



Patent dodatkowy
do patentu nr 50 759

Zgłoszono: 25.IV.1964 (P 104 417)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 11.IV.1967

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d

93/14

UKD

Twórca wynalazku: dr Helmut Wunderlich

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

Sposób wytwarzania 10-dwualkiloaminoalkilofenotiazyn

1

W opisie patentowym nr 50 759 podany jest sposób wytwarzania zasad fenotiazynowych o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, chlorowiec, resztę alkilową, alkoksylową, alkilotio lub acylową, B oznacza rozgałęziony lub prosty łańcuch alkanowy o 2 do 7 atomach węgla, a T oznacza resztę dwualkiloaminową, której grupy alkilowe zawierają 1 do 5 atomów węgla lub stanowią resztę aminy cyklicznej i mogą być zamknięte w pierścieniu przez kondensację pochodnej fenotiazyny o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z halogenkami dwualkiloaminoalkilowymi o wzorze X—B—T, przy czym R, B i T posiadają to samo znaczenie jak wyżej, a X oznacza atom chlorowca, w obecności wodorotlenków metali alkalicznych, przy czym na 1 mol chlorku alkiloaminowego stosuje się w celu osiągnięcia optymalnej kondensacji więcej niż 2,5 mola wodorotlenku metalu alkalicznego.

Przedmiotem wynalazku jest dalsze rozwinięcie sposobu prowadzenia kondensacji przez zastosowanie zamiast zasadowego chlorku dwualkiloaminoalkilowego jego soli chlorowcowodorowej.

W tym celu pochodne fenotiazyny o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, kondensuje się z solą chlorowcowodorową, zwłaszcza z chlorowodorkiem halogenku dwualkiloaminoalkilowego o wzorze 3, w którym T, B i X mają wyżej podane znaczenia.

Zasadniczo znane jest stosowanie do wytwarza-

2

nia zasad fenotiazynowych jako produktu wyjściowego soli zasadowych chlorków, przy czym w takich przypadkach ilość zasadowego środka kondensującego musi być zwiększona o ilość niezbędną do związania kwasów, tworzących sole w solach chlorków aminoalkilowych.

W zwykle stosowanych metodach kondensacji używa się środków kondensujących szczególnie trudnych do manipulowania, wybuchowych albo trudnych do wytwarzania, wrażliwych na działanie powietrza i tlenu, łatwo ulegających rozkładowi pod wpływem wilgoci, takich jak NaNH_2 , KNH_2 , fenylek sodowy i tym podobne metaloorganiczne środki kondensujące, przy czym przy użyciu do kondensacji soli zasadowych chlorków, należy stosować podwójne ilości tych środków kondensujących.

Ponieważ przy użyciu alkaliów następuje uwolnienie chlorków z ich soli, zrozumiałe jest, że dodawanie chlorowodorków albo innych soli zasadowych chlorków, jako środków kondensujących, znajduje małe zastosowanie w skali technicznej.

Z tego względu postępuje się raczej w następujący sposób: z soli zasadowych chlorków wydziela się zasady chlorki za pomocą wodorotlenków lub metali alkalicznych, albo wodorotlenków metali ziem alkalicznych i wolne zasady chlorki kondensuje się z fenotiazyną, najkorzystniej w obecności amidku sodowego.

W procesie kondensacji z solą zasadowych

chlorków według wynalazku, wprowadza się w stosunku do ilości stechiometrycznej znaczny nadmiar wodorotlenku alkalicznego, w ilości co najmniej 6 moli, nie tylko w celu kondensacji fenotiazyny i zasadowego chlorku, lecz również w celu wydzielenia wolnego chlorku z jego soli, co przedstawia schemat podany na rysunku.

Główną trudność stosowania soli zasadowych chlorków w skali technicznej stanowi ich mała rozpuszczalność w organicznych rozpuszczalnikach. Sole te natomiast rozpuszczają się wyjątkowo łatwo w wodzie, co dotyczy zwłaszcza chociaż nie wyłącznie chlorowodorów chlorku beta-dwumetyloaminoetylu, chlorku beta-dwuetyloaminoetylu, chlorku beta-dwumetyloaminoizopropylu i chlorku gamma-dwuetyloaminopropylu.

Stwierdzono więc, że wodne roztwory tych soli można stosować w kondensacji prowadzonej sposobem według wynalazku. W takich przypadkach konieczne jest jednak zastosowanie wodorotlenku w ilości powyżej 10 moli na 1 mol fenotiazyny ze względu na powstającą w czasie kondensacji dodatkową ilość wody reakcyjnej.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że w przeciwieństwie do dotychczasowych poglądów kondensację według wynalazku można również prowadzić w obecności wody, przy czym jej ilość w czasie kondensacji jest ograniczona i zależy od ilości wprowadzanego wodorotlenku sodowego.

Niedostateczna ilość wodorotlenku sodowego, regulującego ilość wody reakcyjnej pochodzącej z kondensacji, z reakcji między wodorotlenkiem alkalicznym i solą zasadowego chlorku i wreszcie wody pochodzącej z roztworu wprowadzonej do procesu soli, prowadzi do zmniejszenia wydajności.

Niżej podane zestawienie procentowej wydajności uzyskiwanej z reakcji fenotiazyny, chlorowodoru chlorku beta-dwumetyloaminoizopropylu w roztworze wodnym i nadmiaru wodorotlenku sodowego w acetonie jako środowisku, wyraźnie wykazuje tę zależność.

Zestawienie dotyczy wydajności szczawianu 2-dwumetyloamino-2'-metyloetylo-fenotiazyny-(10), wytworzonego z chlorowodoru chlorku beta-dwumetyloaminoizopropylu, fenotiazyny i wodorotlenku sodowego w obecności wody, w acetonie jako środowisku reakcji (patrz przykład V i przykład VI).

	I	II	III
aceton (ml)	500	500	500
fenotiazyna (g)	40	40	40
chlorowodorek wyżej wymienionego chlorku (g)	33	33	33
woda (ml)	15	15	15
NaOH (g)	100	56	35
wydajność w % szczawianu (roz- dzielonego na izo- mery)	72,5	68	57

(Maksymalna osiągalna wydajność w odniesieniu do rozdzielonych izomerów szczawianu wynosi około 74%).

Jak wiadomo większa część znanych reakcji kondensacji do fenotiazyn opiera się na przeprowadzeniu fenotiazyny w sól metalu, przy czym NaNH_2 tworzy z fenotiazyną żółtą sól sodową, która w zrozumieniu reakcji Wurtza (wymagającej często ogrzewania do wrzenia) reaguje z zasadowym chlorkiem, podczas gdy w myśl kondensacji według wynalazku, przypuszczalnie wskutek wprowadzenia wodorotlenku sodowego, obecności wody z kondensacji, wody z reakcji zobojętniania i wody z roztworu wodorotlenku powstają odpowiednie warunki do tworzenia „kationu imoniowego”, których nie daje stosowanie NaNH_2 .

Jak wiadomo, zasadowe chlorki są nietrwałe i łatwo ulegają dimeryzacji według schematu 2 na rysunku. W schemacie tym kation imoniowy oznaczony jest jako wzór 3, a wzór 4 oznacza chlorek piperazynowy. Nietrwały pierścień trzyczłonowy nie daje się wyodrębnić. Ulega on dimeryzacji do chlorku o wzorze 4 lub kondensacji z jednoczesnym otwarciem pierścienia. W środowisku bezwodnym równowaga przesunęła się w lewo, zaś w wodnym środowisku alkalicznym — w prawo. Powstawanie kationu imoniowego stanowi pożądany etap reakcji z zasadowymi chlorkami, ponieważ szybko reaguje z fenotiazyną, a NaOH wiąże uwalniający się przy tym HCl .

Woda jest dla mechanizmu powstawania soli metalu bezwarunkowo czynnikiem hamującym reakcję, natomiast w procesie według wynalazku stanowi czynnik wzmagający reakcję.

Sposób według wynalazku ma duże znaczenie praktyczne. Stwarza on warunki do technicznego zastosowania soli zasadowych chlorków do kondensacji z fenotiazyną. Sole te w porównaniu z wolnymi chlorkami zasadowymi wykazują następujące zalety: są one w przeciwieństwie do wolnych chlorków trwałe i nadają się do składowania; są mniej szkodliwe dla zdrowia i praktycznie nie drażnią skóry; przy wytwarzaniu zasadowych chlorków stanowią wstępny produkt, z którego uzyskuje się wolne chlorki z nieznacznymi stratami w odniesieniu do wydajności.

Sposób według wynalazku umożliwia uzyskanie większej wydajności niż przy zastosowaniu soli zasadowych chlorków oraz pozwala na uniknięcie stosowania podwójnej ilości środków kondensujących (NaNH_2) przy użyciu zasadowych chlorków w reakcji kondensacji.

Niżej podane przykłady nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład I. 40 g fenotiazyny i 50 g technicznego wodorotlenku sodowego w 200 ml toluenu ogrzewa się mieszając na wrzącej łaźni wodnej. Do gorącej mieszaniny reakcyjnej wkrapla się z naczynia ogrzewanego parą wodną 35 g chlorowodoru 1-dwumetyloamino-2-metylo-2-chlorooctanu, rozpuszczonego uprzednio na gorąco w 16 ml wody. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do 500 ml wody i rozdziela utworzo-

ne warstwy. Po odpuszczeniu warstwy wodnej warstwę toluenową wprowadza się mieszając do gorącego roztworu 50 g kwasu szczawiowego w 500 ml wody i wytrącony kwaśny szczawian od-
sacza się. Temperatura topnienia szczawianu wy-
nosi 212–214°C, wydajność 52 g (70% wydajności
teoretycznej).

Przykład II. 80 g 3-butyrylofenotiazyny, 150 g wodorotlenku sodowego w 300 ml toluenu miesza się dokładnie. Następnie wprowadza się do mieszaniny 58 g chlorowodoru chlorku beta-
dwumetyloaminoetylu i dodaje 12 ml wody. Mie-
szaninę przy stałym mieszanu ogrzewa się do
temperatury wrzenia toluenu i utrzymuje w tej
temperaturze w ciągu 3 godzin, następnie miesza-
ninę wylewa się do dużej ilości wody, po czym
następuje rozdzielanie warstw.

Warstwę toluenową ekstrahuje się wyczerpują-
co kwasem octowym, roztwór kwasu octowego al-
kalizuje się i wydzieloną zasadę ekstrahuje ben-
zenem. Wyciąg benzenowy destyluje się. Przy
próżni 12 mm otrzymuje się główną frakcję, prze-
chodzącą w temperaturze 288–295°C. Wydajność
produktu końcowego z jednorazowej destylacji
wynosi około 75 g (74% teorii). Zasada wykrysta-
lizowuje i zachowuje postać krystaliczną w tem-
peraturze pokojowej.

Z siarczanem etylu tworzy czwartorzędowy
siarczan etylu, który po przekrystalizowaniu z
dioksanu topnieje w temperaturze 131–133°C.

Przykład III. 50 g fenotiazyny i 160 g tech-
nicznego wodorotlenku sodowego w postaci płat-
ków w 300 ml toluenu ogrzewa się pod chłodnicą
zwrotną, stale mieszając, do łagodnego wrzenia.
Do lekko wrzącej mieszaniny wkrapla się z wkra-
placza gorący roztwór 40 g chlorowodoru chlorku
dwumetyloaminoizopropylu w 16 ml wody i 50 ml
acetonu. W czasie doprowadzania tego roztworu,
oddestylowuje się jednocześnie przez nasadkę de-
stylacyjną główną ilość dodanego acetonu. Po od-
destylowaniu około 100 ml rozpuszczalnika, pozo-
stałą mieszaninę zawierającą obok toluenu i ace-
tonu około 5 ml wody miesza się podczas wrze-
nia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin bez
dalszego oddestylowania. Na koniec zadaje się
dużą ilością wody, rozdziela warstwy i warstwę
toluenową ekstrahuje wyczerpująco 3 n kwasem
octowym. Roztwór kwasu octowego zadaje się
50 g kwasu szczawiowego. Wytrąca się z roztwo-
ru kwaśny szczawian 2-dwumetyloamino-2-me-
tyloetylo-1-fenotiazyny-(10). Temperatura topnie-
nia 215–217°C. Wydajność 68 g (około 73%
teorii).

Uwzględniając fakt, że w czasie kondensacji
zawsze powstaje izomer produktu, wydajność jest
prawie optymalna.

Przykład IV. 200 g fenotiazyny, 62 g tech-
nicznego wodorotlenku sodowego i 1200 ml to-
luenu ogrzewa się, przy stałym mieszanu, pod
chłodnicą zwrotną do temperatury 110°C. Podczas
oddestylowywania acetonu wkrapla się do na-
czynia roztwór 170 g chlorowodoru chlorku be-
ta-dwumetyloaminoizopropylu, który uprzednio
rozpuszcza się na gorąco w 100 ml wody i 200 ml
acetonu. W czasie wkrapiania (około 20 minut)

oddestylowuje około 340 ml lekko mętnego roz-
tworu, który obok toluenu zawiera główną część
dodanego acetonu i tylko małą część początkowo
dodanej wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się
bez oddestylowywania pod chłodnicą zwrotną
jeszcze 3 godziny. Dalszą przeróbkę prowadzi się
jak w przykładzie III i uzyskuje 75% teoretycz-
nej wydajności czystego kwaśnego szczawianu.
Wydajność ta przy uwzględnieniu powstawania
izomerów jest optymalna.

Przykład V. 40 g fenotiazyny, 35 g tech-
nicznego wodorotlenku sodowego i 500 ml ace-
tonu przy stałym mieszanu ogrzewa się na łaźni
wodnej do silnego wrzenia. Wkrapla się 33 g chlo-
rowodoru chlorku beta-dwumetyloaminoizopro-
pylu w 15 ml wody i ogrzewa do wrzenia 4 go-
dziny. Gorącą mieszaninę odsacza się i przesącz
przemywa dużą ilością acetonu. W końcu zadaje
się roztwór acetonowy 35 g kwasu szczawiowego.
Otrzymuje się szczawian omówiony w przykła-
dzie IV, w ilości odpowiadającej 57% teorii.

Jeśli przy pełnym zachowaniu przebiegu reak-
cji podwyższy się ilość NaOH z 35 do 100 g,
otrzymuje się szczawian w ilości odpowiadają-
cej 72,5% teorii.

Przykład VI. Postępuje się tak, jak w przy-
kładzie V z tym, że dodaje się 15 ml wody i 56 g
NaOH. Otrzymuje się szczawian z wydajnością od-
powiadającą 68% teorii. O ile postępując jak w
przykładzie V, dodaje się 56 g NaOH i 30 ml
wody, otrzymuje się wydajność szczawianu odpo-
wiadającą 55% teorii.

Przykład VII. 40 g fenotiazyny i 120 g
NaOH w 300 ml acetonu ogrzewa się do wrzenia
w kąpieli wodnej. Następnie wkrapla się szybko
roztwór 35 g chlorowodoru chlorku beta-dwu-
etyloaminoetylu w 18 ml wody i ogrzewa do
wrzenia w ciągu 3 i 1/2 godziny, odsacza się roz-
puszczalnik i wymywa pozostałość dużą ilością
acetonu. Zebrany przesącz acetonowy najpierw
uwalnia się od acetonu, początkowo na łaźni wod-
nej, a następnie oddestylowuje aceton w próżni
12 mm, przy czym przechodzi nieznaczna część
produktów kondensacji, pochodzących z acetonu.
Główna frakcja przechodzi na końcu w tempe-
raturze 258–260°C.

Wydajność dwumetyloaminoetylofenotiazyny wy-
nosi około 47,5 g, co stanowi około 80% teorii.

Przykład VIII. 40 g fenotiazyny, 80 g tech-
nicznego wodorotlenku sodowego, 32 g chlorowo-
dorku chlorku beta-dwumetyloaminoizopropylu w
300 ml acetonu stale mieszając ogrzewa się do
wrzenia na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną.
Do wrzącej mieszaniny wkrapla się stopniowo 12
ml wody. Po czterogodzinnym gotowaniu odsacza
się wodorotlenek alkaliczny i sól metalu alkalicz-
nego i pozostałość wymywa się dokładnie świe-
żym acetonem. Połączone przesącze acetonowe
zadaje się roztworem kwasu szczawiowego w ace-
tonie w obecności śladów mocznika. Wytrąca się
omawiany w przykładzie IV szczawian z wydaj-
nością około 70% teorii.

Przykład IX. 27 g 3-butyrylofenotiazyny
i 65 g wodorotlenku sodowego w 100 ml toluenu
ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrot-

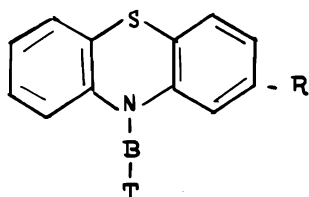
na w ciągu 3 godzin. Do wrzącej mieszaniny wkrapla się ciepły roztwór 15 g chlorowodoru chlorku beta-dwumetyloaminoetylu w 7,5 g wody i ogrzewa do wrzenia w ciągu 3 godzin, po czym mieszaninę wylewa się do wody i rozdziela warstwy. Warstwę toluenową ekstrahuje się kwasem octowym, kwaśny roztwór alkalizuje się i wydzieloną zasadę ekstrahuje benzenem, po czym oddestylowuje się ekstrakt benzenowy. Główna frakcja wrze w próżni 1 mm w temperaturze 248–250°C i pozostawiona po krótkim czasie zestala się. Wydajność po jednorazowej destylacji wynosi 26,5 g, co stanowi 78% teorii.

Przykład X. 40 g fenotiazyny, 80 g technicznego wodorotlenku sodowego i 42 g bromowodoru chlorku beta-dwumetyloaminoizopropylu oraz 300 ml acetonu, ogrzewa się do wrzenia, stale mieszając. Do wrzącej mieszaniny wkrapla się powoli (w ciągu 15 minut) 12 ml wody. Postępując dalej jak w przykładzie VIII, otrzymuje się z około 70% wydajnością kwaśny szczawian (2'-dwumetyloamino-2'-metylo-etylo-1')-fenotiazyny-(10).

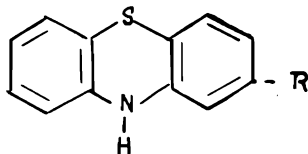
Bromowodorek chlorku dwumetyloaminoizopropylu otrzymuje się przez wprowadzenie gazowego bromowodoru do roztworu chlorku zasadowego w kwasie octowym, w temperaturze 15°C. Temperatura topnienia bromowodoru wynosi 180–181°C.

1. Sposób wytwarzania 10-dwualkiloaminoalkilofenotiazyn o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, chlorowiec, grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio albo acylową, B oznacza rozgałęziony lub nierozgałęziony łańcuch alkanowy o 2–7 atomach węgla i T oznacza resztę dwualkiloaminową, której grupy alkilowe zawierają 1–5 atomów węgla lub stanowią resztę cyklicznej aminy i mogą być zamknięte w pierścieniu na drodze kondensacji odpowiedniej pochodnej fenotiazyny z halogenkiem dwualkiloaminoalkilowym w obecności nadmiaru wodorotlenku metalu alkalicznego w stosunku do fenotiazyny, według patentu nr. 50 759, **znamienny tym**, że pochodną fenotiazyny o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie kondensuje się z solą chlorowcowodorową, zwłaszcza z chlorowodorkiem halogenku dwualkiloaminoalkilowego o wzorze 3, w którym T i B mają uprzednio podane znaczenia, a X oznacza atom chlorowca.

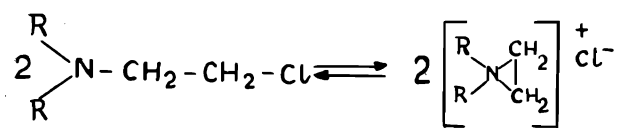
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych, takich jak toluen, benzen, aceton, dioksan itd., w obecności wody.



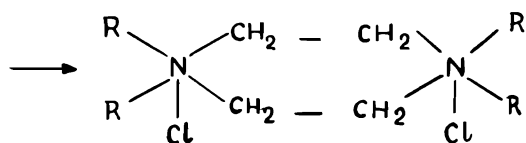
WZÓR 1



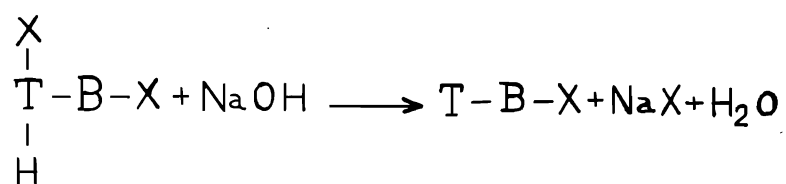
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



Schemat