

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

54170

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 4

Zgłoszono: 23.VII.1965 (P 110 171)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 d

Opublikowano: 5.XII.1967

UKD

91/46

Współtwórcy wynalazku: dr inż. Zdzisław Machoń, dr inż. Tadeusz Zawisza, prof. dr Leonard Kuczyński, mgr Stanisław Żydzik

Właściciel patentu: Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Syntofarma”, Rzeszów (Polska)

Sposób otrzymywania 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu, półproduktu stosowanego do syntezy dwuchlorowodoru 6-dwumetyloaminoetoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu, znanego środka o silnym działaniu grzybobójczym.

Według znanych sposobów 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazol otrzymywany jest dwoma metodami. Według jednej z metod produktem wyjściowym jest p-anizydyna, którą kondensuje się z dwusiarczkiem węgla, po czym produkt reakcji ogrzewany z azotanem ołowianym przeprowadza się w p-metoksifynyloizocyjanian, który kondensuje się z dwumetyloaminą i cyklizuje w roztworze chloroformowym za pomocą bromu lub chlorku tionylu. Otrzymany 6-metoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazol hydrolizuje się przez wielogodzinne ogrzewanie z 48%-owym kwasem bromowodorowym lub jodowodorowym, uzyskując w wyniku 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazol.

Według drugiej metody otrzymuje się najpierw 6-metoksy-2-aminobenzotiazol, który na drodze reakcji Sandmeyer'a przeprowadza się z małą wydajnością w 6-metoksy-2-chlorobenzotiazol. Związek ten w roztworze metanolewym poddaje się aminolizie — działaniem dwumetyloaminy pod ciśnieniem, przy czym otrzymuje się 6-metoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazol, który przeprowadza się następnie na drodze hydrolizy 48%-owym

2

kwasem bromowodorowym lub jodowodorowym w 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazol.

Podane wyżej znane metody są niedogodne z wielu powodów, głównie ze względu na konieczność stosowania dużych ilości drogich substratów; toksyczność odczynników oraz długi czas trwania procesu.

Niedogodności tych nie posiada sposób według wynalazku. Przebieg procesu prowadzonego sposobem według wynalazku przedstawiony jest schematycznie na załączonym rysunku. 6-etoksy-2-merkaptobenzotiazol o wzorze 1 otrzymany w znany sposób przez kondensację p-fenetydyny z siarką utlenia się według wynalazku za pomocą wodnego roztworu nadmanganianu potasu lub podchlorynu sodu w temperaturze 50—80°C, po czym wykryształizowuje się z roztworu macierzystego nieopisaną w literaturze sól potasową lub sodową kwasu 6-etoksy-2-merkaptobenzotiazolosulfonowego o wzorze 2. Sól tę ogrzewa się w temperaturze 130—150°C z 20%-owym wodnym roztworem dwumetyloaminy i przeprowadza w 6-etoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazol o wzorze 3. Otrzymany produkt, w odróżnieniu od innych znanych metod hydrolizy, polegających na wielogodzinnym ogrzewaniu ze stężonym kwasem bromowodorowym lub jodowodorowym, hydrolizuje się przez 10 lub 12-minutowe ogrzewanie w temperaturze 120—160°C z rozcieńczonym kwasem siarkowym o stężeniu 55—70% i przeprowadza w siarczan 6-

hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu, który po przekrystalizowaniu z wody rozpuszcza się na gorąco w wodzie i zadaje octanem sodu, w celu wytrącenia 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu o wzorze 4.

Sposób według wynalazku jest bardzo wygodny, ponieważ wszystkie operacje prowadzi się w roztworach wodnych, nie stosuje się niewygodnych rozpuszczalników organicznych oraz bardzo toksycznych soli ołowiowych, bromu oraz dwutlenku siarki, stosowanych w znanych metodach.

Przykład. Otrzymywanie soli potasowej kwasu 6-etoksy-2-benzotiazolo-sulfonowego. W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i termometr rozpuszcza się 75 g surowego 6-etoksy-2-merkaptobenzotiazolu w 250 ml 10% roztworu wodorotlenku potasowego. Następnie przy intensywnym mieszaniu wprowadza się wolnym strumieniem 10% ogrzany roztwór nadmanganianu potasu, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach 70—80°C. Po zakończeniu reakcji roztwór miesza się w ciągu 0,5 godziny przy jednoczesnym ogrzewaniu na łaźni wodnej, po czym gorący roztwór odsącza się, a pozostały osad dwutlenku manganu dokładnie przemywa gorącą wodą. Z połączonych filtratów wodnych wykryszalizowuje po oziębieniu produkt w postaci białego osadu, który odsącza się, przemywa zimną wodą i suszy. Otrzymuje się 50 g soli potasowej kwasu 6-etoksy-2-benzotiazolo-sulfonowego. Filtrat wodny zagęszcza się do 1/4 objętości i po oziębieniu odsącza dalsze 10—15 g produktu. Otrzymuje się łącznie 60—65 g soli potasowej kwasu 6-etoksy-2-benzotiazolosulfonowego, która po krystalizacji z wody ma postać bezbarwnych igieł.

Otrzymywanie 6-etoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu. Do autoklawu o pojemności 2 l wprowadza się 25,9 g soli potasowej kwasu 6-etoksy-2-benzotiazolosulfonowego, zawieszanej w 210 ml wody i dodaje 115 g 20% wodnego roztworu dwumetyloaminy. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 140—150°C (ciśnienie około 6 atm). Po oziębieniu dekantuje się roztwór wodny, a powstały osad dwukrotnie ekstrahuje gorącą wodą, celem wyekstrahowania nieprzereagowanej soli potasowej kwasu 6-etoksy-2-benzotiazolosulfonowego. Pozostały osad suszy się w temperaturze 40—50°C. Otrzymuje się 14 g (76,5%) surowego 6-etoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu o temperaturze topnienia 78—80°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 87—88°C.

Otrzymywanie 6-hydroksy-2-dwumetyloamino-

benzotiazolu. Do kolby okrągłodennej pojemności 250 ml, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną wprowadza się 15 g 6-etoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu i 150 ml 70% kwasu siarkowego. Roztwór ogrzewa się przez 12 minut w temperaturze wrzenia kwasu, po czym chłodzi do 100°C i wylewa na lód. Po ochłodzeniu odsącza się 15 g wydzielonego siarczanu 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu, który po przekrystalizowaniu z wody ma temperaturę topnienia 242—244°C. Produkt rozpuszcza się na gorąco w 300 ml wody i wolną zasadę wytrąca wodnym roztworem octanu sodu. Wytrącony biały, bezpostaciowy osad filtruje się, przemywa rozcieńczonym acetonem i suszy. Otrzymuje się 10,2 g 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu o temperaturze topnienia 255—256°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu **znamienny tym**, że 6-etoksy-2-merkaptobenzotiazol poddaje się utlenieniu za pomocą wodnego roztworu nadmanganianu potasu lub podchlorynu sodu, a następnie otrzymaną sól kwasu 6-etoksy-2-benzotiazolosulfonowego ogrzewa z dwumetyloaminą i przeprowadza w 6-etoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazol, który poddaje się hydrolizie za pomocą rozcieńczonego kwasu siarkowego i następnie z ochłodzonego roztworu odsącza wydzielony siarczan 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu, który po przekrystalizowaniu z wody rozpuszcza się na gorąco w wodzie i zadaje octanem sodu w celu wytrącenia 6-hydroksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że sól kwasu 6-etoksy-2-benzotiazolosulfonowego otrzymuje się przez utlenienie 6-etoksy-2-merkaptobenzotiazolu roztworem nadmanganianu potasu lub podchlorynu sodowego w temperaturze 50—80°C.
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że sól kwasu 6-etoksy-2-benzotiazolosulfonowego przeprowadza się w 6-etoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazol przez ogrzewanie z dwumetyloaminą w roztworze wodnym w temperaturze 130—150°C.
4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że 6-hydroksy-dwumetyloaminobenzotiazol otrzymuje się przez hydrolizę 6-etoksy-2-dwumetyloaminobenzotiazolu na drodze ogrzewania kwasem siarkowym o stężeniu 55—70% w temperaturze 120—160°C, w ciągu 10—12 minut.

