



COZ d, 93/14

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 38009

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône – Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania fenotiazyn

Patent trwa od dnia 23 marca 1954 r.

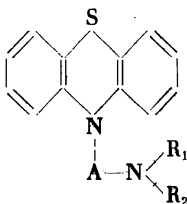
Pierwszeństwo: 8 kwietnia 1953 r. dla zastrz.

1, 2, 4, 6, 7 i 8; 14 lipca 1953 r. dla zastrz. 3, 5

(Wielka Brytania)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania fenotiazyn i fenotiazyn N-podstawionych.

Liczne fenotiazyny podstawione przy atomie azotu w pierścieniu przez grupę aminoalkilową (w której końcowa grupa aminowa jest trzeciorzędową) mają znaczenie w lecznictwie, a zwłaszcza cenne są związki o wzorze ogólnym



w którym A oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alifatyczny, zawierający dwa lub trzy atomy węgla, R_1 i R_2 oznaczają albo niższe gru-

py alkilowe (najlepiej metylową lub etylową), albo tworzą wspólnie z atomem azotu pierścień pyrrolidynowy lub piperidynowy, a pierścień fenotiazyny albo nie posiada innego podstawnika, albo jeżeli jest podstawiony, posiada co najmniej w położeniu 1 lub 3 (nomenklatura Beilsteina) podstawnik w postaci atomu chlorowca (najlepiej chlor lub brom) lub niższego alkilu (najlepiej metyl lub etyl) lub niższej grupy alkoksylowej np. grupy metoksy lub fenoksy. Określenie „niższa” użyte w opisie i zastrzeżeniach oznacza, że grupa tak określona zawiera nie więcej niż 4 atomy węgla.

Te podstawione fenotiazyny wytwarza się zazwyczaj przez podstawienie atomu azotu w pierścieniu fenotiazyny, którą jako taką wytwarza się z odpowiedniej dwufenyloaminy przez zamknięcie pierścienia za pomocą siarki. Jeżeli po-

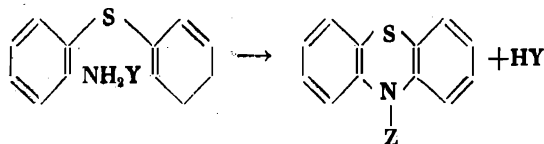
žadany jest produkt podstawiony w położeniu 1 lub 3, to materiałem wyjściowym jest odpowiednia meta — podstawiona dwufenyloamina, z której ze względu na charakter reakcji zamknięcia pierścienia, otrzymuje się mieszaninę fenotiazyn, podstawionych w położeniu 1 i 3. Z mieszaniny tej należy następnie oddzielić pożądaną izomer, jeżeli chce się uniknąć oddzielania go po reakcji podstawienia przy azocie.

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania fenotiazyn i N-aminoalkilofenotiazyn, który daje się zastosować nie tylko do wytwarzania fenotiazyn jednopodstawionych w położeniu 10, lecz także do tych, które zawierają podstawnik w położeniu 1 i 3, bez obawy tworzenia izomeru i bez obawy zmniejszenia wydajności.

Sposób według wynalazku polega na cyklizacji w obecności środka wiążącego kwas, siarczku dwufenylowego, podstawionego w położeniu orto, w jednym pierścieniu, przez grupę — NHZ, w której Z oznacza wodór, lub grupę aminoalkilową (ostatni atom azotu jest trzeciorzędowy), a w drugim pierścieniu podstawionego przez atom chlorowca, przy czym wszystkie pozostałe położenia są niepodstawione lub przynajmniej jedna z pozostałych pozycji (najlepiej orto lub para) jest podstawiona przez atom chlorowca, albo niższy alkil, niższą grupą alkoksy lub fenoksy. Cyklizację przeprowadza się w bezwodnym rozpuszczalniku, w podwyższonej temperaturze, najkorzystniej w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, lub zbliżonej do tej temperatury, przy stosowanym ciśnieniu.

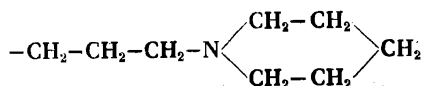
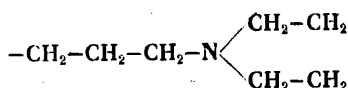
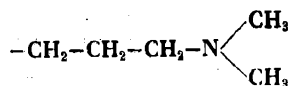
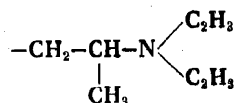
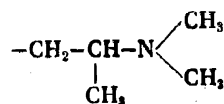
Jeżeli pożądaną jest związek fenotiazyny podstawiony w położeniu 1 (z wykluczeniem izomeru podstawionego w położeniu 3), to wyjściowy siareczek dwufenylowy winien być podstawiony w położeniu orto, podobnie otrzymuje się tylko izomer podstawiony w położeniu 3, jeżeli stosować odpowiednio siareczek dwufenylowy podstawiony w położeniu para.

Reakcję można przedstawić schematycznie w ten sposób:



przy czym Y oznacza atom chlorowca (najlepiej brom), a Z — wodór lub grupę aminoalkilową, podstawioną przy ostatnim atomie azotu, przy

czym najkorzystniej grupami aminoalkilowymi są:



Dowolnie w pierwszych dwóch przypadkach, a korzystnie w pozostałych trzech siareczek dwufenylowy zawiera dodatkowo atom chloru lub bromu w położeniu orto lub para.

Korzystnymi rozpuszczalnikami są amidy kwasów tłuszczowych, podstawione przy azocie i zawierające nie więcej niż 3 atomy węgla, np. dwumetyloformamid i N-metyloacetoamid, z których lepszy jest pierwszy, oraz dwumetyloanilina. Zamknięcie pierścienia wywołuje się dogodnie ogrzewając mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną. Jako środek wiążący kwas korzystnie jest stosować węgiel potasu lub węgiel sodu, jakkolwiek można również użyć innych środków takich jak soda kaustyczna. W niektórych przypadkach, (zwłaszcza przy użyciu węglików alkalicznych) można przyspieszyć reakcję za pomocą katalizatora odciągającego chlorowcowodór, takiego jak sproszkowana miedź.

Sposób według wynalazku wyjaśniają następujące przykłady.

Przykład I. 10 g siarczku 2-bromo-2'- (3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-chlorodwufenylowego rozpuszcza się w 80 cm³ dwumetyloformamidu. Do roztworu tego dodaje się 5 g węgla potasu i 0,4 g miedzi sproszkowanej. Następnie roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin, oziębia i odsadza nierozpuszczalny osad, który przemywa się 20 cm³ dwumetyloformamidu. Przesącz przenośi się do 200 cm³ destylowanej wody. Zasadę wyciąga się eterem (trzykrotnie po 50 cm³),

roztwór eterowy suszy siarczanem sodu, odpedza eter na łaźni wodnej, a pozostałość destyluje. W ten sposób otrzymuje się 6,4 g 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny, która wrze w temperaturze 210 — 225°C pod ciśnieniem 0,7 mm słupa rtęci. Chlorowodorek otrzymuje się działaniem gazowego chlorowodoru na zasadę rozpuszczoną w acetonie; chlorowodorek ten topi się w temperaturze 180°C. Pikrynian topi się w temperaturze 171 — 172°C.

Siarczek 2-bromo-2'-(3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-chlorodwufenyloowy o temperaturze wrzenia 200 — 220°C pod ciśnieniem 0,5 mm słupa rtęci i o temperaturze topnienia 70 — 72°C) zastosowany jako materiał wyjściowy otrzymuje się działaniem 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu na siarczek 2-bromo-2'-amino-4'-chlorodwufenyloowy w roztworze ksyleny w obecności amidku sodowego.

P r z y k ł a d II. Postępuje się tak jak w przykładzie I, lecz stosując jako materiał wyjściowy 15,9 g siarczku 2-bromo-2'-(2''-dwumetyloaminopropyl)-amino-dwufenyloowego, 120 cm³ dwumetyloformamidu, 8 g węgla potasowego i 0,6 g miedzi sproszkowanej. Otrzymuje się 8,45 g 10-(2'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny (temperatura wrzenia 190 — 200°C pod ciśnieniem 0,65 mm słupa rtęci), której chlorowodorek i pikrynian topią się odpowiednio w temperaturach około 215 — 220°C i 167 — 168°C.

Siarczek 2-bromo-2'-(2''-dwumetyloaminopropyl)-amino-dwufenyloowy (o temperaturze wrzenia 200 — 225°C pod ciśnieniem 0,8 mm słupa rtęci), zastosowany jako materiał wyjściowy otrzymuje się działaniem 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu na siarczek 2-bromo-2'-aminodwufenyloowy w roztworze ksyleny w obecności amidku sodowego.

P r z y k ł a d III. Postępuje się jak w przykładzie I, lecz stosując jako materiał wyjściowy 10 g siarczku 2-bromo-2'-(3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-chlorodwufenyloowego. Otrzymuje się 5,8 g 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny, która wrze w temperaturze 225 — 240°C pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci, a której chlorowodorek i maleinian są identyczne z chlorowodorkiem i maleinianem produktu otrzymanego innym sposobem (temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszanin).

Siarczek 2-bromo-2'-(3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-chlorodwufenyloowy (temperatura wrzenia 220 — 235°C pod ciśnieniem 0,65 mm słupa rtęci) stosowany jako materiał wyjściowy otrzymuje się działaniem 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu na siarczek 2-bromo-2'-amino-4'-chlorodwufenyloowy w roztworze ksyleny w obecności amidku sodowego.

rodwufenyloowy w roztworze ksyleny w obecności amidku sodowego.

P r z y k ł a d IV. Postępuje się jak w przykładzie I, lecz stosując jako materiał wyjściowy 10 g siarczku 2-bromo-2'-(3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-metylodwufenyloowego, otrzymuje się 6,25 g 3-metylo-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny, wrzącej w temperaturze 190 — 210°C pod ciśnieniem 0,5 mm słupa rtęci. Chlorowodorek i pikrynian otrzymanego produktu są identyczne z chlorowodorkiem i pikrynianem produktu otrzymanego innym sposobem (temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszanin).

Materiał wyjściowy, siarczek 2-bromo-2'-(3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-metylodwufenyloowy (o temperaturze wrzenia 200 — 230°C pod ciśnieniem 0,6 — 0,7 mm słupa rtęci) otrzymuje się działaniem 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu na siarczek 2-bromo-2'-amino-4'-metylodwufenyloowy w roztworze ksyleny w obecności amidku sodowego.

P r z y k ł a d V. Postępuje się jak w przykładzie I, lecz stosując 14,25 g siarczku 2-bromo-2'-(3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-metoksydwufenyloowego, 114 cm³ dwumetyloformamidu, 7,1 g węgla potasowego i 0,6 g miedzi sproszkowanej. Otrzymuje się 10,2 g 3-metoksy-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny, która wrze w temperaturze 210 — 225°C pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci, a której maleinian i pikrynian są identyczne z maleinianem i pikrynianem produktu otrzymanego innym sposobem, (temperatury topnienia i temperatury topnienia mieszanin). Siarczek 2-bromo-2'-(3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-metoksydwufenyloowy (o temperaturze wrzenia 210 — 230°C pod ciśnieniem 0,7 mm słupa rtęci, i temperaturze topnienia 52 — 55°C), służący jako materiał wyjściowy otrzymuje się działaniem 3-dwumetyloamino-1-chloropropanu na siarczek 2-bromo-2'-amino-4'-metoksydwufenyloowy w roztworze ksyleny, w obecności amidku sodowego.

P r z y k ł a d VI. Mieszając, ogrzewa się mieszaninę 10 g siarczku 2-bromo-2'-(3''-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-chlorodwufenyloowego, 80 cm³ dwumetyloaniliny, 5 g bezwodnego węgla potasowego i 0,4 g miedzi sproszkowanej w temperaturze 170°C w ciągu 48 godzin. Po oziębieniu dodaje się 200 cm³ wody i roztwór przesacza się.

Warstwę organiczną przesączu oddziela się, a warstwę wodną wyciąga się eterem (3 razy po 50 cm³).

Połączone warstwy organiczne suszy się na-

stepnie nad siarczanem sodowym i, po odsączeniu i przemyciu pozostałości eterem, odpędza się eter za pomocą ogrzewania na łaźni wodnej, a pozostałość następnie destyluje. Dwumetyloanilina przechodzi pierwsza w temperaturze około 45–60°C pod ciśnieniem 0,5 mm słupa rtęci, a następnie w temperaturze 190 — 220°C pod ciśnieniem 0,4 mm, destyluje 8,20 g 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny, opisanej już w przykładzie I.

Przykład VII. Postępując w ten sam sposób, jak w przykładzie VI, lecz zastępując węglan potasu trzema gramami sproszkowanej sody kaustycznej, otrzymuje się 6,8 g 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny.

Przykład VIII. Mieszając ogrzewa się mieszaninę 12 g siarczku 2-bromo-2'-(3'-dwumetyloaminopropyl)-amino-4'-chlorodwufenylowego, 100 cm³ N-metyloacetamidu, 6 g bezwodnego węglanu potasowego i 0,5 g sproszkowanej miedzi w temperaturze 170°C w ciągu 48 godzin. Po oziębieniu dodaje się 250 cm³ wody i 50 cm³ eteru i roztwór przesącza się. Oddziela się warstwę eterową, a wodną warstwę wyciąga się eterem (4 razy po 50 cm³). Następnie łączy się wyciągi eterowe i suszy nad siarczanem sodowym. Eter odpędza się przez ogrzewanie na łaźni wodnej, a destylując pozostałość otrzymuje się 6,6 g 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny.

Przykład IX. 5 g siarczku 2-bromo-2'-amino-4'-chlorodwufenylowego rozpuszcza się w 40 cm³ dwumetyloformamidu i do tego roztworu dodaje się 2,5 g węglanu potasu i 0,2 g miedzi sproszkowanej. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, przy czym przepuszcza się przez nią słaby strumień azotu, dopóki nie przestanie wydzielać się dwutlenek węgla. Nierozpuszczalne nieorganiczne substancje oddziela się przez odsączenie i do przesączu dodaje się 100 cm³ wody. Wytrąca się 3-chlorofenotiazynę, jako bezpostaciowy białawy proszek o dużej objętości, który następnie odsącza się, przemycia wodą i suszy w próżni w obecności bezwodnika fosforowego. Otrzymuje się 3,5 g produktu z wydajnością 94,3%, o temperaturze topnienia 198–199°C. Po rekrystalizacji z chlorobenzenu otrzymuje się piękne srebrzyste łuski topiące się w temperaturze 201°C (blok Maquenne'a).

Zawartość azotu wynosi 6,0% (obliczona z C₁₂H₈NCS wynosi 5,99%).

Siarczek 2-bromo-2'-amino-4'-chloro-dwufenylowy stosowany jako materiał wyjściowy można otrzymać za pomocą redukcji, używając chlorku cynawego w środowisku kwasu chloro-

wodorowego, odpowiedniej pochodnej nitrowej, otrzymanej z 2-bromo-tiofenolu (Schwarzenbach, Helv., 17, 1176 (1934) i Wilson, J.A.C.S., 72, 5204, (1950)) i 2,5-dwuchloronitrobenzeny (Morgan, J. C. S., 81, 1352 (1902)).

Przykład X. 5,8 g siarczku 2-bromo-2'-aminodwufenylowego rozpuszcza się w 40 cm³ dwumetyloformamidu, do roztworu dodaje się 3,1 g węglanu potasowego i 0,2 g miedzi sproszkowanej i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 32 godzin, przy czym przepuszcza się słaby strumień azotu. Substancje nierozpuszczalne oddziela się przez odsączenie i do przesączu dodaje się 150 cm³ wody. Powstały osad odsącza się, przemycia się wodą i suszy pod próżnią. W ten sposób otrzymuje się 3,95 g fenotiazyny, topiącej się w temperaturze 176 — 178°C. Po jednym przekrystalizowaniu z alkoholu etylowego, temperatura topnienia podnosi się do 180 — 182°C. Siarczek 2-bromo-2'-aminodwufenylowy (o temperaturze topnienia 57°C) otrzymuje się przez redukcję chlorkiem cynawym odpowiedniej pochodnej nitrowej (o temperaturze topnienia 111,5°C), otrzymanej z 2-bromotiofenolu i 2-chloronitrobenzeny.

Przykład XI. 10 g siarczku 2-bromo-2'-amino-5'-chlorodwufenylowego rozpuszcza się w 80 cm³ dwumetyloformamidu i dodaje do tego roztworu 5 g węglanu potasu i 0,4 sproszkowanej miedzi. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, przy czym przepuszcza się przez nią słaby strumień azotu, który przechodzi w postaci pęcherzyków. Po ukończeniu reakcji produkt traktuje się tak, jak w poprzednim przykładzie, a po przekrystalizowaniu surowego wytrąconego produktu z chlorobenzenu otrzymuje się 2-chlorofenotiazynę topiącą się w temperaturze 196°C. Dalsza krystalizacja daje podniesienie się temperatury topnienia do 199°C.

Siarczek 2-bromo-2'-amino-5'-chlorodwufenylowy otrzymuje się przez redukcję za pomocą chlorku cynawego odpowiedniej pochodnej nitrowej, otrzymanej z 2-bromotiofenolu i 2,4-dwuchloronitrobenzeny.

Przykład XII. 2,1 g siarczku 2-bromo-2'-amino-3'-chlorodwufenylowego, topiącego się w temperaturze 84 — 85°C, 20 cm³ dwumetyloformamidu, 1,1 g węglanu potasowego i 0,1 g sproszkowanej miedzi ogrzewa się w kąpeli metalowej w temperaturze 160 — 165°C w ciągu 48 godzin. Nierozpuszczalne substancje oddziela się następnie za pomocą odsączenia. Do przesączu dodaje się 200 cm³ wody i pozostawia roztwór w ciągu 24 godzin w chłodzarce, po czym odsącza się produkt, przemycia małą ilością wo-

dy i suszy w próżni. Otrzymuje się w ten sposób 1,1 g 4-chlorofenotiazyny, topiącej się w temperaturze 90°C w postaci szarawego proszku, z wydajnością wynoszącą 70% teoretycznej.

4-chlorofenotiazynę można oczyścić przez przekryształowanie z izopropanolu. Otrzymuje się kryształy w postaci cienkich płytek, topiącej się w temperaturze 92°C i nietrwałe na powietrzu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania fenotiazyn, znamieny tym, że siarczek dwufenylowy, podstawiony w położeniu orto w jednym pierścieniu przez grupę — NHZ, w której Z oznacza wodór, lub grupę aminoalkilową (ostatni atom azotu jest trzeciorzędowy), a w drugim pierścieniu przez atom chlorowca, przy czym wszystkie pozostałe położenia są nie podstawione, lub przynajmniej jedno z pozostałych położzeń najlepiej orto lub para) jest podstawione przez atom chlorowca lub niższy alkil, niższą grupę alkoksy, lub fenoksy, ogrzewa się w bezwodnym rozpuszczalniku w obecności środka wiążącego kwas.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję przeprowadza się w temperaturze

wrzenia mieszaniny reakcyjnej lub blisko tej temperatury przy stosowanym ciśnieniu.

3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamieny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się amid kwasu tłuszczowego podstawiony przy azocie i zawierający nie więcej niż 3 atomy węgla.
4. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się dwumetyloformamid.
5. Sposób według zastrz. 1, 2, znamieny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się dwumetyloanilinę.
6. Sposób według zastrz. 1 — 5, znamieny tym, że reakcję przeprowadza się ogrzewając mieszaninę pod chłodnicą zwrotną.
7. Sposób według zastrz. 1, 2, znamieny tym, że jako środek wiążący kwas stosuje się węglan potasowy lub sodowy.
8. Sposób według zastrz. 1 — 7, znamieny tym, że reakcję prowadzi się w obecności katalizatora ociągającego chlorowcowodór, takiego jak miedź sproszkowana.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych