

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42848

Kl. 12p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc

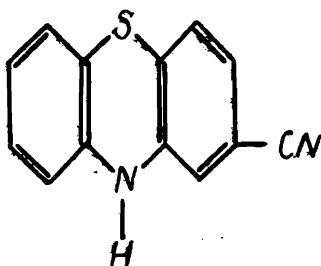
Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 13 listopada 1957 r.

Pierwszeństwo: 7 marca 1957 r. (Francja).

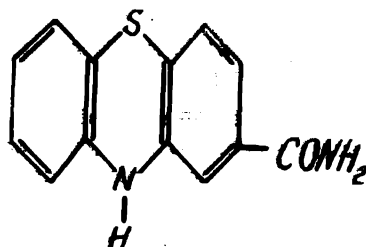
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-cyjanofenotiazyny (numeracja Bellsteina) o wzorze:



Produkt odpowiadający wzorowi I można otrzymać następującymi sposobami:

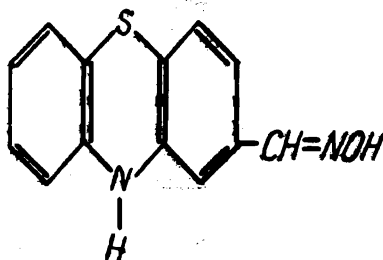
1. przez działanie cyjankiem lub żelazocyjankiem metalu, takim jak cyjanek miedzi, najkorzystniej w środowisku tworzącym związki kompleksowe z cyjankiem, na przykład w pirydynie, chinolinie lub benzonitrylu, na 3-chlorowcofenotiazynę, a w szczególności na 3-chlorofenotiazynę;

2. przez odwodnienie amidu



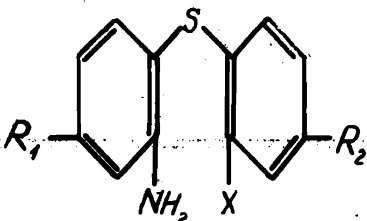
działaniem czynników odwadniających, zwłaszcza bezwodnika fosforowego, tlenochlorku fosforu lub chlorku tionylu;

3. przez odwodnienie oksymu



na przykład za pomocą bezwodnika octowego i następne odacetylowanie;

4. przez działanie na fenotiazynę — po zabezpieczeniu grupy NH na przykład pod postacią pochodnej acetylowej — pochodną taką jak haloidek cyjanu (zwłaszcza bromek cyjanu), trójchloroacetonitryl, w obecności czynnika kondensującego, na przykład chloru glinowego. Po zakończeniu reakcji zasadę odacetylowuje się.
5. przez cyklizację siarczku dwufenyłu o wzorze ogólnym:



w którym X oznacza atom chlorowca, a R_1 i R_2 oznaczają jeden atom wodoru, a drugi rodnik — CN. Cyklizację przeprowadza się najkorzystniej w rozpuszczalniku grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych, w obecności alkalicznego czynnika kondensującego, mianowicie wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego, ewentualnie w obecności sproszkowanej miedzi, jako katalizatora powodującego odszczepienie chlorowcowodoru.

3-cyjanofenotiazyna otrzymana sposobem według wynalazku stanowi produkt pośredni, nadający się szczególnie do wytwarzania preparatów o cennych właściwościach farmakodynamicznych.

Podane przykłady, nie ograniczając wynalazku, obrazują jak można go wykonywać w praktyce. Temperatury topnienia oznaczono w bloku Koflera.

Przykład I. 1 kg 3-chlorofenotiazyny, 0,5 kg roztrobnionego cyjanu miedzi, 10 g sproszkowanej miedzi i 1 g jodu miesza się w 1,82 litra chinoliny. Obecne ewentualne ślady wody usuwa się przez oddestylowanie niewielkiej ilości chinoliny, po czym mieszaninę gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin (temperatura około 250° C). Następnie masę reakcyjną pozostawia się do oziębienia do temperatury 190° C i wlewa do 27 litrów kwasu siarkowego około 3,5 N. Utworzony brunatnoczarny osad odsąca się, przemywa wodą i suszy.

Otrzymany surowy produkt łąguje się 9 litrami wrzącego tlenu izopropylu. Z łągu macierzystego osadza się pierwszy rzut 3-cyjanofenotiazyny. Część nierozpuszczoną traktuje się wrzącym wodnym roztworem cyjanu potasowego, pozostałość przemywa rozcieńczonym kwasem siarkowym i wodą, suszy i ponownie poddaje łągowaniu za pomocą tlenu izopropylu. W ten sposób wyosabia się drugi rzut 3-cyjanofenotiazyny, otrzymując w sumie 580 g 3-cyjanofenotiazyny, pod postacią żółtego kryształicznego proszku, o temperaturze topnienia 204° C.

Przykład II. 4,5 g siarczku 2-bromo-2'-amino-4'-cyjanodwufenyłu, 2,5 g węgla potasowego, 0,2 g sproszkowanej miedzi i 35 cm³ dwumetyloformamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 155° C w ciągu 50 godzin. Po oziębieniu rozpuszczalnik odsąca się i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie siarkowym i ekstrahuje za pomocą metyloketonu. Przez odparowanie rozpuszczalnika i przekrystalizowanie pozostałości w toluenie otrzymuje się 1,5 g 3-cyjanofenotiazyny, o temperaturze topnienia 204° C.

Siarczek 2-chromo-2'-amino-4'-cyjanodwufenyłu (temperatura topnienia = 127° C) otrzymuje się przez redukcję żelazem siarczku 2-bromo-2'-nitro-4'-cyjanodwufenyłu (temperatura topnienia = 96° C) w środowisku kwasu octowego. Siarczek 2-bromo-2'-nitro-4'-cyjanodwufenyłu wytwarza się przez dwuazowanie i działanie bromkiem miedzi na siarczek 2-amino-2'-nitro-4'-cyjanodwufenyłu (temperatura topnienia = 116° C), który otrzymuje się przez kondensację 3-nitro-4-chlorobenzonitrylu z 2-amiotiofenolem w obecności etylanu sodowego.

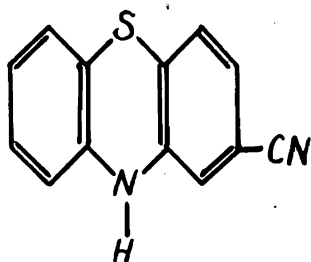
Przykład III. Do mieszaniny 67 g 3-karboksyfenotiazyny i 900 cm³ odwodnionego benzenu dodaje się, mieszając, w temperaturze 5—7° C, w ciągu 30 minut, porcjami 62,8 g pięciocloru fosforu. Po skończonym dodawaniu miesza się roztwór w ciągu 2 godzin, nie oziębiając go, po czym wlewa do nadmiaru amoniaku i lodu. Po odstaniu przez kilka godzin utworzony osad odsąca się, przemywa kilkakrotnie wodą i suszy. Surowy produkt przekrystalizowuje się w mieszaninie etanolu i izopropanolu. Otrzymuje się żółte igły 3-karbamoilofenotiazyny o temperaturze topnienia 232,5 — 233,5° C.

Do roztworu 22 g pięciotlenku fosforu w 150 cm³ tlenochloru fosforu dodaje się mieszając 18,1 g 3-karbamoilofenotiazyny i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2

godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się ostrożnie na lód i wytrącony osad ekstrahuje chloroformem. Osuszone wyciągi odparowuje się i stałą pozostałość poddaje sublimacji w temperaturze 224 — 240° C pod ciśnieniem 0,2 — 0,4 mm słupa rtęci. Otrzymuje się 3-cyjanofenotiazynę, która po przekrystalizowaniu w metyloetyloketonie posiada temperaturę topnienia 204° C.

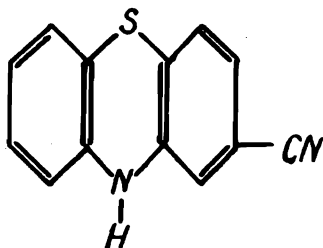
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowej pochodnej fenotiazyny o wzorze:



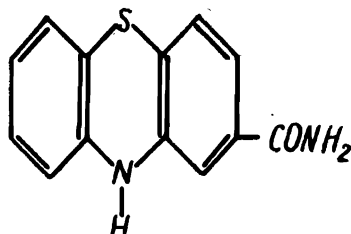
znamienny tym, że fenotiazynę lub jej znaną pochodną, posiadającą podstawnik w położeniu 3, poddaje się takim operacjom, aby w wyniku uzyskać pochodną posiadającą w położeniu 3 grupę CN.

- 2 Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na związek o wzorze:



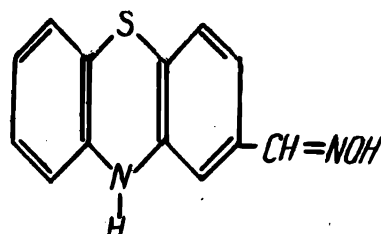
działa się cyjankiem lub żelazocyjankiem metalu.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związek o wzorze:



odwadnia się.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związek o wzorze:



odwadnia się.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na fenotiazynę, której grupa NH jest zabezpieczona działa się haloidkiem cyjanu lub trójchloroacetonitrylem, a następnie uwalnia zasadę.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że poddaje się cyklizacji starczek 2-amino-2'-chlorowodowufenyłu, który w jednym z pierścieni fenylowych w położeniu para posiada grupę CN.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc
Zastępca: inż. Józef Felkner,
rzecznik patentowy