



Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 29.IX.1965 (P 111 030)

Pierwszeństwo: 01.X.1964 dla zastrz. 2—4  
21.X.1964 dla zastrz. 5—8  
23.XII.1964 dla zastrz. 9—10  
01.IV.1965 dla zastrz. 11—12  
18.VIII.1965 dla zastrz. 13—25  
Szwajcaria

Opublikowano: 20.II.1969

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d 93/12

UKD

Właściciel patentu: Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)

### Sposób wytwarzania 4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyn

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyn o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub grupę alkoksylową, grupę alkilową, grupę alkilosulfonową, lub alkilosulfonilową o 1—4 atomach węgla, alifatyczną grupę acylową o 2—4 atomach węgla, grupę trójfluorometylową lub cyjanową, a  $R_2$  oznacza atom wodoru, alifatyczną resztę acylową o 1—4 atomach węgla lub grupę benzoilową.

Według wynalazku związek o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się w zawiesinie węglanu sodu lub potasu albo kwaśnego węglanu sodu lub potasu w dwumetyloformamidzie w temperaturze 60—155°, lub też ogrzewa do wrzenia w acetonie z dodatkami wodorotlenku sodu lub potasu i otrzymany związek o wzorze 1, w którym  $R_2$  oznacza atom wodoru, ewentualnie acyluje się w znany sposób. Czas reakcji zależy od temperatury reakcji i korzystnie wynosi 10 minut do 2,5 godziny.

Reakcję korzystnie prowadzi się w obecności brązu miedziowego. Podczas powyższej reakcji równocześnie z wewnątrzcząsteczkowym zamknięciem pierścienia zachodzi przekształcenie, które dotychczas w literaturze zostało opisane jedynie przy eterach dwufenylowych i przy siarcz-  
kach dwufenylowych i zostało określone jako przekształcenie Smiles'a.

2

Nie można było przewidzieć, że to przegrupowanie Smiles'a można będzie zastosować także do siarczków 3-tienylofenylu z powodu różnicy zdolności do reakcji między położeniem alfa i beta w pierścieniu tiofenu oraz z powodu podwyższonej wrażliwości pochodnych tiofenu w porównaniu z pochodnymi benzenu na stosowane w tej reakcji temperatury.

Sposób według wynalazku korzystnie prowadzi się tak że związek o ogólnym wzorze 2 ogrzewa się do temperatury około 120—150° w dwumetyloformamidzie z drobno sproszkowanym węglanem potasu i z brązem miedziowym w ciągu 1/4—1 godzin. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_2$  oznacza atom wodoru, wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób, a następnie ewentualnie acyluje za pomocą kwasów, lub reaktywnych pochodnych kwasowych, na przykład za pomocą kwasu mrówkowego, bezwodników lub chlorków kwasowych.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o ogólnym wzorze 2 wytwarza się przez kondensację związku o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, korzystnie w postaci soli metali alkalicznych ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_2$  oznacza

atom wodoru, ewentualnie acyluje się w znany sposób.

W przypadku gdy nie dysponuje się związkiem o ogólnym wzorze 3, wytwarza się go w następujący sposób:

Związek o ogólnym wzorze 6, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, otrzymany działaniem siarczków metali alkalicznych i sproszkowaną siarką na związek o ogólnym wzorze 5, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, przeprowadza się w znany sposób drogą redukcji w związek o ogólnym wzorze 7, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie. Przez rozszczepienie mostka siarkowego w tym związku za pomocą mocnych zasad metali alkalicznych w roztworze alkoholowym uzyskuje się sól metalu alkalicznego związku o ogólnym wzorze 3, z której w znany sposób wytwarza się wolne tiofenole.

Związek o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza atom bromu związany w położeniu 5, a  $R_2$  oznacza alifatyczny rodnik acylowy o 1—4 atomach węgla lub grupę benzoilową, wytwarza się także przez bromowanie związku o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, a  $R_2$  oznacza alifatyczną grupę acylową o 1—4 atomach węgla lub grupę benzoilową, w znany sposób na przykład za pomocą wolnego bromu.

Pochodne tieno-benzotiazyny o ogólnym wzorze 1 są w temperaturze pokojowej związkami krystalicznymi. Można je stosować jako przyspieszacze procesów wulkanizacji, jako antyutleniacze oraz jako środki przeciw pasożytom. Poza tym stanowią one cenne produkty pośrednie do syntez silnie działających środków farmaceutycznych. Nowe związki stosować można bezpośrednio jako leki lub w postaciach gotowego leku odpowiednich do podawania wewnętrznego. W celu wytworzenia odpowiednich postaci gotowego leku związki te miesza się z organicznymi lub nieorganicznymi substancjami pomocniczymi, obojętnymi pod względem farmakologicznym. Jako substancje pomocnicze stosuje się na przykład: do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itd., do syropów: roztwory cukru trzcinowego, inwertowanego, glukozy i inne, do czopków: naturalne i utwardzane oleje, woski i inne. Poza tym mieszanki te mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, aromatyzujące, barwniki i tak dalej.

W poniższych przykładach, które mają za zadanie bliżej objaśnić przeprowadzanie omawianego sposobu, nie ograniczając w żadnej mierze wynalazku, wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza, przy czym są one korygowane.

We wzorze 1 podstawnik  $R_1$  znajduje się we wzorze podstawowym tieno-benzotiazyny w położeniu 6 lub 7 we wzorach 2, 3 i 5 w położeniu 4 lub 5 pierścienia benzenowego, a we wzorach 6 i 7 w położeniu 4 lub 5 i 4' lub 5'.

Przykład I. 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-aminofenyłowy.

Do roztworu składającego się z 104 g o-amino-tiofenolu (temperatura wrzenia 234°) i z 30 g wodorotlenku sodu w 500 ml metanolu dodaje się porcjami w temperaturze 60° 173 g 3-bromo-2-nitrotiofenu (temperatura topnienia 81—83°), po czym mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez dalsze 1,5 godziny w temperaturze 60°. Następnie oziębia się, odsącza i suszy. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z 700 ml etanolu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitrotienylo-3)-2-aminofenyłowy o temperaturze topnienia 109—111°.

b) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamidofenyłowy. Do wrzącej mieszaniny składającej się z 60,0 g siarczku (2-nitrotienylo-3)-2-aminofenyłowego w 180 ml toluenu wkrapla się w ciągu 5 minut 50 g bezwodnika octowego, a następnie ogrzewa do wrzenia przez dalsze 15 minut. Po dobrym oziębieniu odsącza się i wymywa toluenem.

Po wykryształizowaniu z 650 ml acetonu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamidofenyłowy o temperaturze topnienia 159—161°.

c) 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę składającą się z 80 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamidofenyłowego, 80 g drobno sproszkowanego węglanu potasu, 5 g brązu miedziowego i z 600 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze łaźni olejowej wynoszącej 150° przy równoczesnym przepuszczaniu strumienia azotu w ciągu 1/2 godziny, to znaczy do momentu, aż skończy się wydzielać tlenek azotu. Gorącą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 2 litrów wody, oziębia, odsącza i suszy. Surową substancję ekstrahuje się w aparacie Soxhlet'a a za pomocą 500 ml eteru w ciągu 2,5 godzin. Po odparowaniu wyciągu eterowego pozostałość po odparowaniu krystalizuje się dwukrotnie z chloroformu, używając każdorazowo po 125 ml. Otrzymana czysta 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 134—137°.

Przykład II. 4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna. 10,0 g 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny i 20,7 ml bezwodnika octowego gotuje się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej o temperaturze 180° w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu rozcieńcza się 40 ml benzenu i odsącza.

Po dwukrotnej krystalizacji każdorazowo z 120 ml octanu metylu otrzymuje się czystą 4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę o temperaturze topnienia 161—163°.

Przykład III. 6-chloro-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Siarczek (2-pitro-tienylo-3)-2-amino-4-chlorofenyłowy. Do roztworu składającego się z 192 g 2-amino-4-chlorotiofenolu (temperatura topnienia 44—46°) i z 48,2 g wodorotlenku sodu w 900 ml metanolu dodaje się w temperaturze 60° porcjami 250 g 3-bromo-2-nitrotiofenu (temperatura topnienia 81—83°), po czym mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez pół godziny w temperaturze 60°. Następnie roztwór oziębia się, sączy i suszy.

Po dwukrotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z trzykrotnej ilości octanu etylu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-chloro-fenylowy o temperaturze topnienia 165—167°.

b) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-4-chlorofenylowy. Do wrzącej mieszaniny składającej się z 267 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-chlorofenylowego w 800 ml toluenu wkrapla się w ciągu 5 minut 192 g bezwodnika octowego, a następnie ogrzewa do wrzenia jeszcze przez 1 godzinę. Po dobrym oziębieniu odsącza się i wymywa toluenem. Po wykrystalizowaniu z 10-krotnej ilości acetonu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-4-chlorofenylowy o temperaturze topnienia 178—181°C.

c) 6-chloro-4H-tieno [2,3—b] [1,4]-benzotiazyna. Mieszaninę składającą się z 96,5 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-4-chlorofenylowego, z 85 g drobno sproszkowanego węgla potasu, z 5 g brązu miedziowego i z 650 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 150°, przy równoczesnym przepuszczaniu strumienia azotu w ciągu 40 minut to znaczy do momentu, aż skończy się wydzielanie tlenku azotu. Gorącą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 2 litrów wody, oziębia, sączy i suszy. Surową substancję ekstrahuje się w aparacie Soxhlet'a a za pomocą 350 ml eteru w ciągu 3,5 godzin. Po odparowaniu wyciągu eterowego pozostałość po odparowaniu przekrystalizowuje się czterokrotnie z chloroformu i raz z cykloheksanu. Otrzymana czysta 6-chloro-4H-tieno- [2,3—b] [1,4]-benzotiazyna posiada temperaturę topnienia wynoszącą 167—170°.

Przykład IV. 6-chloro-4-acetylo-4H-tieno- [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

2,0 g 6-chloro-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny i 3,55 ml bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej o temperaturze 180° w ciągu 3 godzin. Po odparowaniu w próżni wytworzonej przez pompę wodną pozostałość po odparowaniu krystalizuje się dwukrotnie każdorazowo z 20 ml octanu etylu. Czysta 6-chloro-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna posiada temperaturę topnienia wynoszącą 121—123°.

Przykład V. 6-metylotio-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-metylotiofenylowy.

Do roztworu składającego się z 342 g 2-amino-4-metylomerkaptotiofenolu (temperatura topnienia 49—51° i z 80 g wodorotlenku sodu w 1,5 litrze metanolu dodaje się porcjami w temperaturze 60° łącznie 416 g 3-bromo-2-nitrotiofenu (temperatura topnienia 81—83°), po czym mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez pół godziny w temperaturze 60°. Następnie oziębia się, sączy i suszy. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu, każdorazowo z czterokrotnej ilości octanu etylu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitrotienylo-3)-2-amino-4-metylomerkaptio-fenylowy o temperaturze topnienia 136—138°.

b) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-4-metylotio fenylowy.

Do wrzącej mieszaniny składającej się z 457 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-metylotiofenylu w 1370 ml toluenu wkrapla się w ciągu 15 minut 315 g bezwodnika octowego, a następnie ogrzewa do wrzenia jeszcze przez 15 minut. Po dobrym oziębieniu odsącza się i wymywa toluenem. Po krystalizacji z 25-krotnej ilości acetonu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-4-metylotiofenylowego o temperaturze topnienia 177—179°.

c) 6-metylotio-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę składającą się z 180 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-4-metylotiofenylowego, z 85 g drobno sproszkowanego węgla potasu, 5 g brązu miedziowego i z 650 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 150°, przy równoczesnym przepuszczaniu azotu w ciągu jednej godziny to znaczy do momentu, aż skończy się wydzielanie tlenku azotu. Gorącą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 2 litrów wody, oziębia, odsącza i suszy. Surową substancję ekstrahuje się w aparacie Soxhlet'a a za pomocą 350 ml eteru w ciągu 3 godzin. Po odparowaniu wyciągu eterowego pozostałość po odparowaniu przekrystalizowuje się 3-krotnie z chloroformu. Otrzymana czysta 6-metylotio-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 123—125°.

Przykład VI. 6-metylotio-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

2,0 g 6-metylotio-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny i 3,4 ml bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej o temperaturze 180° w ciągu trzech godzin. Po odparowaniu w próżni uzyskanej na pompie wodnej pozostałość po odparowaniu krystalizuje się dwukrotnie każdorazowo z 20 ml octanu etylu. Czysta 6-metylotio-4-acetylo-4H-tieno- [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 121—123°.

Przykład VII. 7-bromo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-5-bromofenylowy. Do roztworu składającego się z 193 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-fenylowego w 800 ml dwumetyloformamidu wkrapla się w temperaturze 15—25°, stale mieszając, 100 ml bromu w ciągu 45 minut, a następnie miesza się jeszcze w tej samej temperaturze przez dalsze 1,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną wlewa się przy stałym i dobrym mieszanii do roztworu składającego się z 250 g pirosiarczku sodowego w 4 litrach wody i suszy. Po przekrystalizowaniu z 6-krotnej ilości objętościowej acetonu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitrotienylo-3)-2-acetamido-5-bromofenylowy o temperaturze topnienia 178—180°.

b) 7-bromo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę składającą się z 60,0 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-5-bromofenylowego, 60,0 g drobno sproszkowanego węgla potasu, 3 g brązu miedziowego i 450 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 160°, przy równoczesnym przepuszcza-

niu strumienia azotu w ciągu 25 minut, to znaczy do momentu, aż skończy się wydzielać tlenek azotu. Gorącą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1,6 litra wody oziębia, odsącza i suszy. Surową substancję ekstrahuje się w aparacie Soxhlet'a za pomocą 350 ml eteru w ciągu 3 godzin. Po odparowaniu wyciągu eterowego, pozostałość po odparowaniu przekrystalizowuje się 1 raz z chloroformu, a następnie z metanolu. Otrzymana czysta 7-bromo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia o nieostrych granicach: od temperatury 163° rozpoczyna się powolny rozkład.

Przykład VIII. 7-bromo-4-acetylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna.

3,0 g 7-bromo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyny i 4,5 ml bezwodnika octowego ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 180° w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu odparowuje się w próżni, a pozostałość po odparowaniu przekrystalizowuje się z 35 ml wrzącego octanu etylu. Otrzymana czysta 7-bromo-4-acetylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 128—130°.

Przykład IX. 7-chloro-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna.

a) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-amino-5 chlorofenyłowy.

Do roztworu składającego się z 28 g dwusiarczku 5,5'-dwuchloro-2,2'-dwuaminodwufenyloвого (temperatura topnienia 109—111°, sposób wytwarzania opisany przez Farrington und Warburton Austral Hour of Chemistry, 8,549 (1955), w której to publikacji związek ten opisano jednakże jako 2-amino-5-chloro-tiofenol i z 7,04 g wodorotlenku sodu w 130 ml metanolu dodaje się w temperaturze 60° porcjami łącznie 36,5 g 3-bromo-2-nitrotiofenu, po czym utrzymuje się przez pół godziny temperaturę 60°. Następnie należy oziębić, odsączyć i osuszyć. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z czterokrotnej ilości chlorku etylenu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-chlorofenyłowy o temperaturze topnienia 158—160°.

b) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-5-chlorofenyłowy.

Do wrzącej mieszaniny składającej się z 15,0 g siarczku (2-nitrotienylo-3)-2-amino-5-chlorofenyłu w 45 ml toluenu wkrapla się w ciągu 5 minut 10,8 g bezwodnika octowego, po czym ogrzewa do wrzenia jeszcze przez 1 godzinę. Po dobrym oziębieniu odsącza się i wymywa toluenem. Po wykryształizowaniu z 85-krotnej ilości 8% etanolu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitrotienylo-3)-2-acetamido-5-chlorofenyłu o temperaturze topnienia 183—185°.

c) 7-chloro-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę składającą się z 15,0 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-5-chlorofenyłu, 15,0 g drobno sproszkowanego węglanu potasu, 1 g brązu miedziowego i 120 ml dwumetyloformamidu, przez którą przepuszcza się strumień azotu, ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 150° w ciągu 15 minut, to jest do momentu, aż skończy się wydzielać tlenek azotu. Ciepłą mie-

szaninę reakcyjną wylewa się do 500 ml wody, odsącza i suszy. Surową substancję ekstrahuje się w aparacie Soxhlet'a za pomocą 600 ml eteru w ciągu 3,5 godzin. Po odparowaniu wyciągu eterowego pozostałość przekrystalizowuje się 1 raz z chloroformu i 2-krotnie z metanolu. Otrzymana czysta 7-chloro-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna zaczyna się topić od temperatury 167°, przy czym zaczyna się powolny rozkład (granice nieostre).

Przykład X. 7-chloro-4-acetylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna.

3,0 g 7-chloro-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyny i 5,3 ml bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej o temperaturze 180° w ciągu trzech godzin. Po odparowaniu w próżni pozostałość po odparowaniu krystalizuje się 2-krotnie każdorazowo z 15 ml octanu etylu. Czysta 7-chloro-4-acetylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 117—119°.

Przykład XI. 6-metylosulfinylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna.

a) 6-metylosulfinylo-4-acetylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna.

Do wrzącego roztworu składającego się z 10,0 g 6-metylotio 4-acetylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyny w 120 ml etanolu wkrapla się stale mieszając w ciągu pół godziny 3,9 ml wody utlenionej (35,6% objętościowo), po czym ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 5 godzin. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 50 ml wody, po czym tak długo odparowuje w próżni, aż przestanie destylować etanol. Pozostałość po odparowaniu ekstrahuje się 100 ml benzenu, roztwór benzenowy wymywa 25 ml wody, po czym odparowuje w próżni. Otrzymaną jako pozostałość po odparowaniu 6-metylosulfinylo-4-acetylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazynę stosuje się dalej bez wyodrębniania.

b) 6-metylosulfinylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna.

Roztwór składający się z 12,1 g surowej 6-metylosulfinylo-4-acetylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyny i z 8,03 g węglanu potasu w 150 ml 90% wodnego roztworu metanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w temperaturze łaźni wynoszącej 120° w ciągu 2 godzin. Po dodaniu 50 ml wody, odparowuje się w próżni tak długo, aż cały metanol zostanie oddestylowany. Wytrąconą substancję odsącza się, suszy i krystalizuje dwukrotnie każdorazowo z 600 ml etanolu. Otrzymana, czysta 6-metylosulfinylo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 239—241°.

Przykład XII. 6-bromo-4H-tieno [2,3-b] [1,4] benzotiazyna.

a) Dwusiarczek 2,2'-dwuamino-4,4'-dwubromo-dwufenyłowy.

Do mieszaniny składającej się z 195,8 g dwusiarczku 2,2'-dwunitro-4,4'-dwubromodwufenyłu i 1960 ml absolutnego etanolu wkrapla się pod chłodnicą zwrotną powoli w temperaturze wrzenia mieszaniny 133,1 g wodzianu hydrazyny. Następnie ogrzewa się dalej do wrzenia przez 5 godzin, po czym roztwór reakcyjny odparowuje się

w temperaturze łaźni wynoszącej 60° pod próżnią wytworzoną przez pompę wodną. Pozostałość przekrystalizowuje się 1 raz z 9-krotnej ilości 80% wodnego roztworu etanolu, po czym trzykrotnie każdorazowo z 8-krotnej ilości alkoholu izopropylowego. Czysty dwusiarczek 2,2'-dwuamino-4,4'-dwubromodwufenyłu wykazuje temperaturę topnienia 136—138°.

b) siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-bromofenyłu.

Do mieszaniny składającej się 60,9 g dwusiarczku 2,2'-dwuamino-4,4'-dwubromodwufenyłu i z 12,9 g wodorotlenku sodu w 220 ml metanolu dodaje się porcjami w temperaturze 60° łącznie 62,4 g 3-bromo-2-nitrotiofenu (temperatura topnienia 81—83°), po czym utrzymuje temperaturę 60° przez pół godziny. Następnie oziębia się, odsącza i suszy. Po trzykrotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z 9-krotnej ilości trójchloroetyleny otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-bromofenyłu o temperaturze topnienia 163—165°.

c) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-bromofenyłu.

Mieszaninę składającą się z 106 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-bromofenyłu i 550 ml stężonego około 98% kwasu mrówkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez pół godziny. Następnie oziębia się, odsącza i suszy. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z 45-krotnej ilości chlorobenzenu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-bromofenyłu o temperaturze rozkładu 238°.

d) 6-bromo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę składającą się 7,5 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-bromofenyłu, 13,0 g drobno sproszkowanego węglanu potasu, 0,5 g brązu miedziowego i 80 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 120°, przepuszczając strumień azotu w ciągu 10 minut. Jeszcze ciepłą mieszaninę reakcyjną wylewa się do pół litra wody oziębia, odsącza i suszy.

Surową substancję ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 150 ml chloroformu w ciągu 1 godziny, odsącza, po czym przesącz odparowuje. Po wykrystalizowaniu z chloroformu, a następnie dwukrotnie z izopropanolu otrzymuje się czystą 6-bromo-4H-tieno- [2,3—b] [1,4] benzotiazynę o temperaturze topnienia 170—172°.

Przykład XIII. 6-bromo-4-acetylo-4H-tieno- [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

1,0 g 6-bromo-4H-tieno- [2,3—b] [1,4] benzotiazyny i 1,62 g bezwodnika octowego ogrzewa się na łaźni o temperaturze 180° pod chłodnicą zwrotną w ciągu trzech godzin. Po odparowaniu w próżni wytworzonej przez pompę wodną, pozostałość po odparowaniu krystalizuje się 2-krotnie, każdorazowo z 5 ml octanu etylu. Czysta 6-bromo-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 116—118°.

Przykład XIV. 6-metoksy-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-metoksyfenyłu.

Do mieszaniny składającej się z 42,7 g chlorowodoru 3-amino-4-merkaptioanizolu i z 17,93 g wodorotlenku sodu w 330 ml metanolu dodaje się w temperaturze 60° porcjami łącznie 46,4 g 3-bromo-2-nitrotiofenu (temperatura topnienia 81—83°), po czym utrzymuje się temperaturę 60° w ciągu pół godziny. Następnie oziębia, sączy i suszy. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z 4-krotnej ilości chlorobenzenu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-metoksyfenyłu o temperaturze topnienia 164—165°.

b) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metoksyfenyłu.

Mieszaninę składającą się z 61,2 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-metoksyfenyłu i 350 ml stężonego około 98% kwasu mrówkowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez pół godziny. Następnie oziębia się, sączy i suszy. Po 3-krotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z 35-krotnej ilości metyloetyloketonu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metoksyfenyłu o temperaturze rozkładu 204°.

c) 6-metoksy-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę składającą się z 46,0 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metoksyfenyłu, 90,0 g drobno sproszkowanego węglanu potasu, 2,5 g brązu miedziowego i z 400 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się na łaźni olejowej o temperaturze 130° w ciągu 35 minut. Gorącą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 2,0 litrów wody, oziębia, odsącza i suszy. Surową substancję ogrzewa się do wrzenia z 1,0 litrem chloroformu przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną, odsącza, po czym przesącz się odparowuje, 9 g pozostałości po odparowaniu rozpuszcza się w 50 ml chloroformu, po czym adsorbuje na kolumnie napełnionej 250 g żelu krzemionkowego. Pierwsze 1000 ml eluatu chloroformowego odrzuca się, a następne 1000 ml eluatu odparowuje się. Po 3-krotnym krystalizowaniu z benzenu otrzymuje się czystą 6-metoksy-4H-tieno- [2,3—b] [1,4] benzotiazynę o temperaturze topnienia 131—133°.

Przykład XV. 6-metoksy-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

1,0 g 6-metoksy-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny i 1,95 g bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej o temperaturze 180° w ciągu 3 godzin. Po odparowaniu w próżni wytworzonej przez pompę wodną, pozostałość po odparowaniu krystalizuje się dwukrotnie każdorazowo z 5 ml octanu etylu. Czysta 6-metoksy-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 111—113°.

Przykład XVI. 6-trójfluoro-metylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Dwusiarczek 2,2'-dwuamino-4,4'-dwutriófluorometylo-dwufenyłu. Do mieszaniny składającej się z 488,76 g dwusiarczku 2,2'-dwunitro-4,4'-dwutriófluorometylo-dwufenyłu i z 900 ml absolutnego etanolu wkrapla się powoli pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia mieszaniny

323 g wodzianu hydrazyny. Następnie ogrzewa się dalej do wrzenia w ciągu 5 godzin. Roztwór mieszaniny reakcyjnej odparowuje się w temperaturze łaźni wynoszącej 80° w próżni wytworzonej przez pompę wodną, do pozostałości dodaje się 900 ml wody, po czym ekstrahuje chloroformem w łącznej ilości 1500 ml. Po wymyciu roztworu chloroformowego 200 ml wody, odparowuje się go, a pozostałość po odparowaniu przedestylowuje w wysokiej próżni. Frakcję główną przechodzącą w temperaturze 140—156° przy ciśnieniu 0,02 mm Hg zbiera się osobno. Po 4-krotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z 15-krotnej ilości n-heksanu otrzymuje się czysty dwusiarczek 2,2'-dwuamino-4,4'-dwutrójfluorometylo dwufenylu o temperaturze topnienia 77—78°.

b) siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-tró-j-fluorometylofenylu.

Do roztworu składającego się z 217,7 g dwusiarczku 2,2'-dwuamino-4,4'-dwu-tró-j-fluorometylo-dwufenylu i 45,2 g wodorotlenku sodu w 1100 ml etanolu dodaje się w temperaturze 60° porcjami łącznie 235 g 3-bromo-2-nitrotiofenu (temperatura topnienia 81—83°), po czym utrzymuje przez pół godziny temperaturę 60°.

Następnie oziębia, sączy i suszy. Po 3-krotnym przekrystalizowaniu, każdorazowo z 10-krotnej ilości 80% wodnego roztworu etanolu, otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-tró-j-fluorometylofenylu o temperaturze topnienia 146—147°.

c) siarczek (2-nitro-tienylo-3)-formamido-4-tró-j-fluorometylofenylu.

Mieszaninę złożoną z 200 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-tró-j-fluorometylofenylu i 267 ml stężonego około 98% kwasu mrówkowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Następnie oziębia się, sączy i suszy. Po trzykrotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z 10-krotnej ilości 4-metylo-pentanolu-2 otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-tró-j-fluorometylofenylu o temperaturze rozkładu 192°.

d) 6-tró-j-fluorometylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Do mieszaniny złożonej z 90,0 g drobno sproszkowanego węglanu potasu, 2,0 g brązu miedziowego i 150 ml dwumetyloformamidu wkrapla się stale mieszając w temperaturze mieszaniny wynoszącej 140° w ciągu 20 minut roztwór złożony z 35,0 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-tró-j-fluorometylofenylu w 100 ml dwumetyloformamidu, po czym natychmiast ciepłą mieszaninę wylewa się do 1,0 litra wody, oziębia i suszy. Surową substancję ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 500 ml chloroformu w ciągu pół godziny, odsącza, po czym przesącz odparowuje się. Po trzykrotnej krystalizacji z chloroformu otrzymuje się czystą 6-tró-j-fluorometylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę o temperaturze topnienia 162—164°.

Przykład XVII. 6-tró-j-fluorometylo-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

2,0 g 6-tró-j-fluorometylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny i 3,36 g bezwodnika octowego ogrze-

wa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny na łaźni olejowej o temperaturze 180°. Po odparowaniu w próżni, wytworzonej na pompie wodnej, pozostałość po odparowaniu krystalizuje się ze 150 ml niskowrzącego eteru naftowego. Czysta 6-tró-j-fluoro-metylo-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 62—64°.

Przykład XVIII. 6-cyjano-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-cyjanofenylu. Do 16,9 g soli cynkowej dwusiarczku 3-amino-4-merkaptobenzonitrylu dodaje się w temperaturze pokojowej 150 ml stężonego kwasu solnego. Po odsączeniu przemywa się i suszy. Do mieszaniny składającej się z 15,19 g otrzymanego chlorowodoru 3-amino-4-merkaptobenzonitrylu (temperatura topnienia powyżej 350°), 6,55 g wodorotlenku sodu i 120 ml metanolu dodaje się w temperaturze 60° porcjami łącznie 16,9 g 3-bromo-2-nitrotiofenu (temperatura topnienia 81—83°). Mieszaninę utrzymuje się jeszcze przez pół godziny w temperaturze 60°. Następnie oziębia się, sączy i suszy. Po czterokrotnym przekrystalizowaniu każdorazowo z 17-krotnej ilości chlorobenzenu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitrotienylo-3)-2-amino-4-cyjanofenylu o temperaturze rozkładu 214°.

b) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-cyjanofenylu. Mieszaninę składającą się z 138,7 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-cyjanofenylu i 950 ml stężonego, około 98% kwasu mrówkowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez pół godziny. Następnie oziębia się, sączy i suszy. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu, każdorazowo z 40-krotnej ilości metyloizobutyloketonu, otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-cyjanofenylu o temperaturze rozkładu 213°.

c) 6-cyjano-4H-tieno- [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę składającą się z 30,0 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-cyjanofenylu, z 90,0 g drobno sproszkowanego węglanu potasu, 2,0 g brązu miedziowego i z 250 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się przy przepuszczaniu strumienia azotu przez 1 i 3/4 godziny na łaźni olejowej o temperaturze 60°, po czym przez 3/4 godziny w temperaturze 130°. Ciepłą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1,5 litra wody, oziębia, odsącza i suszy. Surową substancję ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 500 ml chloroformu, odsącza, po czym przesącz się odparowuje.

Po trzykrotnej krystalizacji z chloroformu, przekrystalizowuje się jeszcze raz z benzenu otrzymując w ten sposób czystą 6-cyjano-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę o temperaturze topnienia 160—162°.

Przykład XIX. 6-cyjano-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

1,0 g 6-cyjano-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny i 2,0 g bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez trzy godziny na łaźni olejowej o temperaturze 180°. Po odparowaniu w próżni wytworzonej przez pompę wodną, pozostałość po odparowaniu krystalizuje-

się dwukrotnie każdorazowo z 10 ml octanu etylu. Czysta 6-cyjano-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 158—160°.

Przykład XX. 6-metylosulfonylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Dwusiarczek 2,2'-dwunitro-4,4'-dwumetylo-sulfonylo-dwufenylowy.

Mieszaninę złożoną z 13,1 g siarczku sodu, 3,21 g sproszkowanej siarki i 95 ml absolutnego etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przez 2 godziny. Po oziębieniu do temperatury 30° roztwór ten wkrapla się powoli w temperaturze 80° do roztworu złożonego z 47,13 g 5-metylosulfonylo-2-chloro-nitrobenzenu w 800 ml absolutnego etanolu. Następnie ogrzewa się dalej do wrzenia przez 2 godziny. Następnie oziębia się, sączy i wilgotną pozostałość miesza z 800 ml wody, po czym ponownie sączy się, przemycia i suszy.

Po trzykrotnym przekrystalizowaniu, każdorazowo z 20-krotnej ilości eteru monometylowego glikolu dwuetylenowego, otrzymuje się czysty dwusiarczek 2,2'-dwunitro-4,4'-dwumetylosulfonylo-dwufenylowy o temperaturze rozkładu 274°.

b) Dwusiarczek 2,2'-dwuamino-4,4'-dwumetylo-sulfonylo-dwufenylowy.

Do mieszaniny złożonej z 563 g dwusiarczku 2,2'-dwunitro-4,4'-dwumetylosulfonylo-dwufenylu i z 2420 ml absolutnego etanolu wkrapla się powoli w temperaturze wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną 356 g wodzianu hydrazyny. Następnie ogrzewa się dalej do wrzenia przez 5 godzin, po czym oziębia się, nastawia wartość pH na 5,1 za pomocą około 625 ml 10% kwasu solnego, sączy i suszy. Po czterokrotnym przekrystalizowaniu z 80% wodnego roztworu etanolu (ilość 60—100 krotna), otrzymuje się czysty dwusiarczek 2,2'-dwuamino-4,4'-dwumetylo-sulfonylo-dwufenylowy o temperaturze topnienia 196—197°.

c) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-metylosulfonylo-fenylowy.

Do mieszaniny złożonej z 168 g dwusiarczku 2,2'-dwuamino-4,4'-dwumetylosulfonylo-dwufenylu i z 33,6 g wodorotlenku sodu w 615 ml metanolu dodaje się porcjami w temperaturze 60° łącznie 173 g 3-bromo-2-nitrotiofenu (temperatura topnienia 81—83°), po czym utrzymuje się przez dalsze pół godziny temperaturę 60°. Następnie oziębia się, sączy i suszy. Po 4-krotnym przekrystalizowaniu, każdorazowo z 25-krotnej ilości chlorobenzenu otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-metylosulfonylo-fenylowy o temperaturze rozkładu 182°.

d) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metylosulfonylofenylowy.

Mieszaninę złożoną z 165,2 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-amino-4-metylosulfonylo-fenylu i z 250 ml stężonego około 98% kwasu mrówkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu pół godziny. Następnie oziębia się, sączy i suszy. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu, każdorazowo z 6-krotnej ilości eteru monometylowego glikolu dwuetylenowego, otrzymuje się czysty siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-

-4-metylosulfonylo-fenylu o temperaturze rozkładu 217°.

e) 6-metylosulfonylo-4-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę złożoną z 20,0 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metylosulfonylo-fenylu, z 60,0 g drobno sproszkowanego węgla potasu, 1,5 g brązu miedziowego i 200 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się przy dopływie strumienia azotu na łaźni olejowej przez 20 minut w temperaturze 100°, przez 15 minut w temperaturze 120° i przez 30 minut w temperaturze 140°. Ciepłą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1 litra wody, oziębia, odsącza i suszy. Surową substancję ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 300 ml chloroformu, odsącza, po czym przesącza się odparowuje. Należy krystalizować dwukrotnie z chloroformu i 1 raz w izopropanolu. Otrzymana czysta 6-metylosulfonylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 203—205°.

Przykład XXI. 6-metylosulfonylo-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

1,0 g 6-metylosulfonylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny i 1,62 g bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez trzy godziny na łaźni olejowej o temperaturze 180°. Po odparowaniu w próżni wytworzonej przez pompę wodną, pozostałość po odparowaniu krystalizuje się dwukrotnie każdorazowo z 15 ml octanu etylu. Czysta 6-metylosulfonylo-4-acetylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 173—175°.

Przykład XXII. 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę złożoną z 80 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido fenylu, 61 g drobno sproszkowanego węgla sodu, 5 g brązu miedziowego i 600 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się przy doprowadzeniu strumienia azotu na łaźni olejowej o temperaturze 150°, w ciągu pół godziny, to jest do momentu, aż skończy się wydzielać tlenek azotu. Mieszaninę reakcyjną jeszcze ciepłą wylewa się do 2 litrów wody, oziębia, sączy i suszy. Surową substancję ekstrahuje się w aparacie Soxhlet'a za pomocą 500 ml eteru w ciągu 2,5 godzin. Po odparowaniu wyciągu eterowego pozostałość po odparowaniu krystalizuje się 2-krotnie, każdorazowo z 125 ml chloroformu. Otrzymana czysta 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 134—137°.

Przykład XXIII. 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

a) Siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamidofenylowy. Mieszaninę złożoną z 126 g siarczku (2-nitro-fenylo-3)-2-amino-fenylowego i z 250 ml stężonego, około 98% kwasu mrówkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przez pół godziny. Następnie oziębia się, sączy i suszy. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu, każdorazowo z 6-krotnej ilości eteru monometylowego glikolu dwuetylenowego, otrzymuje się siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-fenylowy o temperaturze topnienia 190—193°.

b) 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Do zawiesiny sporządzonej z 11,0 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-fenyli w 1 litrze acetonu wlewa się w temperaturze pokojowej roztwór złożony z 3,2 g wodorotlenku sodu w 50 ml absolutnego etanolu, po czym miesza się przez 10 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do objętości około 500 ml, po czym ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Następnie zagęszcza się do objętości 30 ml, dodaje 300 ml wody i około 3 ml lodowatego kwasu octowego, odsącza i suszy. Surową substancję ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia z 500 ml eteru przez 1 godzinę, odsącza, po czym przesącz się odparowuje. Po dwukrotnej krystalizacji pozostałości po odparowaniu z chloroformu, otrzymuje się czystą 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę o temperaturze topnienia 134—137°.

Przykład XXIV. 6-metylosulfonylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę złożoną z 20,0 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metylosulfonylofenyli, 36,0 g drobno sproszkowanego węglanu sodu, 1,5 g brązu miedziowego i 200 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się przy dopływie strumienia azotu na łaźni olejowej przez 20 minut w temperaturze 100°, przez 15 minut w temperaturze 120° i przez 30 minut w temperaturze 140°. Ciepłą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1 litra wody, oziębia, sączy i suszy. Surową substancję ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia z 300 ml chloroformu przez 1 godzinę, po czym odsącza, a przesącz odparowuje. Należy krystalizować 2-krotnie z chloroformu i 1 raz z izopropanolu. Otrzymana czysta 6-metylosulfonylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna wykazuje temperaturę topnienia 203—205°.

Przykład XXV. 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę złożoną z 160 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamidofenyli, 160 g drobno sproszkowanego węglanu potasu i 1200 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w strumieniu azotu na łaźni olejowej w temperaturze 160° w ciągu 15 minut, to jest do zakończenia wydzielania się tlenku azotu. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na gorącą do 4 litrów wody, oziębia, odsącza i suszy. Surowy produkt ekstrahuje się w ciągu 3 godzin 900 ml eteru. Po odparowaniu eteru i przekryształizowaniu pozostałości z chloroformu otrzymuje się 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę o temperaturze topnienia 134—137°.

Przykład XXVI. 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyna.

Mieszaninę złożoną z 25 g siarczku (2-nitro-tienylo-3)-2-formamidofenyli (temperatura topnienia 190—193°), 60 g drobno sproszkowanego kwasnego węglanu sodu, 2 g brązu miedziowego i 200 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w strumieniu azotu na łaźni olejowej w temperaturze 150° w ciągu 30 minut, to jest do zakończenia wydzielania się tlenku azotu. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na gorąco do 1 litra wody, oziębia sączy i suszy. Otrzymany produkt gotuje się z 250 ml chloroformu pod chłodnicą zwrotną w cią-

gu 30 minut, odsącza i odparowuje przesącz. Pozostałość krystalizuje się z 40 ml chloroformu i otrzymuje się 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę o temperaturze topnienia 134—137°.

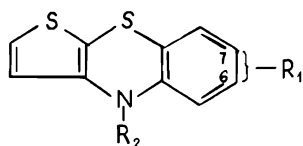
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyn o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub grupę alkoksylową, alkilotio, alkilosulfonylową, lub alkilosulfinylową o 1—4 atomach węgla, alifatyczną grupę acylową o 2—4 atomach węgla, grupę trójfliuorometylową, lub grupę cyjanową a  $R_2$  oznacza atom wodoru, alifatyczny rodnik acylowy o 1—4 atomach węgla, lub grupę benzoylową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się w zawiesinie węglanu sodu lub potasu, albo kwasnego węglanu sodu lub potasu w dwumetyloformamidzie, w temperaturze 60—155°C, lub ogrzewa do wrzenia w acetonie z dodatkiem wodorotlenku sodu lub potasu i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_2$  oznacza atom wodoru, ewentualnie acyluje się w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności brązu miedziowego.
3. Sposób według zastrz. 1, 2 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamidofenyli ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
4. Sposób według zastrz. 1, 3 **znamienny tym**, że acetyluje się 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
5. Sposób według zastrz. 1, 2 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-chloro-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-4-chloro-fenyli ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
6. Sposób według zastrz. 1, 5 **znamienny tym**, że acetyluje się 6-chloro-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
7. Sposób według zastrz. 1, 2 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-metylotio-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitrotienylo-3)-2-acetamido-4-metylo-merkaptofenyliowy ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
8. Sposób według zastrz. 1, 7 **znamienny tym**, że acetyluje się 6-metylotio-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
9. Sposób według zastrz. 1, 2 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 7-bromo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-5-bromofenyli ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.

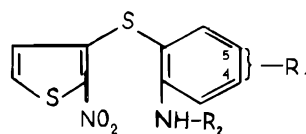


10. Sposób według zastrz. 1, 9 znamienny tym, że acetyluje się 7-bromo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
11. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 7-chloro-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-5-chlorofenylu ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
12. Sposób według zastrz. 1, 11 znamienny tym, że acetyluje się 7-chloro-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
13. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 6-bromo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-bromofenylu ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
14. Sposób według zastrz. 1, 13 znamienny tym, że acetyluje się 6-bromo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
15. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 6-metoksy-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metoksyfenylu ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
16. Sposób według zastrz. 1, 15 znamienny tym, że acetyluje się 6-metoksy-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
17. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 6-trójkfluorometylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-trójkfluorometylofenylu ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
18. Sposób według zastrz. 1, 17 znamienny tym, że acetyluje się 6-trójkfluorometylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.

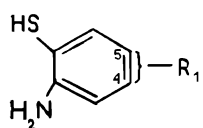
19. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 6-cyjano-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-cyjanofenylu, ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
20. Sposób według zastrz. 1, 19 znamienny tym, że acetyluje się 6-cyjano-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
21. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 6-metylosulfonylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metylosulfonylofenylu ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
22. Sposób według zastrz. 1, 21 znamienny tym, że acetyluje się 6-metylosulfonylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazynę.
23. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamidofenylu ogrzewa się w zawiesinie węglanu sodu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
24. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamidofenylu ogrzewa się w acetonie z dodatkiem wodorotlenku sodu.
25. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 6-metylosulfonylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-formamido-4-metylosulfonylofenylu ogrzewa się w zawiesinie węglanu sodu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.
26. Sposób według zastrz. 1, 2 znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 6-metylo-sulfinylo-4H-tieno [2,3—b] [1,4] benzotiazyny siarczek (2-nitro-tienylo-3)-2-acetamido-4-metylosulfinylofenylu ogrzewa się w zawiesinie węglanu potasu w dwumetyloformamidzie w obecności brązu miedziowego.



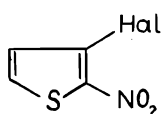
Wzór 1



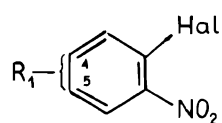
Wzór 2



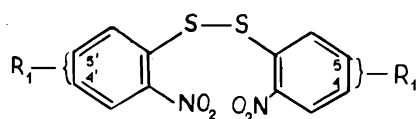
Wzór 3



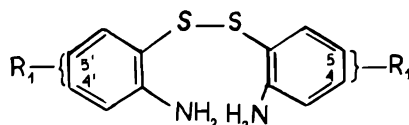
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7