



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.II.1969 (P 131 936)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.VI.1972

Kl. 12p, 4/05

MKP C07d 93/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Janina Piechaczek, Alicja Rączka, Barbara Gogolimska, Wanda Cieślik

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2-alkilo-lub 2-alkoksyfenotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-alkilo- lub 2-alkoksyfenotiazyny (numeracja według Chemical Abstracts) przez ogrzewanie pochodnej dwufenyloaminy z siarką w obecności jodu. Wymienione pochodne fenotiazyny stanowią ważne produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu leczniczym.

Znany sposób otrzymywania tych fenotiazyn według opisu patentowego nr 36348 polega na ogrzewaniu pochodnej dwufenyloaminy z siarką w obecności jodu w temperaturze wyższej lub równej 140°C, najlepiej w temperaturze 150—190°C, oziębieniu stopionej mieszaniny i wyodrębnieniu z niej 2-podstawionej fenotiazyny. Jednakże uzyskiwane w tych warunkach wydajności nie są wielkie, a produkt ma niski stopień czystości. Tak więc np. otrzymano 2-metoksyfenotiazynę o temperaturze topnienia 179—180°C z wydajnością 35%. Reakcję prowadzono również w środowisku o-dwuchlorobenzenu, jednak wydajność uzyskano jeszcze mniejszą (P.K. Kadaba i S.P. Massie, J. Org. Chem. 24, 986 (1959).

W reakcji tej istnieje możliwość powstawania dwóch izomerycznych pochodnych fenotiazyny, podstawionych w pozycji 2 lub 4. Z danych piśmiennictwa, a w szczególności z uzyskiwanej stosunkowo niskiej wydajności pochodnych fenotiazyny wynika, że stosowane dotychczas warunki reakcji nie sprzyjały tworzeniu się pochodnych fenotiazyny z podstawnikiem w pozycji 2.

Stwierdzono, że 2-podstawione pochodne fenotia-

2

zyny można otrzymać ze znacznie wyższą wydajnością i o większym stopniu czystości, jeżeli reakcję z siarką w obecności jodu prowadzić w temperaturze niższej niż 140°C. W trakcie procesu ogrzewania w tej temperaturze następuje przy tym samorzutne stopniowo wytrącanie się izomeru podstawionego w pozycji 2, wskutek czego równowaga reakcji przesunęła się w kierunku jego wytwarzania, aż do całkowitego wytrącenia się tego izomeru i zakrzepnięcia mieszaniny. Sposób ten, mający za punkt wyjścia różnicę temperatur topnienia obu izomerów oraz ich rozpuszczalność w mieszaninie reakcyjnej, prowadzi do uzyskania wysokich wydajności izomeru podstawionego w pozycji 2.

Według wynalazku 3-alkilo- lub 3-alkoksydwufenyloaminę poddaje się ogrzewaniu z siarką w obecności jodu w temperaturze niższej niż 140°C, korzystnie w temperaturze 125—130°C, aż do całkowitego zakrzepnięcia mieszaniny reakcyjnej, po czym mieszaninę oczyszcza się znanymi sposobami, np. przez krystalizację z rozpuszczalnika, korzystnie z toluenu.

Przykład. Mieszaninę 199,3 g (1 mol) 3-metoksydwufenyloaminy, 64 g (2 gramatomy) siarki i 1 g jodu ogrzewano na łaźni olejowej w temperaturze 125—130°C aż do całkowitego zakrzepnięcia mieszaniny reakcyjnej (około 4 godzin). Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano 1700 ml toluenu i ogrzewano w temperaturze wrzenia aż do całkowitego rozpuszczenia pro-

duktu reakcji, po czym do roztworu dodano 15 g aktywowanego tlenku glinowego i ogrzewano w ciągu godziny w temperaturze wrzenia mieszaniny. Gorącą mieszaninę przesączono, a osad tlenku glinowego przemyto 100 ml wrzącego toluenu.

Z połączonych przesączów po ochłodzeniu do temperatury 0°C odsączono osad i przemyto 80 ml toluenu. Mokry osad krystalizowano powtórnie z 1350 ml toluenu z użyciem 10 g aktywowanego tlenku glinowego. Osad 2-metoksyfenotiazyny wysuszono w temperaturze 100°C. Otrzymano około 160 g produktu o temperaturze topnienia 187—189°C. Z przesączu po dwóch krystalizacjach po zateżeniu otrzymano jeszcze drugi rzut produktu, który dwukrotnie krystalizowano. Łącznie otrzy-

mano około 180 g 2-metoksyfenotiazyny o temperaturze topnienia 187—189°C, co stanowi około 78,5% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-alkilo- lub 2-alkoksyfenotiazyny przez ogrzewanie 3-alkilo- lub 3-alkoksydwufenyloaminy z siarką w obecności jodu, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze niższej niż 140°C, korzystnie w temperaturze 125—130°C, do chwili całkowitego zakrzepnięcia mieszaniny reakcyjnej, po czym mieszaninę oczyszcza się znanymi sposobami, np. przez krystalizację rozpuszczalnika, korzystnie z toluenu.