

607 ab 93/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 38481

Kl. 12 p, 4

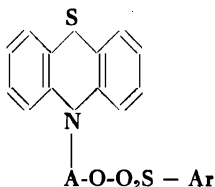
Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc
Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 23 marca 1954 r.

Pierwszeństwo: 20 kwietnia 1953 r. dla zastrz. 2-4
(Wielka Brytania)

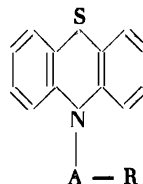
Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, a zwłaszcza nowych estrów sulfonowych 10-hydroksyalkylofenotiazyn, a wzorze ogólnym



w którym A oznacza dwuwartościowy prosty lub rozgałęziony nasycony alifatyczny łańcuch węglowodorowy zawierający 2 lub 3 atomy węgla, przy czym co najmniej dwa z tych atomów węgla znajdują się pomiędzy atomem azotu w pierścieniu i atomem tlenu bocznego łańcucha, a Ar oznacza aromatyczny rodnik jak fenyl lub p-tolyl. Poza tym aromatyczne pierścienie

fenotiazyny mogą być ewentualnie podstawione i zawierać w położeniu 1 lub 3 (numeracja Beilstein'a) podstawnik, którym może być atom chlorowca (np. chlor) lub grupa metylowa lub metoksy.

Według wynalazku nowe estry sulfonowe wytwarza się poddając reakcji pochodną fenotiazyny o wzorze,



w którym A posiada znaczenie podane powyżej ze związkiem o wzorze T-Ar, w którym Ar oznacza rodnik aromatyczny. R i T oznaczają ato-

my lub grupy zdolne na skutek reakcji do wytwarzania ugrupowania — O — O_2S —. Najkorzystniej jest, gdy R stanowi grupę wodorotlenową, a związek T-Ar jest arylomonosulfonohaloidem, w innym przypadku R może być atomem chlorowca, a związek T-Ar solą srebrową kwasu arylomonosulfonowego.

Nowe estry sulfonowe są cennymi pośrednimi produktami do wytwarzania związków leczniczych.

Wynalazek wyjaśniają podane niżej przykłady, nie ograniczające jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 20 g 1-(10'-fenotiazynylo) — 2 — propanolu (o temperaturze wrzenia 190—195°C pod ciśnieniem 0,35 mm słupa Hg) w 60 cm³ pirydyny dodaje się roztworu 15,45 g chlorku p-toluenosulfonowego w 40 cm³ pirydyny i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na 500 g lodu utłuczonego na mialko, przy czym tworzy się oleisty osad, który szybko krystalizuje. Aby osiągnąć całkowite wytrącenie dodaje się 500 cm³ wody. Produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu. Otrzymany produkt następnie przekrystalizowuje się z 145 cm³ octanu etylowego. W ten sposób otrzymuje się 16 g p-toluenosulfonianu 1 — (10'-fenotiazynylo) — 2-propylu, o temperaturze topnienia 150—151°C (Kofler).

Przykład II. Roztwór 1,45 g p-toluenosulfonianu srebra i 1,4 g 1-(10'-fenotiazynylo) — 2 — chloropropanu w 15 cm³ acetonitrylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny. Po ostudzeniu mieszaniny reakcyjnej odsącza się wytrącony osad chlorku srebrowego i przesącz zagęszcza pod próżnią. Następnie pozostałość rozpuszcza się w 15 cm³ chloroformu, odsącza substancje nierozpuszczalne (chlorek srebra) i przesącz zagęszcza pod próżnią. Pozostałość stałą zadaje się 8 cm³ octanu etylowego, odsącza, przemywa 2 cm³ octanu etylowego i otrzymuje się w ten sposób 1,35 g p-toluenosulfonianu 1 — (10'-fenotiazynylo) — 2 — propylu, który po przekrystalizowaniu z octanu etylowego topi się w temperaturze 149—151°C (Kofler).

Przykład III. Roztwór 1,67 g p-toluenosulfonianu srebra i 1,5 g 1-(10'-fenotiazynylo) — 2 — chloroetanu w 10 cm³ dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2½ godziny. Następnie oziębia się, odsącza powstały osad chlorku srebrowego i przemywa go 2 cm³ dwumetyloformamidu. Przesącz wlewa się do 50 cm³ wody, przy czym wytrąca się gęsty olej, który wyciąga się 50 cm³ eteru, a na-

stępnie dwa razy po 25 cm³ eteru. Wyciągi eterowe przemywa się 25 cm³ wody i suszy nad siarczanem sodowym, część eteru odpędza się pod próżnią i produkt wykryształizowuje. Produkt odsącza się i przemywa 5 cm³ eteru. W ten sposób otrzymuje się 0,9 g p-toluenosulfonianu 1-(10'-fenotiazynylo) -2-etylu, który po przekrystalizowaniu z octanu etylowego topi się w temperaturze 141°C (Kofler).

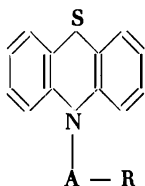
Przykład IV. Do roztworu 10 g 1-(3'-chloro-10'-fenotiazynylo) -3-propanolu w 20 cm³ pirydyny dodaje się 6,4 g chlorku benzenosulfonowego. Miesza się w ciągu 5 godzin, pozostawia w spoczynku na noc w temperaturze pokojowej i następnie wlewa do 200 cm³ wody. Wytrąca się produkt w postaci pomarańczowego oleju, nie krystalizującego. Zobjętnia się go 19 cm³ kwasu solnego (o gęstości 1,19) i wyciąga 100 cm³ chloroformu, a następnie 30 cm³ i 20 cm³. Wyciągi chloroformowe przemywa się 30 cm³ kwasu solnego, a następnie 50 cm³ wody. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym i następnie odpędza chloroform ogrzewając na łaźni wodnej pod próżnią. W ten sposób otrzymuje się 12,5 g oleju czerwono-pomarańczowego, bardzo lepkiego, który stanowi benzenosulfonian 1 — (3'-chloro-10'-fenotiazynylo) -3-propylu.

Identyczność związku ustalono za pomocą analizy i reakcji z dwuetyloaminą, która daje 1 — (3'-chloro-10'-fenotiazynylo) -3- dwuetyloamino-propan, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 178°C (Kofler).

Przykład V. Do roztworu 10 g 1-3'-metylo-10'-fenotiazynylo)-3-propanolu w 50 cm³ pirydyny dodaje się 7,05 g chlorku p-toluenosulfonowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny 250 g lodu, 250 g wody i 50 cm³ kwasu solnego o gęstości 1,19. Wytrąca się olej, który wyciąga się eterem, dwukrotnie ilością po 200 cm³. Roztwory eterowe łączy się i przemywa 50 cm³ nasyconego roztworu węgla sodowego, a następnie 50 cm³ wody. Po wysuszeniu roztworu eterowego nad siarczanem sodowym, odpędza się eter ogrzewając na łaźni wodnej. W ten sposób otrzymuje się 8,5 g p-toluenosulfonianu 1-(3'-metylo-10'-fenotiazynylo) -3-propylowego, którego identyczność określono na podstawie analizy i za pomocą reakcji z dwuetyloaminą, która prowadzi do 1-(3'-metylo-10'-fenotiazynylo) -3- dwuetyloamino-propanu, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 166—168°C.

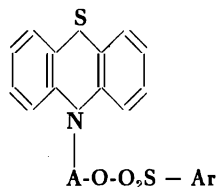
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, znamienny tym, że pochodną fenotiazyny o wzorze ogólnym,



w którym A oznacza dwuwartościowy, prosty lub rozgałęziony nasycony alifatyczny łańcuch węglowodorowy, zawierający 2 lub 3 atomy węgla, przy czym co najmniej dwa z tych atomów węgla znajdują się pomiędzy atomem azotu w pierścieniu a grupą R, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym T-Ar, w którym Ar oznacza rodnik aromatyczny jak fenyl lub p-tolyl, przy czym R i T oznaczają atomy lub grupy, zdolne na skutek reakcji do wytworzenia ugrupowania -O-O₂S — tak, że w wyniku otrzymuje się

estry sulfonowe 10-hydroksyalkilofenotiazyn o wzorze ogólnym.



2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się reakcji pochodną fenotiazyny o podanym wzorze ogólnym, w którym R oznacza grupę wodorotlenową, ze związkiem T-Ar stanowiącym arylomonosulfohaloidek.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się reakcji pochodną fenotiazyny o podanym wzorze ogólnym, w którym R oznacza atom chlorowca ze związkiem T-Ar, stanowiącym sól srebrną kwasu arylomonosulfonowego.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że stosuje się pochodne fenotiazyny o podanym wzorze ogólnym, podstawione w położeniu 1 lub 3, chlorowcem, grupą metylową lub grupą metoksy.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych