

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59 596

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 09.II.1966 (P 112 853)

Pierwszeństwo: 21.V.1965 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 30.IV.1970

Kl. 12 p, 4/05

MKP C 07 d 93/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Helmut Wunderlich, Andreas Stark

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka
Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania pochodnych 9,9-dwuoksofenotiazyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 9,9-dwuoksofenotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową lub acylową.

9,9-dwuoksofenotiazyna jest produktem pośrednim do wytwarzania środków leczniczych.

Wytwarzanie pochodnych 9,9-dwuoksofenotiazyny jest znane. Między innymi 9,9-dwuoksofenotiazynę opisują Gillman i Nelson w J. Am. Chem. Soc. 755 (1953) str. 5422—25; 3-chloro-9,9-dwuoksofenotiazynę omawia H. Kano w Pharm. Bull. (Tokio) 5 (1957) str. 389—393, a 3-bromo-9,9-dwuoksofenotiazynę opisuje Bourgnin w Helv. Chim. Acta 42 (1959) str. 259 i Smith w Org. Chem. 16, str. 415, zaś otrzymywanie 3-trójtfluorometylo-9,9-dwuoksofenotiazyny opisuje Yale w J. Am. Chem. Soc. 79 (1957) str. 4375.

Te znane sposoby wytwarzania pochodnych 9,9-dwuoksofenotiazyny polegają na tym, że atom siarki w fenotiazynach utlenia się w kwaśnym środowisku za pomocą nadtlenu wodoru, trójtlenku chromu, nadmanganianu potasu lub podobnych środków utleniających. Ogólną zasadą tych reakcji jest to, że jako produkty wyjściowe stosuje się fenotiazyny uprzednio acylowane przy atomie azotu, gdyż przy utlenianiu związków nieacylowanych w kwaśnym środowisku nie powstają dwutlenki o wzorze 1, natomiast otrzymuje się ciemno zabarwione produkty, w których znajduje się fenotiazon o wzorze 2 i sole fenazotoniowe o wzorze 3, opisane przez Kehrmana w Ber. d. dtsh. Chem. Ges. 48

2

(1915) str. 318. Przy utlenianiu nieacylowanych fenotiazyn w środowisku zasadowym tworzą się natomiast 9-sulfotlenki oraz 2-hydroksyfenotiazyna lub tionole.

Upřednie N-acylowanie uniemożliwia tworzenie się fenazotyonu i powstawanie związków półchinoxynowych, a to ze względu na nieobecność wodoru w położeniu 10, dzięki czemu otrzymuje się wyłącznie N-acylo-9,9-dwuoksofenotiazyny.

Wadą tych sposobów jest to, że trzeba stosować dwie dodatkowe reakcje, a mianowicie acylowanie i następnie odacylowywanie.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu utleniania fenotiazyn na 9,9-dwuoksofenotiazyny bez uprzedniego zabezpieczania za pomocą acylowania i przy wyeliminowaniu w znacznym stopniu powstawania ubocznych produktów utleniania.

Stwierdzono, że utlenianie pochodnych fenotiazyn na pochodne 9,9-dwuoksofenotiazyny, zawierające atom wodoru w położeniu 10, można dogodnie przeprowadzać również bez zabezpieczającego N-acylowania, jeżeli utlenianie pochodnych fenotiazyn o wzorze 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie, prowadzi się w roztworze lub w zawiesinie, za pomocą środków utleniających, takich jak nadtlenek wodoru, tlenek chromu lub KMnO_4 , w temperaturze 0—60°C, w środowisku kwasu octowego, korzystnie lodowatego kwasu octowego.

Sposób według wynalazku prowadzi się tak, że do roztworu lub zawiesiny fenotiazyny, która ma

być utleniana, dodaje się stopniowo środek utleniający w środowisku kwasu octowego, korzystnie lodowatego kwasu octowego, w temperaturze 0—60°C, a korzystnie 20—50°C, utrzymywanej za pomocą kąpieli wodnej lub termostatu i miesza aż do wystąpienia silnego strącania. Reakcję można prowadzić również w temperaturze poniżej 20°C, jednak okres jej trwania jest wówczas na ogół zbyt długi. W temperaturze 20—50°C czas trwania reakcji wynosi od kilku godzin do kilku dni, zależnie od rodzaju użytej pochodnej fenotiazyny i temperatury.

Na przykład w przypadku utleniania 3-butyrylofenotiazyny w temperaturze 45°C, wytrącanie 9,9-dwuokso-3-butyrylofenotiazyny rozpoczyna się już po kilku godzinach i kończy się po upływie 16 godzin, natomiast przy utlenianiu 3-butylofenotiazyny w temperaturze 15°C, reakcja dobiega końca dopiero po 72 godzinach. Prawdopodobnie dużą rolę odgrywa również potencjał utleniania produktu wyjściowego, przy czym przyjmuje się, że 3-butyrylofenotiazyna ma bardziej ujemny potencjał połowy stopnia niż 3-butylofenotiazyna. Proces prowadzony sposobem według wynalazku można łatwo regulować i otrzymuje się pochodne 9,9-dwuoksofenotiazyny z dobrą wydajnością i o dużej czystości. Nie można tego natomiast osiągnąć w temperaturze powyżej 60°C, gdyż wraz ze wzrostem temperatury reakcja przebiega coraz bardziej spontanicznie i burzliwie w sposób nie dający się regulować.

Wydajność produktu końcowego i stopień zabarwienia występującego przy reakcji, zależą więc od zastosowanej temperatury reakcji. W temperaturze 60—120°C zwiększa się tworzenie ciemno zabarwionych produktów ubocznych odpowiadających wzorom 2 i 3, wskutek czego zmniejsza się znacznie wydajność 9,9-dwuoksofenotiazyny, przy jednoczesnym wzroście ilości zabarwionych zanieczyszczeń. Natomiast w temperaturze 20—50°C te niepożądane reakcje uboczne nie przebiegają zupełnie lub przebiegają tylko w małym stopniu.

Sposób według wynalazku ma tę zaletę, że wskutek uniknięcia konieczności N-acylowania, wyosobniania i oczyszczania 10-acylo-9,9-dwuoksofenotiazyny jako produktu pośredniego i odacylowania go, wytwarzanie pochodnych 9,9-dwuoksofenotiazyny jest znacznie łatwiejsze i wydajniejsze niż przy stosowaniu znanych metod.

Dalszą zaletą sposobu według wynalazku jest to, że dzięki prowadzeniu procesu z zastosowaniem nadtlenu wodoru jako środka utleniającego w niskiej temperaturze, nie następuje rozkład nadtlenu wodoru, co zmniejsza znacznie jego zużycie.

Przykład I. 9,9-dwuoksofenotiazyna.

200 g (1 mol) fenotiazyny i 2 500 ml lodowatego kwasu octowego wprowadza się do kolby trójszyjnej o pojemności 6 litrów. Po 45—60 minutach wkrapla się 350 ml H_2O_2 (30%, gęstość = 1,1128) w kąpieli wodnej w temperaturze 15—20°C, podczas mieszania i ochładzania. Zależnie od szybkości wkrapiania, temperatura wewnętrzna wzrasta do 25—30°C. Zawiesina, która początkowo ma zabarwienie jasnozielone, staje się szybko ciemnozielona. Za pomocą termostatu podnosi się temperatu-

rę wewnętrzną do 50°C i utrzymuje ją na tym poziomie. Mieszanina reakcyjna nabiera zabarwienia czerwonego i składniki stałe ulegają rozpuszczeniu, a po upływie 5—6 godzin roztwór staje się jasny i następuje oddzielanie się kryształów. Po 20—24 godzinach tworzy się gęsta masa, którą jeszcze w stanie ciepłym wlewa się do 10 litrów wody, miesza i odsąca po upływie 1 godziny. Pozostałość przemywa się wodą, aż stanie się bezwonna i suszy w temperaturze 95—100°C. Otrzymuje się proszek o barwie ochry. Wydajność: 195—218 g = 84—94% wydajności teoretycznej w stosunku do fenotiazyny. Suchą substancję przekrystalizowuje się z 96% etanolu z dodatkiem węgla aktywnego.

Przykład II. 3-butyrylo-9,9-dwuoksofenotiazyna.

54 g 3-butyrylofenotiazyny miesza się z 600 ml lodowatego kwasu octowego, chłodzi otrzymaną zawiesinę i mieszając wkrapla się 120 ml H_2O_2 (30%, gęstość = 1,1128). Ogrzewa się termostatem do temperatury 45°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 16 godzin. Ciepłą mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1 litra wody. Po upływie 1 godziny odsąca się utworzony osad i suszy w temperaturze 95—100°C. Otrzymuje się 55,5 g jasnożółtego proszku. Wydajność wynosi 92,2% wydajności teoretycznej w stosunku do 3-butyrylofenotiazyny. Suchą substancję przekrystalizowuje się 60% etanolu. Temperatura topnienia produktu wynosi 189—191°C.

Przykład III. 3-butylo-9,9-dwuoksofenotiazyna.

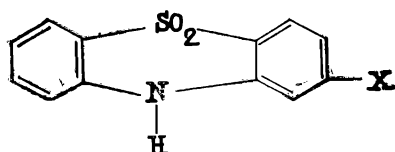
76,7 g (0,3 mola) 3-butylofenotiazyny miesza się z 900 ml lodowatego kwasu octowego i do otrzymanej zawiesiny wkrapla się 180 ml H_2O_2 (30%, gęstość = 1,1128) mieszając i chłodząc. Miesza się w ciągu dalszych 26 godzin w temperaturze 20—25°C, po czym ciemny, nieco mętny roztwór wlewa się do 2 litrów wody. Po kilkugodzinnym staniu odsąca się jasnobrazowy osad, który suszy się w temperaturze 95—100°C. Otrzymuje się proszek o barwie ochry. Wydajność: 82 g = 95,1% wydajności teoretycznej w stosunku do 3-butylofenotiazyny. Suchą substancję przekrystalizowuje się z 60% etanolu. Temperatura topnienia produktu wynosi 168—170°C.

Zastrzeżenia patentowe

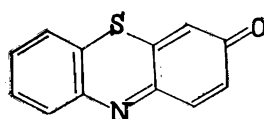
1. Sposób wytwarzania pochodnych 9,9-dwuoksofenotiazyny o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową lub acylową, **znamienny tym**, że fenotiazynę o wzorze 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie, utlenia się w kwaśnym roztworze lub w zawiesinie środkami utleniającymi takimi jak nadtlenek wodoru, trójtlenek chromu lub nadmanganian potasu, w temperaturze 0—60°C w środowisku kwasu octowego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku lodowatego kwasu octowego.

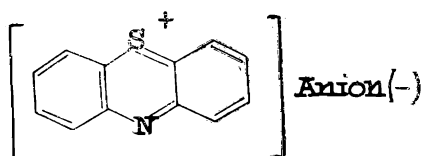
3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 20—50°C.



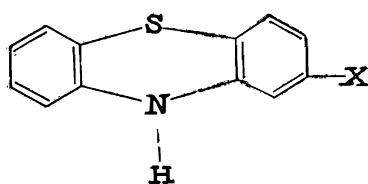
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4