osadu, który następnie oczyszcza się w znany sposób.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że eter o-alkoksydwufenyłowu o ogólnym wzorze 3, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, a X, Y i Z mają znaczenie podane w 1 zastrz. odalkilowuje według jednej ze znanych metod rozkładania eterów aryloalkilowych, jak działanie chlorkiem glinowym w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze jego wrzenia lub przez ogrzewanie z bromowodorem w kwasie octowym, po czym mieszaninę reakcyjną zobojętnia się i wytrącony osad odsącza i oczyszcza w znany sposób.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna**
tym, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym
X, Y i Z mają znaczenie podane w 1 zastrz.
w znany sposób za pomocą azotynu sodowego
i kwasu mineralnego przeprowadza się w sól
dwuazoniową, a tę ostatnią przez ogrzewanie do
wrzenia w niższym alkoholu lub w rozcieńczo-
nym kwasie podfosforowym przekształca się
w związek posiadający wodór, w miejsce pier-
wotnej grupy aminowej, który z mieszaniny re-
akcyjnej wyodrębnia się w znany sposób.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna**
tym, że związek o ogólnym wzorze 5, w którym

jeden z symboli X', Y' i Z' oznacza grupę ami-
nową, a pozostałe mają znaczenie podane w 1
zastrz. dla symboli X, Y i Z, w znany sposób
za pomocą azotynu sodowego i kwasu mineral-
nego przeprowadza się w sól dwuazoniową,
a następnie tę ostatnią przez ogrzewanie do
wrzenia z kwasem solnym lub bromowodorem
w obecności sproszkowanej miedzi lub wodnym
środowisku z chlorkiem miedziowym i chlor-
kiem miedziowym względnie bromkiem mie-
dziowym i bromkiem miedziowym, przekształ-
ca się w związek zawierający chlor lub brom, po
czym produkt reakcji wyodrębnia się w znany
sposób.

