



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.10.1968 (P. 129575)

Pierwszeństwo: 16.10.1967 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.09.1974

Kl. 12p,4/05

MKP C07d 93/14

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: VEB Arzneimittelwerk Drezden, Radebeul
(Niemiecka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania 9,9-dwutlenku
10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 9,9-dwutlenku 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny o wzorze przedstawionym na rysunku.

Związek ten jest środkiem przeciwalergicznym, który otrzymywano dotychczas na drodze kondensacji 9,9-dwutlenku fenotiazyny z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanem i następnego oddzielenia powstających przy tym izomerycznych zasad (opis patentowy NRD nr 44585; opis patentowy NRD nr 54363) lub na drodze tak zwanego pośredniego utleniania (opis patentowy NRD 51856), w którym 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazynę przeprowadza się przez działanie estrem kwasu chlorowęgłowego w niezasadowy związek karboetoksyłowy, który za pomocą H_2O_2 przekształca się w 9,9-dwutlenek. Po hydrolizie otrzymuje się 9,9-dwutlenek 10-(2'-metyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny, który po metylowaniu przekształca się w związek o wzorze przedstawionym na rysunku.

Bezpośrednie utlenianie 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny do 9,9-dwutlenku 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny, zachodzące według schematu podanego na rysunku nie jest znane.

Takie bezpośrednie utlenianie opisano tylko dla strukturalnie odmiennie zbudowanych zasad fenotiazynowych (H. L. Jale i inni, I. Amer. Chem.

2

Soc., 79, 4375 (1957); O. Hromatke i inni, Monatshefte Chemie 88, 347 (1957).

Przeciwko zastosowaniu sposobu bezpośredniego utleniania do utleniania 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny do jej 9,9-dwutlenku przemawia wiele przesłanek. I tak z literatury fachowej wiadomo, że 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyna stanowi związek o małej trwałości, który na świetle i powietrzu łatwo rozkłada się i dlatego zwłaszcza wobec takich wpływów rozkładających go musi być chroniony (O. Hromatke, Monatsh. Chemie 88, 347 (1957)). Szczególnie w środowisku kwaśnym jest ten związek tak nietrwały, że próby skutecznego utleniania tej zasady nie roszą nadziei na sukces.

Również Nano (porównaj G. M. Nano, Boll. Chimico Farmaceutico 101, (1962) 9, 694, 697) wskazał w swych próbach z 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyną na wysoką wrażliwość oksydacyjną i skłonność do rozkładu tej zasady, otrzymując w warunkach swych badań pewną ilość nieoczekiwanych produktów utleniania, wśród których nie stwierdzono obecności 9,9-dwutlenku.

Mimo, że przebieg utleniania podstawionych fenotiazyn bardzo różnie jest oceniany w dotychczasowej literaturze, można między innymi stwierdzić, że nie zasadowo podstawione fenotiazyny bardzo łatwo mogą być utlenione do dwutlenku, podczas, gdy zasadowe aminoalkilofenotiazyny dają bardzo różnorodne produkty utleniania, takie, jak

N-tlenki, S-tlenki, N.S.-dwutlenki, S-dwutlenki i N. S.-trójtlenki lub też produkty z grupami hydroksylowymi w pierścieniu (J. P. Bourguin i inni, *Helv. chim. acta* 42, (1959) 259—281; H. Silman i inni, *Journ of Org. Chem.* 23 (1958) 1903—06; A. Ch. Schmalz i inni, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 5455—59; R. B. Moffett i inni, *J. Amer. Chem. Soc.* 82, (1960) 1600; H. J. Shine i inni, *Journ. of Org. Chem.* 30 (1965) str. 2130—39).

Przy tej różnorodności możliwych do otrzymania produktów utleniania, wśród których S- i N- zasady tlenki mogą odznaczać się, podobnie jak nieutlenione zasady wyjściowe, odmienną nietrwałością i skłonnością do rozkładu, nie jest dziwnym fakt, że bezpośrednie utlenianie zasadowych aminoalkylofenotiazyn nie we wszystkich przypadkach jest zadawalające. Jakościowy i ilościowy przebieg takiego utleniania oczywiście zależy w istotnej mierze od struktury i stabilności zasady wyjściowej. Nano (cytowany wyżej) i inni ustalili, że utlenianie 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny przebiega zupełnie inaczej niż w przypadku ściśle pokrewnych 10-(γ-dwumetyloamino-propylo)-fenotiazyn. Zwrócono uwagę na ustaloną in vivo dla zasad fenotiazynowych różnorodność zachowania przy utleniającym metabolizowaniu (J. S. Forrest i inni, *Proc. Meeting Coll. Intern. Neuropsychopharmacol* 3rd München 1962 (1964) str. 397—403).

Okazało się też (J. P. Bourguin i inni, *Helv. chim. acta* 42, (1959) 259—281), że znane jest bardzo łatwe i z wysoką wydajnością przebiegające utlenianie zasady stabilizowanej w położeniu-3 za pomocą bromowania, zaś przy utlenianiu piroolidynoetylofenotiazyny do dwutlenku uzyskuje się tylko 22% wydajności (R. B. Moffett i inni, *J. Amer. Chem. Soc.* 82, (1960) 1600).

Wiadomo także z *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 38 (1963) strony 623—633 i z *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 35, (1960) strony 168—172, że zasady fenotiazynowe podczas utleniania za pomocą wodnych roztworów nadsiarczanowych zachowują się niejednokrotnie, to jest zależnie od tego, czy atom azotu grupy zasadowej jest połączony poprzez 2 czy 3 atomy węgla znajdujące się w łańcuchu, przy czym rozgałęzienie łańcucha dwualkilaminoalkilowego nie wywiera istotnego wpływu. Ważne są zatem tylko atomy węgla znajdujące się w łańcuchu prostym, podczas gdy atomy węgla w łańcuchu bocznym są nieistotne. Obowiązuje przy tym następująca reguła:

- a) jeżeli w prostym łańcuchu między dwoma atomami azotu znajdują się tylko 2 atomy węgla, wówczas podczas utleniania następuje rozszczepienie łańcucha dwualkilaminoalkilowego z utworzeniem odpowiedniej aminy drugorzędowej, aldehydu i niezasadowej pochodnej fenotiazyny; oraz
- b) jeżeli w łańcuchu prostym między dwoma atomami azotu znajdują się 3 atomy węgla, wówczas następuje utlenienie do sulfotlenku.

Ponieważ w warunkach reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku (lodowaty kwas octowy, kwas siarkowy i nadtlenek wodoru) należy się,

w wyniku reakcji równowagowej, liczyć również z powstaniem kwasu jednonadtlenosiarkowego (roztwór nadsiarczanowy), stąd też na podstawie omówionych przesłanek można wyprowadzić konsekwentnie tezę, że podczas tego utleniania promietazyny zajdzie rozszczepianie łańcucha bocznego a nie utlenianie.

Z powyższego wynika, że reakcje uboczne podczas utleniania 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny zachodzą łatwiej niż oczekiwana reakcja utlenienia do 9,9-dwutlenku. Dlatego też wcale nie jest dziwnym to, że z powodu tak skomplikowanego zachowywania się nietrwałej 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny do chwili obecnej nie było opisane bezpośrednie utlenianie tej zasady do jej 9,9-dwutlenku.

Celem wynalazku jest otrzymywanie z dobrą wydajnością 9,9-dwutlenku 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny na drodze bezpośredniego utleniania 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny, przy czym technika i opłacalność tego sposobu w porównaniu ze sposobami dotychczasowymi powinna być równorzędna lub wyższa.

Nieoczekiwanie cel ten osiągnięto w sposobie według wynalazku, polegającym na tym, że 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazynę ewentualnie w obecności izomerycznej 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny utlenia się nadtlenkiem wodoru w środowisku roztworu zawierającego kwas octowy, wobec dodatku stechiometrycznych ilości kwasu siarkowego, w temperaturze 0—45°C, w ciągu kilku godzin.

Ilość 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny może się przy tym wahać od 0—30%. Ponieważ jednak przy wytwarzaniu 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny na drodze kondensacji fenotiazyny z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanem zawsze powstaje mieszanina zasadowa, zawierająca prócz 70—75% 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny zawsze 25—30% 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny; korzystnie jest zwłaszcza tego rodzaju mieszaniny zasadowe stosować jako substrat w procesie utleniania według wynalazku.

W sposobie według wynalazku stosuje się zarówno surowe mieszaniny zasadowe, otrzymywane podczas wytwarzania 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny po oddzieleniu rozpuszczalnika, które prócz 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny i 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny zawierają także nieprzereagowane ilości fenotiazyny i 2-dwumetyloamino-1-chloropropanu, jak i wodny kwaśny ekstrakt po kondensacji, jaki zwykle otrzymuje się na drodze ekstrakcji benzenowych lub toluenowych cieczy pokondensacyjnych kwasami organicznymi (kwasem octowym, kwasem propionowym, kwasem winowym, kwasem szczawiowym itd.). W ostatnim przypadku spełnia się jedynie warunek, że przed utlenianiem ekstrakt zateża się dodatkiem lodowego kwasu octowego do co najmniej 90% stężenia kwasu.

Można także stosować jako substrat w procesie utleniania sole tych zasadowych mieszanin, takie

jak nieoczyszczony kwaśny szczawian wytrącony z wyżej wspomnianej kondensacyjnej mieszaniny zasadowej, w środowisku kwasu octowego lodowatego.

Przykład I. Mieszaninę 213 g (0,75 mola) zasady 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazynowej i 71 g (0,25 mola) zasady 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazynowej rozpuszcza się w 3 l lodowatego kwasu octowego i mieszając i chłodząc (bieżącą wodą) do roztworu wkrapla się 60 ml (około 1 mola) stężonego H_2SO_4 . Następnie dodaje się do mieszaniny reakcyjnej 300 ml roztworu nadtlenu wodoru z taką szybkością, aby temperatura wewnętrzna nie przekroczyła 20°C. Następnie stosując termostat ogrzewa się całość powoli do temperatury 45°C i miesza w tej temperaturze w ciągu 23 godzin. Nadmiar H_2O_2 rozkłada się wprowadzając dodatek węgla aktywowanego, aż próba z papierkiem jodowo-skrbiowym będzie negatywna.

Po odsączeniu pod zmniejszonym ciśnieniem węgla aktywowanego zateża się ciecz pod próżnią do około 1/10 objętości wyjściowej, zadaje się pięciokrotną ilość wody, ponownie odsąca się klarowny roztwór i następnie alkalinizuje go 20% roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. Zasadę ekstrahuje się toluenem, suszy nad Na_2SO_4 , miesza z acetonem w stosunku 1:1 (toluen : aceton) i mieszając oraz chłodząc wprowadza suchy gazowy HCl do uzyskania odczynu o wartości $pH = 3$. Chlorowodorek odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa obficie acetonem. Wyszuszony surowy produkt poddaje się frakcjonowanemu przekrystalizowaniu z metanolu (1:14).

Otrzymuje się 180 g chlorowodoru 9,9-dwutlenku-10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny (6,8% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na wprowadzoną zasadę 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazynową). Produkt wykazuje temperaturę topnienia 265—267°C.

Przykład II. a) Otrzymywanie zasadowej mieszaniny 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny i 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny.

Do 100 g fenotiazyny (0,5 mola), 200 ml toluenu i 300 g technicznego wodorotlenku sodu mieszając na wrzącej łaźni wodnej wkrapla się 72 g 2-dwumetyloamino-1-chloropropanu i poddaje w ciągu 4 godzin reakcji. Całość wlewa się do 1 l wody i rozdziela warstwy.

Mieszaninę zasadową z toluenu ekstrahuje się około 10% kwasem octowym, rozdziela się warstwy, odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem klarowną warstwę w kwasie octowym i silnie ją alkalinizuje stężonym NaOH. Wydzieloną zasadę ponownie wprowadza się do toluenu, suszy nad Na_2SO_4 i oddestylowuje. Pozostałość stanowi 122 g zasadowej mieszaniny 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny i 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny, co odpowiada 86% wydajności teoretycznej (w przeliczeniu na wprowadzoną fenotiazynę).

b) 9,9-dwutlenek 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny.

122 g otrzymanej mieszaniny zasadowej rozpuszcza się analogicznie jak w przykładzie I w 1,3 l lodowatego kwasu octowego z dodatkiem co najmniej stechiometrycznej ilości stężonego H_2SO_4 i zadaje 130 ml 30% nadtlenu wodoru. Dalej postępuje się analogicznie jak w przykładzie I. Po wytrąceniu chlorowodorem i przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 80 g 9,9-dwutlenku 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny o temperaturze topnienia 263—264°C, co odpowiada około 45,5% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na wprowadzoną fenotiazynę.

Przykład III. a) Mieszanina szczawianów 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny i 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny.

Podobnie jak w przykładzie II a) kondensuje się 100 g fenotiazyny w 200 ml toluenu w obecności 300 g sody kaustycznej z 72 g 2-dwumetyloamino-1-chloropropanu i analogicznie postępuje dalej. Otrzymane 123,5 g mieszaniny zasadowej 10-(2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny i 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny (87%) rozpuszcza się w 1 l metanolu i mieszając zadaje roztworem 65 g dwuwodzianu kwasu szczawowego (około 0,5 mola) w 200 ml metanolu. Samorzutnie krystalizującą białą sól odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa metanolem i suszy. Otrzymuje się 130 g (69% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na ilość wprowadzonej fenotiazyny) produktu.

Sól stanowi kwaśny szczawian, który z powodu pewnych jeszcze istniejących nieznacznych zawartości szczawianu 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny wykazuje temperaturę topnienia 207—216°C.

b) Chlorowodorek 9,9-dwutlenku 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny.

130 g szczawianu otrzymanego jak w przykładzie III a), rozpuszcza się, analogicznie jak wolne zasady w przykładzie I, w 1,3 l kwasu octowego lodowatego wobec dodatku co najmniej stechiometrycznej ilości stężonego kwasu siarkowego i zadaje 190 ml 30% nadtlenu wodoru. Wprowadzona większa ilość nadtlenu wodoru służy do utleniającego rozpadu kwasu szczawowego. Czas trwania reakcji, temperatura i dalsze postępowanie z zasadą są analogiczne jak w przykładzie I.

Po wytrąceniu chlorowodorem i przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 64,5 g 9,9 dwutlenku 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny o temperaturze topnienia 261—263°C, co odpowiada 36,5% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na ilość fenotiazyny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 9,9-dwutlenku 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny, **znamienny tym**, że 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazynę ewentualnie w obecności izomerycznej 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny utlenia się nadtlakiem wodoru w

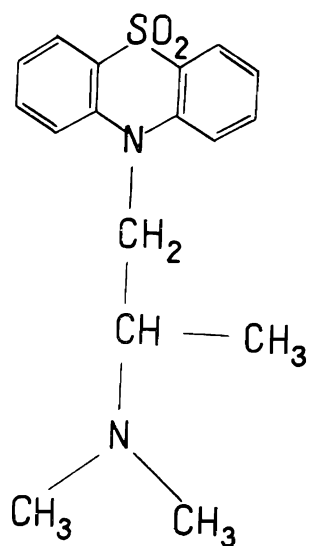
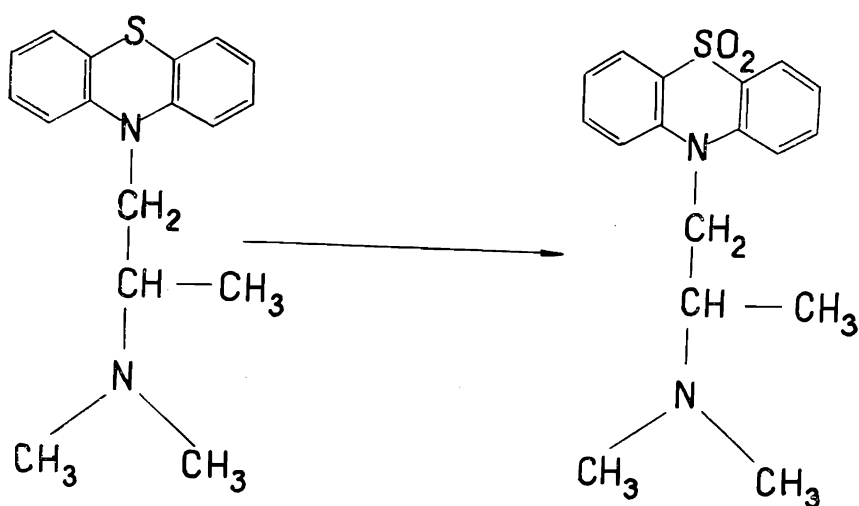
środkowisku roztworu zawierającego kwas octowy, wobec dodatku stechiometrycznych ilości kwasu siarkowego, w temperaturze 0—45°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się, otrzymaną w znany sposób na drodze kondensacji fenotiazyny z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanem, mieszaninę składającą się z 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny i 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się po zateżeniu kwasem octowym lodowatym ekstrakt kwaśny otrzymany w

znany sposób podczas prowadzonej za pomocą wytrząsania z wodnym roztworem kwasu octowego, propionowego, winowego, cytrynowego lub z wodnym roztworem innych podobnych kwasów organicznych, kwasowej ekstrakcji mieszaniny kondensacyjnej pochodzącej z kondensacji fenotiazyny i 2-dwumetyloamino-1-chloropropanu.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się sole 10-(2'-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-1')-fenotiazyny z kwasami organicznymi, takimi jak kwas winowy lub szczawio-
wy, ewentualnie zmieszane z solami 10-(2'-dwumetyloamino-1'-metyloetylo-1')-fenotiazyny.

*Wzór**Schemat*