



Patent dodatko-
wy do patentu _____

Zgłoszono: 26. VII. 1962 (P 99 367)

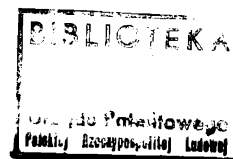
Pierwszeństwo: 08. XII. 1961 Niemiecka Repu-
blika Demokratyczna

Opublikowano: 14. III. 1966

Kl. 12p, 4/05

MKP C 07 d 93/14

UKD



Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Drezno (Niemiec-
ka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania 10-dwualkiloaminoalkilofenotiazyn

1

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarza-
nia zasad fenotiazyny o ogólnym wzorze 1, w któ-
rym R oznacza wodór, chlorowiec, grupę alkilową,
alkoksyłową, alkilotio lub acylową, B oznacza roz-
gałęziony lub nierozgałęziony łańcuch alkanowy
o 2—7 atomach węgla a T oznacza resztę dwual-
kiloaminową, której grupy alkilowe zawierają 1—
5 atomów węgla lub stanowią resztę aminy cyk-
licznej i mogą być zamknięte w pierścieniu, na dro-
dze kondensacji fenotiazyny z halogenkami dwu-
alkiloaminoalkilowymi wobec wodorotlenków me-
tali alkalicznych.

Jakkolwiek przeprowadzano liczne badania nad
zależnością działania farmakologicznego zasad fe-
notiazyny od ich budowy chemicznej, jednak spo-
sobów wytwarzania tych związków nie opracowa-
no dotychczas dokładnie.

Główny przemysłowy sposób wytwarzania fe-
notiazyn polega na kondensacji fenotiazyny zawie-
rającej wolny atom wodoru w pozycji 10 z do-
wolnymi halogenkami aminoalkilowymi o wzorze
X—B—T, w którym podane symbole mają nastę-
pujące znaczenie:

X — chlorowiec

B — łańcuch węglowy o 2—7 atomach węgla,

T — reszta dwualkiloaminowa, której grupy
alkilowe zawierają 1—5 atomów węgla
lub stanowią resztę aminy cyklicznej,

2

ewentualnie zamknięta w pierścieniu na
przykład reszta piperydylowa, morfolino-
wa itp.

W opisach patentowych wymienione są jako
środki kondensujące częstokroć bez dowodów w po-
staci przykładów postępowania, metale alkaliczne
i ich pochodne, jak wodoroki, amidy, alkoholany,
metaloalkile, metaloaryle, wodorotlenki itp. jak
na przykład wodorek litu, amidek sodu, amidek
potasu, trzeciorzędowy butylan sodu, fenylolit,
sproszkowany wodorotlenek sodowy i sproszko-
wany wodorotlenek potasowy.

Gdy chodzi jedynie o wytwarzanie małych ilości
zasad fenotiazyny do celów naukowych, nie przy-
wiązuje się wagi do wydajności kondensacji. Je-
żeli jednak chodzi o przemysłowe wytwarzanie
tych produktów, cennych jako środki lecznicze,
to przebieg kondensacji zarówno pod względem
łatwości jej przeprowadzania jak i wydajności,
ceny surowców i materiałów pomocniczych, oraz
sposób przeróbki i odzyskiwania stosowanych ma-
teriałów odgrywają rolę decydującą. Z tego
względu tylko niektóre z wymienionych środków
kondensujących przyjęły się w praktyce. Do nich
należy w pierwszym rzędzie amidek sodowy.

Wodorotlenek sodowy i wodorotlenek potasowy
nie są stosowane przy wytwarzaniu zasad fenotia-
zyny na skalę techniczną, gdyż w przeciwieństwie

do amidku sodowego pozwalają na otrzymanie produktów końcowych tylko z bardzo małą wydajnością.

Przyczyną tego, że kondensacja w obecności wodorotlenków metali alkalicznych przebiega gorzej aniżeli w przypadku stosowania amidku sodowego jest prawdopodobnie trudność dokładnego rozprzawiania wodorotlenków metali alkalicznych w ośrodkach organicznych, w których są one nierozpuszczalne. Prawdopodobnie w związku z tym w literaturze opisującej kondensację wobec wodorotlenku sodowego podkreśla się fakt stosowania dokładnie sproszkowanego wodorotlenku sodowego, ale nawet w tym przypadku nie osiąga się zadowalających wyników. Wiadomo jednakże, że wytwarzanie, trwałość i stosowanie sproszkowanych wodorotlenków metali alkalicznych ze względu na silną higroskopijność i własności żrące napotyka na trudności.

W literaturze określa się jako szczególnie odpowiednie do kondensacji fenotiazyn i chlorków alkiloaminowych także pochodne metali alkalicznych, z których łatwo powstają sole metalu i fenotiazyny, przy czym przebieg kondensacji jest taki; że początkowo pochodna metalu tworzy z fenotiazyną sól, która następnie kondensuje z halogenkami alkilowymi lub aminoalkilowymi analogicznie do reakcji Würtza z wytworzeniem halogenku metalu alkalicznego.

Amidek sodowy jest typowym środkiem, który już w temperaturze pokojowej wytwarza łatwo z fenotiazyną, żółtą sól sodową, bardzo nietrwałą na powietrzu i wobec wilgoci. Wodorotlenek sodowy nie jest tak samo skutecznym środkiem jak amidek sodowy. Podczas reakcji wodorotlenku sodowego z fenotiazyną powstaje sól sodowa fenotiazyny i jednocześnie woda, która ponownie rozkłada wytworzoną sól na fenotiazynę i NaOH. Z tego względu przy stosowaniu wodorotlenku sodowego jako środka kondensującego proponowano, aby podczas pierwszego stadium reakcji oddestylować w ciągu kilku godzin tworzącą się wodę, a dopiero potem prowadzić kondensację z chlorkiem alkiloaminowym.

Taki sposób postępowania prócz konieczności stosowania kosztownej aparatury i długotrwałego przebiegu procesu, posiada jeszcze tę niedogodność, że całość wytworzonej wody nie daje się oddestylować z mieszaniny reakcyjnej, wobec czego wynik kondensacji nie jest zadowalający.

Stwierdzono, że przy zachowaniu odpowiednich warunków reakcji można spowodować, aby użycie wodorotlenków metali alkalicznych NaOH i KOH jako środków kondensujących doprowadziło do tych samych a nawet lepszych efektów, aniżeli w przypadku stosowania w czasie kondensacji amidku sodowego.

Sposób według wynalazku polega na tym, że na 1 mol fenotiazyny i 1 mol chlorku alkiloaminowego stosuje się więcej niż 2,5 mola wodorotlenku metalu alkalicznego, korzystnie 3–7 moli, przy czym stopień rozdrobnienia nie ma wpływu na przebieg kondensacji.

Fakt, że kondensacja fenotiazyny z chlorkiem alkiloaminowym zależy w dużym stopniu od odpowiedniego nadmiaru środka kondensującego to jest wodorotlenku metalu alkalicznego, nie był dotychczas opisany w literaturze. Przez odpowiednio wysoki nadmiar wodorotlenku metalu alkalicznego stosowany według wynalazku, osiąga się przebieg kondensacji taki sam a w niektórych przypadkach lepszy, niż przy stosowaniu amidku sodowego:

Sposób według wynalazku umożliwia prowadzenie kondensacji na skalę techniczną. Optymalne ilości technicznych wodorotlenków metali alkalicznych, stosowane przy kondensacji mogą być różne, w zależności od podstawników fenotiazyny i od rodzaju chlorku alkiloaminowego. Z załączonych poniżej tablic wynika, że: — dla reakcji fenotiazyny i chlorku β -dwumetyloaminoizopropylowego optymalna ilość środka kondensacyjnego wynosi 3 mole wodorotlenku sodowego; — dla reakcji fenotiazyny i chlorku β -dwumetyloaminoetylowego 6 i więcej moli wodorotlenku sodowego; — dla reakcji 3-chlorofenotiazyny i chlorku 3-dwumetyloaminoizopropylowego — więcej niż 5 moli wodorotlenku sodowego na 1 mol fenotiazyny poddawanej kondensacji.

Wspomniane przykłady nie wykluczają, że w niektórych reakcjach potrzeba 7, 10, i więcej moli wodorotlenku sodowego na 1 mol fenotiazyny. Na ogół stosuje się 3–7 moli. Zaznacza się, że wspomniane ilości wodorotlenku sodowego stosuje się w odniesieniu do kondensacji jednego mola fenotiazyny i jednego mola wolnego zasady chlorku z jednym atomem chlorowca.

Sposób według wynalazku wykazuje w stosunku do znanych sposobów wiele zalet, dzięki czemu nadaje się szczególnie do przemysłowego wytwarzania zasad fenotiazyny. W porównaniu z procesem kondensacji wobec amidku sodowego, sposób ten jest dogodniejszy i bezpieczniejszy, gdyż nie wymaga specjalnych środków zabezpieczających, niezbędnych przy wytwarzaniu, transporcie, składowaniu i przeróbce wybuchowego amidku sodowego, a jednocześnie pozwala na uzyskanie wydajności takiej samej albo wyższej, niż przy kondensacjach wobec amidku sodowego.

W porównaniu ze znanymi metodami kondensacji wobec NaOH wymienionymi w nielicznych tylko opisach patentowych sposób według wynalazku posiada tę zaletę, że zamiast drobno sproszkowanych wodorotlenków metali alkalicznych, które są trudne do wytwarzania i składowania, stosuje się techniczne wodorotlenki metali alkalicznych w postaci łusek, uzyskując dużą wydajność produktu końcowego. Poza tym sposób ten zapewnia wykorzystanie cennych surowców to jest fenotiazyny i chlorku alkiloaminowego, co pozwala na wyeliminowanie procesu odzyskiwania nieprzereagowanego materiału.

Z niżej podanych przykładów wynika, że sposób według wynalazku jest równie dobry lub lepszy niż dotychczas przeprowadzane technicznie sposoby kondensacji za pomocą amidku sodowego.

Postęp techniczny sposobu według wynalazku jest szczególnie wyraźny, jeżeli obserwuje się kondensację fenotiazyn podstawionych w pozycji 3.

Jako fenotiazyny podstawione w pozycji 3 wchodzi w rachubę substancje o wzorze 2, w którym R oznacza chlorowiec grupę alkilową, alkoxyłową, grupę alkitio albo resztę acylową na przykład 3-chlorofenotiazyna, 3-metylenofenotiazyna, 3-acetylofenotiazyna i inne.

Dotychczas uważano, że fenotiazyny podstawione w pozycji 3 ze względu na swą strukturę sferyczną mają wpływ hamujący na wprowadzenie podstawnika w pozycję 10 fenotiazyny. Prawdopodobnie z tego względu w literaturze nie podawano, że warunki kondensacji wobec NaNH_2 są w tym przypadku równie dobre jak przy kondensacji fenotiazyn nie podstawionych w pozycji 3. Dlatego opisywano jedynie różne odmiany sposobu kondensacji jak na przykład czas gotowania w ciągu 18 godzin albo stosowanie wyżej wrzających rozpuszczalników jak ksylen (niemieckie opisy patentowe nr 14061, nr 18070 oraz nr 18150).

Nieoczekiwanie stwierdzono, że stosowanie technicznych wodorotlenków metali alkalicznych w ilościach wyższych niż dotychczas stosowane to jest 1–1,5 mola NaOH na molową przemianę kondensacji zapewnia dobry przebieg kondensacji z wysoką wydajnością.

Kondensacja 3-acetylofenotiazyny, która w obecności NaNH_2 nie przebiega w stopniu zadowalającym i w czasie której tworzą się znaczne ilości żywicy a produkt jest trudny do oczyszczania, przeprowadzona sposobem według wynalazku przebiega szybko, łatwo i praktycznie biorąc, bez produktów ubocznych oraz z wysoką wydajnością.

Wykazując wyżej wymienione zalety, sposób według wynalazku nie stwarza również trudności technologicznych. Jeżeli surową mieszaninę reakcyjną miesza się na przykład z wodą w celu oddzielenia otrzymanej zasady fenotiazyny, przy stosowaniu sposobu według wynalazku warstwę organiczną można łatwo oddzielić od warstwy wodnej w przeciwieństwie do kondensacji wobec NaNH_2 .

W przypadku kondensacji wobec amidku sodowego, decydujący wpływ na przebieg kondensacji ma żółta, łatwo rozkładająca się sól sodowa fenotiazyny, podczas gdy w sposobie według wynalazku wytwarzanie się sodowej soli fenotiazyny ma podrzędne znaczenie i sól ta nie występuje w większej ilości.

Równania przedstawione na wzorze 3 i 4, obrazują wprowadzenie metalu do cząsteczki fenotiazyny za pomocą NaNH_2 względnie NaOH .

Przeprowadzanie kondensacji sposobem według wynalazku jest łatwiejsze dzięki temu, że nie wytwarza się sól metalu alkalicznego fenotiazyny o dużej objętości, co występuje na przykład przy kondensacji wobec NaNH_2 , i powoduje tworzenie się przy zbyt małej ilości rozpuszczalnika gęstej papki soli. Z tego powodu na przykład przy kondensacjach za pomocą NaNH_2 na 100 moli fenotiazyny trzeba zastosować 100–300 litrów toluenu lub benzenu, podczas, gdy w sposobie według wy-

nalazku kondensacja przebiega łatwo już przy stosowaniu 20–40 litrów na 100 moli fenotiazyny.

W sposobie według wynalazku możliwe jest nie tylko zmniejszenie ilości rozpuszczalnika, lecz również stosowanie innych rozpuszczalników jak na przykład prócz toluenu i benzenu, również acetonu, dwuoksanu, tetrahydrofuranu, anizolu itd. przy czym na przykład przy zastosowaniu acetonu osiąga się dodatkowe korzyści techniczne ze względu na jego niską temperaturę wrzenia.

Należy zaznaczyć, że sposób według wynalazku daje korzystne wyniki jedynie w przypadku kondensacji fenotiazyny z chlorkami alkiloaminowymi, natomiast kondensację z organicznymi halogenkami alkilowymi, jak bromek butylu, przeprowadza się tylko w obecności NaNH_2 .

Poniżej podane są przykłady, które jednak nie ograniczają sposobu według wynalazku.

Przykład I. 40 g fenotiazyny, 300 ml acetonu i 70 g technicznego wodorotlenku sodowego ogrzewa się do temperatury wrzenia mieszając, na łaźni wodnej. Do wrzącej mieszaniny wkrapla się 29 g świeżo przedestylowanego chlorku β -dwumetyloaminoetylowego. Po skończonym wkraplaniu miesza się przez 4 godziny nadal ogrzewając. Po ochłodzeniu roztwór organiczny odfiltrowuje się a pozostałe sole przemycia świeżym acetonem. Z połączonych wyciągów acetonowych oddestylowuje się rozpuszczalnik. Pozostałą surową zasadę destyluje w temperaturze 251–255°C pod ciśnieniem 12 mm Hg i redestyluje. Wydajność 49 g = 82% wydajności teoretycznej. Stosując w przykładzie I mniejsze ilości NaOH osiąga się wyniki podane w tablicy 1.

Tablica 1

Ilość technicznego NaOH		Stosunek molowy fenotiazy-na/NaOH	Wydajność
w g	w molach		
12	0,3	1:1,5	30,5%
30	0,75	1:3,75	57,0%
50	1,25	1:6,25	72,0%
70	1,75	1:8,75	82,0%

Przykład II. 50 g fenotiazyny, 200 ml toluenu i 85 g technicznego NaOH ogrzewa się mieszając, na łaźni wodnej do 75°C. Następnie w ciągu 30 minut wkrapla się 40 g świeżo przedestylowanego chlorku β -piperydinoetylowego w postaci 50%-owego roztworu toluenowego. Miesza się jeszcze przez 90 minut w temperaturze 75°C, a następnie w ciągu 4 godzin na wrzącej łaźni wodnej. Do ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 2 litry wody. Oddziela się warstwę toluenową i suszy ją za pomocą Na_2SO_4 . Następnie odsącza się i przesącza destyluje pod ciśnieniem 12 mm Hg z wrzącej łaźni wodnej. Pozostaje około 77,5 g (ilościowo) czystej jasnej zasady, którą rozpuszcza się przez lekkie podgrzewanie w H_2SO_4 po czym roztwór filtruje się przez nuczę i alkalizuje. Oddziela się jasną zasadę, którą ekstrahuje się toluenem. Warstwę toluenu po oddzieleniu od warstwy wodnej

suszy się, a następnie oddestylowuje z niej toluen. Pozostałą zasadę rozpuszcza się w 300 ml acetonu. Do roztworu acetonu wprowadza się gazowy HCl stosując chłodzenie wodą, przy czym wytrąca się chlorowodorek zasady. Wydajność wynosi około 72 g = 84% wydajności teoretycznej. Stosując w przykładzie II inne ilości NaOH osiąga się wyniki podane w tablicy 2.

Tablica 2

Stosunek molowy fenotiazyna/NaOH	Wydajność chlorowodoru
1:1,5	około 25%
1:4,0	około 60%
1:8,5	około 84%

Przykład III. 100 g fenotiazyny (0,5 mola), 60 g technicznego wodorotlenku sodowego (1,5 mola), 70 g technicznego chlorku β -dwumetyloaminoizopropylowego i 200 ml toluenu ogrzewa się mieszając do wrzenia przynajmniej w ciągu 2,5 godziny. Po ochłodzeniu wlewa się tyle wody, aby nastąpiło rozdzielenie warstw. Po oddzieleniu górnej warstwy oddestylowuje się z niej toluen. Pozostaje około 140 g surowej zasady. Zasadę destyluje się w temperaturze 227–235°C pod ciśnieniem 12 mm Hg i otrzymuje jasny, czysty olej zawierający dwa izomery to jest 2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-fenotiazynę-(10) oraz 2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylofenotiazynę-(10). Olej rozpuszcza się w metanolu i stężonym roztworem kwasu szczawiowego w CH₃OH w obecności śladów tiomocznika, strąca się z wydajnością 135 g = 72,5% wydajności teoretycznej kwasny szczawian 2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylofenotiazyny o temperaturze topnienia 216–218°. Ze szczawianu uzyskuje się czystą zasadę o temperaturze wrzenia 232–235° przy ciśnieniu 12 mm Hg z wydajnością 65% w odniesieniu do fenotiazyny. Postępując w opisany sposób przy stosowaniu różnych ilości NaOH uzyskuje się wyniki podane w tablicy 3.

Tablica 3

Stosunek molowy fenotiazyna/NaOH	Wydajność czystej zasady (2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylofenotiazyna-10) Temperatura wrzenia przy 12 mm Hg 232–235°
1:1,0	około 30%
1:1,2	40–44%
1:3,0	65%
1:4,0	około 70%

Przykład IV. 116,5 g technicznej chlorofenotiazyny (0,5 mola), 150,0 g technicznego wodorotlenku sodowego (3,75 mola) i 250 ml toluenu ogrzewa się mieszając, do łagodnego wrzenia. Wkrapla się powoli 70 g chlorku β -dwumetyloaminoizopropylowego. Po czterogodzinnym ogrzewaniu

ochładza się i dodaje tyle wody, aby nastąpiło rozpuszczenie osadu. Warstwę organiczną oddziela się i oddestylowuje z niej toluen, a otrzymaną surową zasadę destyluje się w próżni. Jej temperatura wrzenia wynosi 205–207°C pod ciśnieniem 1 mm Hg a wydajność wynosi około 130 g = 80,5% wydajności teoretycznej. Postępując w opisany sposób przy stosowaniu mniejszych ilości NaOH uzyskuje się wyniki podane w tablicy 4.

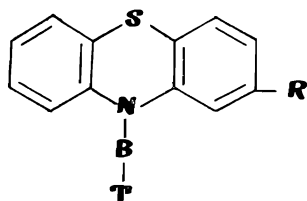
Tablica 4

Stosunek molowy chlorofenotiazyna/NaOH	Wydajność oczyszczonej destylowanej i redestylowanej zasady w % wagowych
1:1,0	30,8
1:2,5	57,0
1:4,0	74,0
1:5,0	75,0
1:7,5	80,5

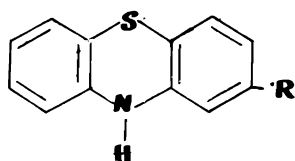
Przykład V. 10 kg fenotiazyny, 5 kg wodorotlenku sodowego i 20 litrów toluenu ogrzewa się mieszając do wrzenia. Do wrzącej mieszaniny wprowadza się powoli w ciągu 30 minut 7 kg technicznego chlorku β -dwumetyloaminoizopropylowego. Osad po 2,5 godzinach ogrzewania wykazuje szare zabarwienie. Reakcję prowadzi się jeszcze godzinę, po czym pozostawia mieszaninę do ostudzenia, oddziela się warstwę toluenu a następnie filtruje przez tkaninę filtracyjną do naczynia destylacyjnego. Pozostały nierozpuszczony osad ekstrahuje się świeżym toluenem, który również odsacza się do naczynia destylacyjnego. Toluenu oddestylowuje się a otrzymane 14,2–14,4 kg surowej zasady odpowiada praktycznie ilościowej przemianie.

Zastrzeżenia patentowe

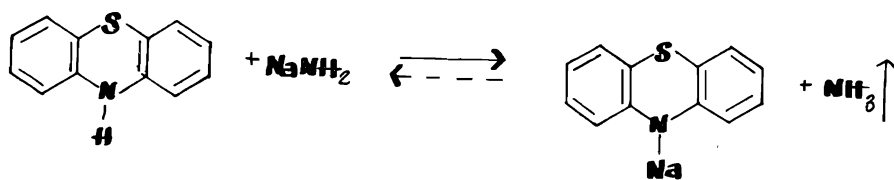
1. Sposób wytwarzania 10-dwualkiloaminoalkilofenotiazyny o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, chlorowec, grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio lub amyłową, B oznacza rozgałęziony lub nierozgałęziony łańcuch alkilowy o 2–7 atomach węgla a T oznacza resztę dwualkiloaminową, której grupy alkilowe zawierają 1–5 atomów węgla lub stanowią resztę aminy cyklicznej, która może być też zamknięta w pierścieniu na drodze kondensacji fenotiazyny o wzorze 2, z halogenkami dwualkiloaminoalkilowymi o wzorze X–B–T, w których R, B i T mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlorowec, w obecności wodorotlenków metali alkalicznych, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności nadmiaru wodorotlenku metalu alkalicznego w stosunku do fenotiazyny, przy czym na 1 mol fenotiazyny stosuje się co najmniej 2,5 mola, najkorzystniej 3–7 moli wodorotlenku.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się technicznie czyste wodorotlenki metali alkalicznych.



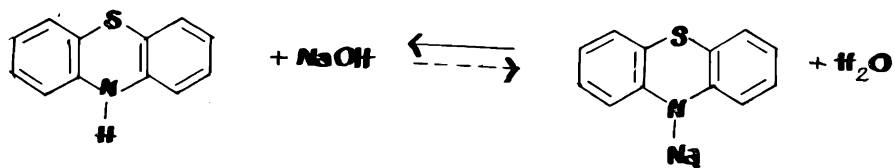
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4