

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 41417

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny

Patent trwa od dnia 19 marca 1957 r.

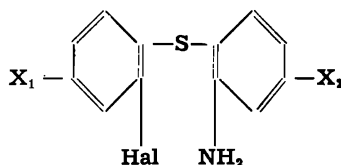
Pierwszeństwo: 7 kwietnia 1956 r. dla zastrz. 1; 2 marca 1957 r. dla zastrz. 2 (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny a mianowicie 1—i 3-metanosulfonylofenotiazyn, wyjściowych substancji do wytwarzania wartościowych produktów leczniczych.

Według wynalazku można otrzymać 3-metanosulfonylofenotiazynę obok 1-metanosulfonylofenotiazyny przez ogrzewanie mieszaniny 3-metanosulfonylodwufenyloaminy z siarką. Ogrzewanie prowadzi się w temperaturze około 150—250°C, najlepiej w atmosferze azotu i w obecności małej ilości jodu. Po ukończonej reakcji rozdziela się znanymi sposobami utworzone izomery 1 i 3.

Według odmiany wykonania sposobu według wynalazku, 3-metanosulfonylofenotiazynę można otrzymać bez komplikacji wywołanej powstawaniem izomeru podstawionego w pozycji 1,

przez cyklizację siarczku dwufenyłu o ogólnym wzorze:



w którym Hal oznacza atom chlorowca, jak chlor lub brom, i jeden z rodników X_1 i X_2 oznacza rodnik metanosulfonylowy, a drugi — atom wodoru. Cyklizację prowadzi się najkorzystniej w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych lub w trzeciorzędowej zasadzie aromatycznej jak dwumetyloanilina, w obecności alkalicznego czynnika kondensującego, jak wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego i o ile jest to pożądane w obecności katalizatora odszczepia-

nia chlorowcowodoru takiego, jak sproszkowana miedź.

Przytoczone przykłady, nieograniczające wynalazku, wyjaśniają jak stosować można praktycznie wynalazek. Temperatury topnienia oznaczono w bloku Koflera.

Przykład I. Mieszaninę 62 g 3-metanosulfonylodwufenyloaminy (temperatura topnienia 109°C), 16 g siarki i kilku miligramów jodu ogrzewa się stopniowo w atmosferze azotu, w ciągu 5 godzin od temperatury 130°C do temperatury 235°C, do czasu ustania wydzielania się siarkowodoru. Po zakończonej reakcji temperaturę mieszaniny obniża się do 180°C, a wlewa mieszaninę do 2,5 litrów benzenu o temperaturze 60°C. Następnie roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej, przy czym wydzielą się brązowy olej. Roztwór benzenowy dekantuje się i sący przez kolumnę z zasadową gliną, po czym produkty zaabsorbowane eluuje się kolejno benzenem i mieszaninami benzenu i octanu etylu. Przez odparowanie eluatów benzenu o zawartości 10% octanu etylu, otrzymuje się produkt topiący się w temperaturze 144°C, który stanowi 1-metanosulfonylofenotiazynę. Przez odparowanie eluatów benzenu o zawartości 25% octanu etylu otrzymuje się produkt topiący się w temperaturze 164°C, który jest 3-metanosulfonylofenotiazyną.

Wyjściową 3-metanosulfonylodwufenyloaminę można otrzymać przez dekarboksylację 2-karboksy-3'-metanosulfonylodwufenyloaminy (temperatura topnienia 185°C), którą otrzymuje się przez kondensację 3-metanosulfonyloaniliny z kwasem 2-chlorobenzoesowym.

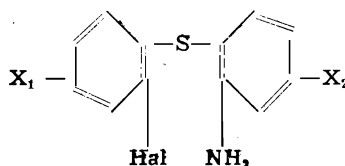
Przykład II. 500 g siarczku 2-bromo-2'-amino-4'-metanosulfonylodwufenyłu, topiącego się w temperaturze 128—129°C, rozpuszczonych w 3750 cm³ dwumetyloformamidu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godzin w obecności 210 g suchego węglanu potasowego i 18,7 g sproszkowanej miedzi. Po ukończeniu reakcji oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem 2740 cm³ dwumetyloformamidu i przesącza otrzymaną pozostałość. Przesącz wlewa się do 4 litrów wody. Otrzymuje się w ten sposób 395 g surowej 3-metanosulfonylofenotiazyny, którą oczyszcza się przez rozpuszczenie w benzenie i przez przesączenie przez kolumnę z zasadową gliną. Po kolejnych eluacjach benzenem i mieszaniną benzenu i octanu etylu i następnym odparowaniu mieszaniny benzenu i octanu etylu, otrzy-

muje się ostatecznie 246 g 3-metanosulfonylofenotiazyny, topiącej się w temperaturze 164°C.

Wyjściowy siarczek 2-bromo-2'-amino-4'-metanosulfonylodwufenyłu można otrzymać przez redukcję za pomocą żelaza i kwasu octowego, siarczku 2-bromo-2'-nitro-4'-metanosulfonylodwufenyłu topiącego się w temperaturze 159°C, przy czym ten ostatni otrzymuje się przez rozkład w obecności bromku miedziowego soli dwuazoniowej siarczku 2-amino-2'-nitro-4'-metanosulfonylodwufenyłu (temperatura topnienia 148°C), wytworzonej przez kondensację 2-amiotiofenołu z 3-nitro-4-chlorofenylometylosulfonianu (temperatura topnienia 124°C), otrzymanego przez nitrowanie i utlenienie 4-chlorotioanizolu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenotiazyny, a mianowicie 1-metanosulfonylo—i 3-metanosulfonylofenotiazyn, znamienny tym, że ogrzewa się mieszaninę 3-metanosulfonylodwufenyloaminy i siarki w obecności małej ilości jodu i utworzone izomery 1—i 3—rozdziela.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że w celu wytwarzania 3-metanosulfonylofenotiazyny związek o wzorze:



w którym Hal oznacza atom chlorowca, jak chlor lub brom, i jeden z rodników X_1 i X_2 oznacza rodnik metanosulfonylowy, a drugi — atom wodoru, ogrzewa się najkorzystniej w rozpuszczalniku z grupy podstawionych amidów niższych kwasów alifatycznych lub w trzeciorzędowej zasadzie aromatycznej, jak na przykład w dwumetyloanilinie, w obecności alkalicznego czynnika kondensującego, jak na przykład wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego i ewentualnie także w obecności katalizatorów odszczepiania chlorowcowodorów, jak sproszkowanej miedzi.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych