

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

65081

Patent dodatkowy
do patentu _____

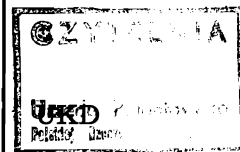
Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 22.XI.1967 (P 125 689)

Pierwszeństwo: 25.XI.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 d 51/80

Opublikowano: 25.V.1972



Współtwórcy wynalazku: Willy Leimgruber, Manfred Weigle

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La Roche u. Co. Aktiengesellschaft,
Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych fenazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych fenazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy albo rodnik benzylowy.

Związek ten stanowi produkt pośredni do otrzymywania jodyniny. Jodynina, czyli 5,10-dwutlenek fenazynodiolu-1,6 jest znanym związkiem o szerokim zakresie właściwości przeciwbakteryjnych. Jodynina została wyodrębniona początkowo z Chromobacterium Iodinum. Związek ten został następnie zsyntetyzowany przez utlenienie 1,6-dwuetyloksyfenazyny według reakcji Wohla-Auego.

Celem wynalazku jest opracowanie nowego sposobu wytwarzania pochodnych fenazyny, które następnie można stosować do wytwarzania jodyniny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że albo N-monotlenek fenazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, a R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzylowy, poddaje się reakcji z halogenkiem pierwiastka III grupy układu okresowego, a otrzymany N-monotlenek fenazyny o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, traktuje się następnie wodoronadtlenkiem albo N,N-dwutlenek fenazyny o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z halogenkiem pierwiastka III grupy układu okresowego i wyodrębnia żądany produkt z mieszaniny reakcyjnej, albo 5,10-dwutlenek fenazynodiolu-1,6 traktuje się środkiem alkilującym lub benzylują-

2

cym i wyodrębnia żądany produkt z mieszaniny reakcyjnej.

W przypadku wytwarzania 5,10-dwutlenku 1-hydroksy-6-metoksyfenazyny do reakcji wprowadza się związek o wzorze 2 lub 4, w których R_1 oznacza rodnik metylowy, a R_2 ma wyżej podane znaczenie, lub metyluje się 5,10-dwutlenek fenazynodiolu-1,6, a w przypadku wytwarzania 5,10-dwutlenku 1-hydroksy-6-etoksyfenazyny, 5,10-dwutlenku 1-hydroksy-6-propyloksyfenazyny lub 5,10-dwutlenku 1-hydroksy-6-benzylloksyfenazyny do reakcji wprowadza się związek o wzorze 2 lub 4, w których R_1 oznacza rodnik etylowy, propylowy lub benzylowy, a R_2 ma wyżej podane znaczenie, albo też etyluje się, propyluje lub benzyluje 5,10-dwutlenek fenazynodiolu-1,6.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony na przedstawionym rysunku schemacie, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane.

Wyrażenie „niższy rodnik alkilowy” odnosi się do rodników nasyconych węglowodorów o prostym łańcuchu zawierających 1—7 atomów węgla, takich jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, n-propylowy, n-butylowy i podobne. Szczególnie korzystne są rodniki alkilowe o prostym łańcuchu zawierające 1—3 atomów węgla, to znaczy rodnik metylowy, etylowy i propylowy.

Poniżej omówiono dokładniej reakcje przedstawione na schemacie.

Przez utlenianie 1,6-dwupodstawionej pochodnej

fenazyny o wzorze 5 wodoronadtlenkiem otrzymuje się mieszaninę N-monotlenku o wzorze 2 i N,N-dwutlenku o wzorze 4 stosowanych jako substancje wyjściowe. Mieszaninę tę można łatwo rozdzielić przez krystalizację frakcjonowaną albo chromatografię. Jako wodoronadtlenki stosuje się nadtlenek wodoru lub kwasy nadtlenowe, zwłaszcza organiczne kwasy nadtlenowe, takie jak niższe nadtlenowe kwasy alkanokarboksylowe, na przykład kwas nadoctowy, kwas trójfluoronadctowy, kwas nadpropionowy i podobne, lub kwasy nadbenzoesowe, na przykład kwas nadbenzoesowy, kwas m-chloronadbenzoesowy i podobne.

Utlenczenie nadtlenkiem wodoru prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak węglowodór, na przykład benzen, toluen lub podobne. Jeżeli stosuje się nadtlenek wodoru to korzystnym rozpuszczalnikiem jest kwas octowy lub mieszanina rozpuszczalnika z kwasem octowym. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej, przy czym reakcja zostaje zakończona po upływie około 15–20 godzin. Można jednak stosować również wyższe lub niższe temperatury przy odpowiednio krótszym lub dłuższym czasie reakcji. Pochodne fenazyny o wzorze 5 są znanymi związkami lub analogami znanych związków, które są łatwo dostępne za pomocą reakcji Wohla-Auego.

Jako substancje wyjściowe o wzorze 5 stosuje się związki symetryczne, takie jak 1,6-dwumetoksyfenazyna, 1,6-dwuetoksyfenazyna, 1,6-dwu-n-propyloksyfenazyna, 1,6-dwubenzyloksyfenazyna oraz pochodne niesymetryczne, takie jak 1-metoksy-6-etoksyfenazyna, 1-metoksy-6-n-propyloksyfenazyna, 1-etoksy-6-n-propyloksyfenazyna, 1-benzyloksy-6-metoksyfenazyna, 1-benzyloksy-6-etoksyfenazyna, 1-benzyloksy-6-n-propyloksyfenazyna.

N,N-dwutlenki o wzorze 4, które otrzymuje się w wyżej opisany sposób, można przeprowadzać w jodyninę wprost przez rozszczepienie obu grup eterowych. Grupy eterowe rozszczepia się łatwo przez traktowanie halogenkiem pierwiastka III grupy układu okresowego, zwłaszcza bromkiem i chlorkiem, takim jak trójchlorek boru, bromek glinu, chlorek glinu i podobne. Rozszczepienie prowadzi się korzystnie przez dodanie halogenku pierwiastka III grupy w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodór, na przykład benzen lub eter, na przykład eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan lub podobne, do roztworu N,N-dwutlenku o wzorze 4 w rozpuszczalniku niepolarnym, takim jak benzen, chloroform lub podobne, w temperaturze pokojowej w ciągu kilku godzin. Reakcję można także prowadzić w wyższych lub niższych temperaturach w odpowiednio dłuższym lub krótszym czasie reakcji.

Można również przeprowadzać w jodyninę N,N-dwutlenki o wzorze 4 drogą stopniowego rozszczepiania grup eterowych poprzez 5,10-dwutlenek 1-hydroksy-6-OR₁-fenazyny o wzorze 1 jako produkt pośredni. Częściowe odalkilowanie względnie odbenzylowanie związków o wzorze 4 osiąga się zwykle przez traktowanie związku o wzorze 4 jednym z mniej aktywnych halogenków pierwiastka III

grupy lub przez zastosowanie łagodniejszych warunków reakcji, na przykład niższych temperatur.

W ogólności chlorki pierwiastków III grupy są mniej aktywne w reakcji rozszczepiania eteru, niż odpowiednie bromki i odpowiednio do tego częściowo rozszczepienie eteru prowadzi się korzystnie przez zastosowanie chlorku pierwiastka III grupy, na przykład chlorku glinu. Reakcję prowadzi się korzystnie przez dodanie roztworu halogenku pierwiastka III grupy, na przykład chlorku glinu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, jak eter, czterowodorofuran, dioksan i podobne, do roztworu produktu pośredniego o wzorze 4 w rozpuszczalniku niepolarnym, takim jak węglowodór, na przykład benzen, chloroform lub podobne, w temperaturze pokojowej. Reakcja dobiega końca zwykle w temperaturze pokojowej po upływie kilku godzin. Można także stosować wyższe lub niższe temperatury przy odpowiednio krótszym lub dłuższym czasie trwania reakcji.

Jodyninę można także otrzymywać poprzez N-monotlenek o wzorze 2, który otrzymuje się jako produkt uboczny utlenienia 1,6-dwupodstawionej fenazyny o wzorze 5 (reakcje (b), (c) i (d) ze schematu). Rozszczepienie grupy eterowej w położeniu 1 N-monotlenku o wzorze 2 prowadzi się łatwo przez dodanie roztworu halogenku pierwiastka III grupy, na przykład bromku glinu, chlorku glinu i podobnych w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak benzen z eterem i podobne, do roztworu związku o wzorze 2 w rozpuszczalniku niepolarnym, takim jak benzen, chloroform i podobne, w temperaturze pokojowej w ciągu 1–2 godzin. Można również stosować wyższe albo niższe temperatury z odpowiednią zmianą czasu reakcji.

Otrzymany N-monotlenek o wzorze 3 przeprowadza się w N,N-dwutlenek o wzorze 1 przez utlenianie wodoronadtlenkiem analogicznie do poprzednio opisanego utleniania pochodnej fenazyny o wzorze 5. Otrzymany związek o wzorze 1 można łatwo przeprowadzić w jodyninę przez rozszczepienie drugiej grupy eterowej w poprzednio opisany sposób. Praktycznie reakcje oznaczone na schemacie jako (b) i (e) stosuje się do związków symetrycznych, aby uniknąć rozdzielania mieszaniny, którą otrzymuje się przez częściowe rozszczepienie niesymetrycznych związków.

Na podstawie sposobu według wynalazku stwierdzono, że grupa N-tlenkowa przyspiesza rozszczepienie eteru wskutek wpływu anchimerycznego.

Związki o wzorze 1, a także nowe związki o wzorze 4 można również otrzymać wychodząc ze znanego związku 5,10-dwutlenku fenazyndiolu-1,6 (jodyniny). Nowe związki o wzorze 4, w którym R₁ i R₂ mają jednakowe znaczenie, można wytwarzać bezpośrednio z jodyniny przez alkilowanie lub benzylowanie. Alkilowanie lub benzylowanie jodyniny prowadzi się przez reakcję ze środkiem alkilującym lub benzyloującym, takim jak siarczan alkilowy, halogenek benzyloowy i podobne. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności roztworów wodnych alkaliów.

Produkt reakcji jest mieszaniną związku o wzorze 4, w którym R₁ i R₂ mają jednakowe znaczenie,

i odpowiedniego związku o wzorze 1. Rozdzielenie tych związków można łatwo przeprowadzić w znany sposób, jak krystalizacja frakcjonowana, chromatografia i podobne. Otrzymane związki o wzorze 4 można przeprowadzać w związki o wzorze 1, drogą odalkilowania lub odbenzylowania, przy czym zostaje rozszczepiona tylko jedna z grup eterowych w położeniu 1 i 6. Częściowe rozszczepianie prowadzi się przez traktowanie związku chlorkiem metalu III grupy układu okresowego jak to opisano wyżej.

Związki o wzorach 2, 4, 3 i 1 są, jak to podano wyżej, cennymi produktami pośrednimi w syntezie znanych przeciwbakteryjnie czynnych jodynin. Dodatkowo niektóre z tych związków posiadają wybitną aktywność przeciwbakteryjną o szerokim spektrum działania. Związki o wzorach 4 i 1 są szczególnie aktywne przeciwko wielu gram-dodatnim i gram-ujemnym bakteriom, przeciw drożdżom, pleśniam, grzybom, mykobakteriom i podobnym. Są one na przykład czynne przeciw *B. subtilis*, *E. coli*, *M. Phlei*, *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. cerevisiae*, *P. varioti* i *C. albicans*. Zgodnie z tym związki te mogą być stosowane jako środki bakteriobójcze, zwłaszcza nadają się one jako środki bakteriobójcze wewnętrzne do leczenia chorób zakaźnych.

Produkty wytworzone sposobem według wynalazku można przy zastosowaniu środków pomocniczych przeprowadzić w zwykłe stosowane postaci farmaceutyczne. Stosuje się do tego na przykład organiczne i nieorganiczne obojętne nośniki, jak woda, żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, guma arabska, glikole polialkilenowe, wazelina i podobne. Preparaty farmaceutyczne można stosować w postaci stałej, na przykład jako tabletki, tabletki do ssania, czopki, kapsułki, albo w postaci ciekłej, na przykład jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Dodatki farmaceutyczne mogą zawierać środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole dla zmiany ciśnienia osmotycznego i bufor. Mogą one zawierać także inne terapeutycznie czynne substancje.

Wynalazek jest objaśniony na podstawie następujących przykładów.

Przykład I. Do roztworu 50 mg 5,10-dwutlenku 1,6-dwumetoksyfenazyny w 5 ml chloroformu dodaje się roztwór 25 mg chlorku glinu w 7 ml eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 14 godzin w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńcza 30 ml chloroformu i przemywa 40 ml wody. Warstwę oddziela się i warstwę wodną ekstrahuje pięciokrotnie porcjami po 30 ml chloroformu. Warstwę organiczną łączy się, przemywa małą ilością wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i chromatografuje na kwaśnym tlenku glinu. Po usunięciu nieprzereagowanego materiału wyjściowego przez eluowanie chloroformem deaktywuje się zawartość kolumny przez dodanie małej ilości wody i ekstrahuje sześciokrotnie porcjami po 30 ml chloroformu. Otrzymany czerwony roztwór odparowuje się do sucha. Tak otrzymana pozostałość stanowi czysty 5,10-dwutlenek 1-hydroksy-6-metoksyfenazyny o temperaturze topnienia 125—135°C z rozkładem.

Przykład II. Do roztworu 275 mg 5,10-dwutlenku 1,6-dwumetoksyfenazyny w 25 ml chloroformu dodaje się roztwór 133 mg chlorku glinu w 7 ml eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną 100 ml chloroformu i przemywa 150 ml wody. Warstwę wodną ekstrahuje się 100 ml, a następnie osiem razy porcjami po 50 ml chloroformu. Połączone fazy organiczne przemywa się 100 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Otrzymaną mieszaninę rozdziela się przez chromatografię na kwaśnym tlenku glinu. Po wyeluowaniu materiału wyjściowego zawieszają się materiał kolumny w 100 ml chloroformu i deaktywuje przez dodanie 5 ml wody. Chloroform zostaje zdekantowany, a tlenek glinu przemyty sześciokrotnie porcjami po 75 ml chloroformu. Połączone roztwory organiczne odparowuje się do sucha i otrzymuje 5,10-dwutlenek 1-hydroksy-6-metoksyfenazyny o temperaturze topnienia 125—135°C z rozkładem.

Przykład III. Do zawiesiny 242 mg 5-tlenku 1-metoksy-6-hydroksyfenazyny w 10 ml benzenu dodaje się roztwór 500 mg kwasu m-chloronadbenzoesowego w 10 ml benzenu. Zawiesinę tę miesza się następnie w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną sączy się i bezpośrednio chromatografuje na kwaśnym tlenku glinu. Frakcje zawierające czysty 5,10-dwutlenek 1-metoksy-6-hydroksyfenazyny odparowuje się i przekryształizowuje z acetonu, przy czym otrzymuje się 5,10-dwutlenek 1-metoksy-6-hydroksyfenazyny o temperaturze topnienia 125—135°C z rozkładem. Następne przykłady ilustrują sposób wytwarzania związków wyjściowych.

Przykład IV. W 120 ml 5% roztworu kwasu nadbenzoesowego w chloroformie zastępuje się rozpuszczalnik benzenem przez powtarzane dolewanie benzenu i częściowe odparowanie. Roztwór benzenowy o objętości wynoszącej około 200 ml zadaje się 2,4 g 1,6-dwumetoksyfenazyny i miesza w ciągu około 15 godzin w temperaturze pokojowej. Zmienia się przy tym barwa roztworu z żółtej na czerwono-pomarańczową. Roztwór ekstrahuje się potem dwukrotnie po 100 ml 5% wodnego roztworu węglanu sodowego. Warstwę benzenową przemywa się 100 ml wody.

Połączone ekstrakty wodne ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 100 ml chloroformu i dwukrotnie porcjami po 50 ml chloroformu. Połączone ekstrakty benzenowy i chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w około 50 ml chloroformu i chromatografuje na kwasie krzemowym, przy czym otrzymuje się 5-tlenek 1,6-dwumetoksyfenazyny o temperaturze topnienia 192°C z rozkładem i 5,10-dwutlenek 1,6-dwumetoksyfenazyny o temperaturze topnienia 190—191°C z rozkładem.

W analogiczny sposób można otrzymać następujące związki: 5,10-dwutlenek 1,6-dwumetoksyfenazyny, 5,10-dwutlenek 1,6-dwupropyloksyfenazyny, 5,10-dwutlenek 1,6-dwubenzylloksyfenazyny, 5-tlenek 1,6-dwumetoksyfenazyny, 5-tlenek 1,6-dwupropyloksyfenazyny i 5-tlenek 1,6-dwubenzylloksyfenazyny.

Przykład V. Do zawiesiny 4,5 g 1,6-dwumetoksyfenazyny w 500 ml benzenu dodaje się roztwór 20 g kwasu m-chloronadbenzoesowego w 500 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Otrzymany czerwony roztwór przemywa się dwukrotnie porcjami po 100 ml 10% roztworu węgla sodowego. Fazę wodną ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 100 ml chloroformu. Ekstrakty chloroformowe łączy się z ekstraktami benzenowymi, przemywa jeden raz wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się ponownie w chloroformie i chromatografuje na żelu kwasu krzemowego, przy czym otrzymuje się frakcję czystego 5-tlenku 1,6-dwumetoksyfenazyny o temperaturze topnienia 192°C z rozkładem i drugą frakcję czystego 5,10-dwutlenku 1,6-dwumetoksyfenazyny o temperaturze topnienia 190—191°C z rozkładem.

Przykład VI. 150 mg 5-tlenku 1,6-dwumetoksyfenazyny rozpuszcza się w 3 ml benzenu i 3 ml chloroformu. Dodaje się po kropli roztwór 200 mg bromku glinu w 3 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej, a następnie wylewa na lód. Oddziela się warstwę organiczną, warstwę wodną rozcieńcza się wodą i kilkakrotnie ekstrahuje chloroformem. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni około 25 torów. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i sączy przez żel krzemionkowy.

Przesączony roztwór odparowuje się, rozpuszcza w chloroformie i chromatografuje na aktywnym tlenku glinu o aktywności 2. Po wyeluowaniu nieprzereagowanego materiału wyjściowego zawiesza się materiał kolumny w chloroformie. Po zdeaktywowaniu przez dodanie małej ilości wody 10-tlenek 1-hydroksy-6-metoksyfenazyny rozpuszcza się w chloroformie. Ekstrakcję materiału kolumny chloroformem powtarza się dwukrotnie. Połączone roztwory suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się czysty 10-tlenek 1-hydroksy-6-metoksyfenazyny o temperaturze topnienia 220—225°C z rozkładem.

W analogiczny sposób można wytwarzać następujące związki: 10-tlenek 1-hydroksy-6-etoksyfenazyny, 10-tlenek 1-hydroksy-6-propyloksyfenazyny, 10-tlenek 1-hydroksy-6-benzylloksyfenazyny.

Przykład VII. Do zawiesiny 10 g 1-metoksy-6-etoksyfenazyny w 500 ml benzenu dodaje się zawiesinę 40 g kwasu m-chloronadbenzoesowego w 300 ml benzenu. Otrzymaną zawiesinę miesza się następnie w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej i odsącza z mieszaniny reakcyjnej wytrącony kwas m-chloronadbenzoesowy. Przesącz przemywa się dwukrotnie porcjami po 150 mg 5% roztworu węgla sodowego. Warstwy wodne ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 100 ml chloroformu. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i chromatografuje na żelu krzemionkowym, przy czym otrzymuje się 5,10-dwutlenek 1-metoksy-6-etoksyfenazyny o temperaturze topnienia 155—156°C z rozkładem, 5-tlenek 1-metoksy-6-etoksyfenazyny i 10-tlenek 1-metoksy-6-etoksyfenazyny.

W analogiczny sposób można wytwarzać następujące związki: 5,10-dwutlenek 1-metoksy-6-propyloksyfenazyny, 5,10-dwutlenek 1-etoksy-6-propyloksyfenazyny, 5,10-dwutlenek 1-metoksy-6-benzylloksyfenazyny, 5,10-dwutlenek 1-etoksy-6-benzylloksyfenazyny oraz odpowiednie 5-tlenki i 10-tlenki.

Przykład VIII. 50 mg jodiny rozpuszcza się w 50 ml chloroformu. Jodynę ekstrahuje się z tego roztworu 20 ml 15% roztworu węgla sodowego. Alkaliczny roztwór rozdziela się i zadaje 5 ml siarczanu metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 20 minut do temperatury 40—45°C, żywo mieszając. Po zakwaszeniu ekstrahuje się mieszaninę czterokrotnie porcjami po 50 ml chloroformu. Ekstrakty chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Stała pozostałość stanowi mieszaninę głównie 5,10-dwutlenku 1-hydroksy-6-metoksyfenazyny i małej ilości 5,10-dwutlenku 1,6-dwumetoksyfenazyny. Składniki rozdziela się przez chromatografię na tlenku glinu.

Przykład IX. Do roztworu 160 mg 5,10-dwutlenku 1,6-dwumetoksyfenazyny w 3 ml chloroformu i 2 ml benzenu dodaje się roztwór 200 mg bromku glinu w 3 ml benzenu. Mieszaninę miesza się następnie w ciągu 1,5 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wylewa na wodę z lodem. Fazę organiczną rozcieńcza się chloroformem i oddziela. Warstwę wodną ekstrahuje się pięciokrotnie porcjami po 40 ml chloroformu. Połączone warstwy organiczne przemywa się jeden raz wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni około 25 torów. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i chromatografuje na kolumnie z żelazem krzemionkowym. Otrzymuje się frakcję, która po odparowaniu daje 5,10-dwutlenek fenazyndiolu-1,6 (jodynę) identyczny z autentyczną próbką.

Zastrzeżenia patentowe

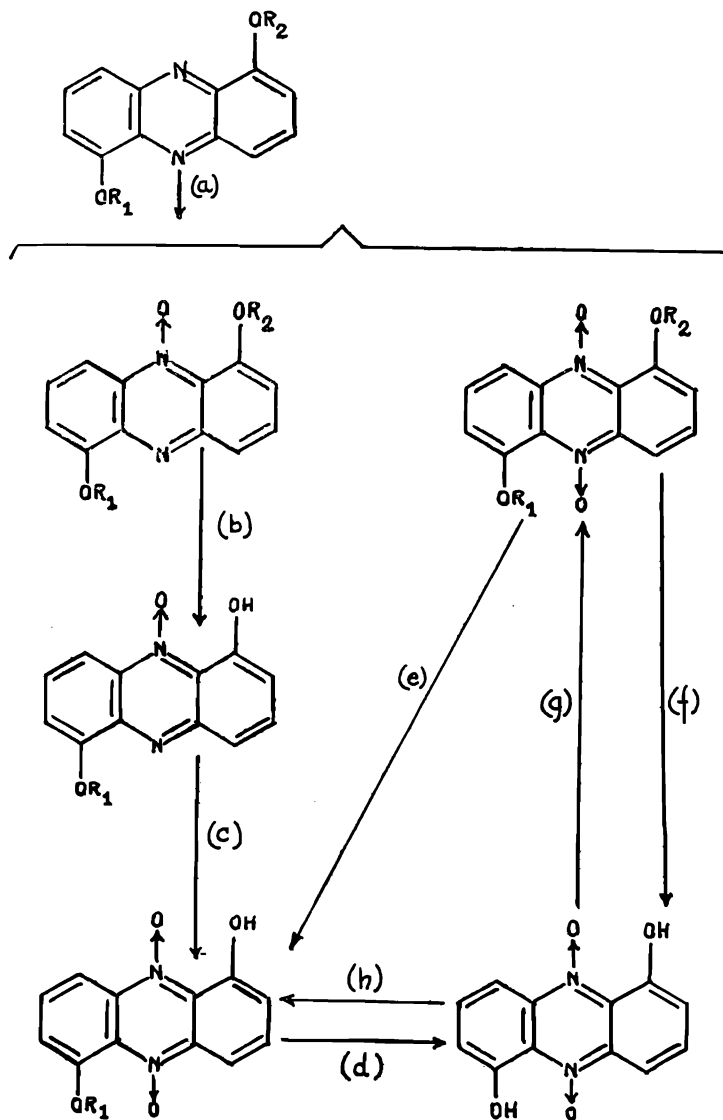
1. Sposób wytwarzania pochodnych fenazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzylowy, **znamienny tym**, że N-monotlenek fenazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzylowy, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem pierwiastka III grupy układu okresowego, po czym otrzymany N-monotlenek fenazyny o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, traktuje wodronadtlenkiem, albo N,N-dwutlenek fenazyny o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem pierwiastka III grupy układu okresowego i żądany produkt reakcji wyodrębnia z mieszaniny reakcyjnej, albo na 5,10-dwutlenek fenazyndiolu-1,6 działa się środkiem alkilującym lub benzylującym i żądany produkt reakcji wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako materiał wyjściowy stosuje się N,N-dwutlenek fenazyny o wzorze 4 otrzymany przez działanie środkiem alkilującym lub benzylującym na 5,10-dwutlenek fenazyndiolu-1,6.

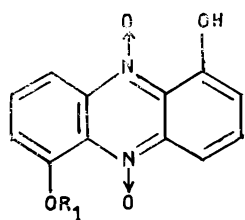
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że reakcji z halogenkiem pierwiastka III grupy układu okresowego poddaje się związek o wzorze 2 lub 4, w których R_1 oznacza rodnik metylowy, a R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, lub metyluje się 5,10-dwutlenek fenazynodiolu-1,6, przy czym wytwarza się 5,10-dwutlenek 1-hydroksy-6-metoksy-fenazyny.

4. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że reakcji z halogenkiem pierwiastka III grupy

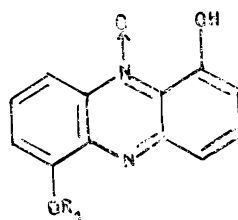
układu okresowego poddaje się związek o wzorze 2 lub 4, w których R_1 oznacza rodnik etylowy, propylowy lub benzylowy, a R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, albo też etyluje się, propyluje lub benzyluje 5,10-dwutlenek fenazynodiolu-1,6, przy czym wytwarza się 5,10-dwutlenek 1-hydroksy-6-etoksy-fenazyny, 5,10-dwutlenek 1-hydroksy-6-propyloksy-fenazyny lub 5,10-dwutlenek 1-hydroksy-6-benzylloksyfenazyny.



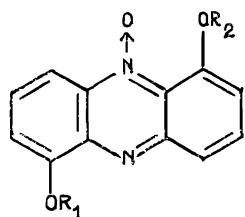
Schemat



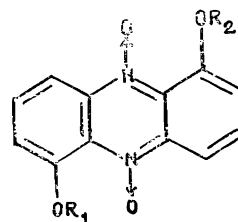
Wzór 1



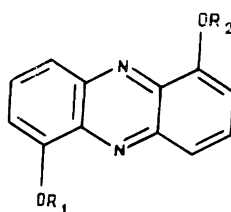
Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4



Wzór 5