

**А.А. Бакибаев, В.С. Мальков, М.В. Ляпунова**

*Национальный исследовательский Томский государственный университет  
(г. Томск, Россия)*

### **Технологический способ получения и выделения фенотиазина**

*Разработан удобный метод получения и выделения фенотиазина. Определены условия синтеза фенотиазина, при которых достигаются максимальный выход и высокая чистота целевого продукта.*

**Ключевые слова:** фенотиазин; дифениламин; сплавление; сера, кристаллический йод; высокоэффективная жидкостная хроматография.

Конденсированные три- и тетрациклические соединения, содержащие в своей структуре гетероатомы, давно зарекомендовали себя в качестве прежде всего биологически активных соединений [1]. Данные вещества в основном используются в фармакологии, но также нашли применение при получении красителей и инсектицидов [2]. Производные фенотиазина применяются в психиатрии как психотропные препараты (аминазин, пропазин, мепазин), также у них обнаружены противогистаминные, противораковые, седативные, противорвотные и гипотермические свойства. Кроме того, подобные препараты потенцируют действие наркотиков, снотворных, болеутоляющих и местноанестезирующих веществ, оказывают противоаритмическое действие [1, 3–5]. Более интенсивное развитие в области синтеза и изучения новых производных фенотиазина в значительной мере сдерживается отсутствием с позиции технологичности способов получения самого родоначальника этих соединений – фенотиазина. В работе предложен оптимизированный способ получения фенотиазина, позволяющий получить препарат с чистотой не менее 99%.

#### **Экспериментальная часть**

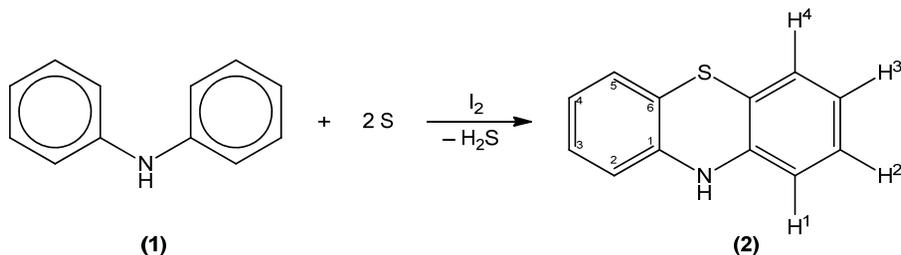
*Методика синтеза фенотиазина.* В колбу, снабженную термометром и газоотводной трубкой с ловушкой для сероводорода, загружают 58,8 г (0,348 моль) дифениламина (**1**), 22,4 г (0,700 моль) серы и 1,05 г (0,004 моль) кристаллического йода. Реакционную смесь медленно нагревают до 180°C и выдерживают при заданной температуре 30 мин. После этого реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют 200 мл толуола и кипятят с обратным холодильником 50 мин до полного растворения осадка. Полученный горячий раствор охлаждают до 70°C и приливают к нему 200 мл этанола. Реакционную массу кипятят в

течение 50 мин. Далее раствор охлаждают, выпавший осадок фенотиазина (2) отфильтровывают, промывают на фильтре 100 мл этанола. Продукт (2) сушат в вакуумном шкафу без нагрева до постоянной массы. Выход фенотиазина (2) составляет 62,1 г (90%). Регенерация растворителей после синтеза фенотиазина (2) составляет 70%. Т. пл. 183–184°C (лит. 184–185°C [6]. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 6,68, 6,70 ( $\text{H}^1$ , дублет, 2H), 6,75 ( $\text{H}^3$ , триплет уш., 2H), 6,90, 6,92 ( $\text{H}^4$ , дублет, 2H), 6,97, 6,99, 7,00 ( $\text{H}^2$ , триплет, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 114,88 ( $\text{C}^2$ ), 116,78 ( $\text{C}^6$ ), 122,26 ( $\text{C}^4$ ), 126,72 ( $\text{C}^5$ ), 128,16 ( $\text{C}^3$ ), 142,55 ( $\text{C}^1$ ).

Спектры ЯМР синтезированного соединения (2) регистрировали на приборе «Ascend-400» (Bruker) в растворах ДМСО- $d_6$  (400 МГц). Температуру плавления определяли на приборе М-560 фирмы Buchi в открытом капилляре. Чистоту фенотиазина (2) контролировали методом ВЭЖХ на хроматографе Dionex Ultimate 3000.

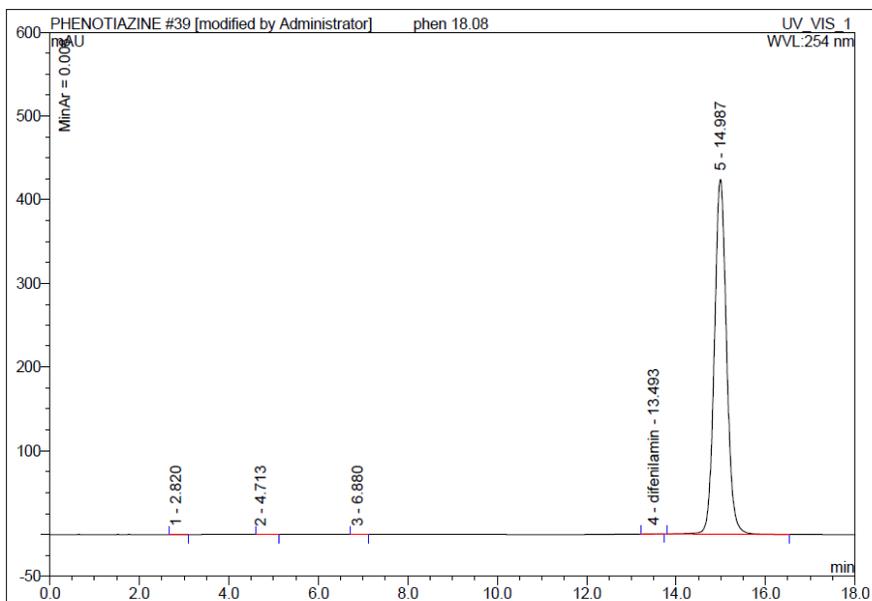
### Результаты и их обсуждение

На первом этапе работ нами была выполнена серия экспериментов по получению фенотиазина (2) в растворе *o*-ксилола, предложенных в работе [7]. Замена нами *o*-ксилола на хлорбензол существенно не улучшила синтез фенотиазина (2), полученные результаты оказались неудовлетворительными с позиции выхода продукта и его качества, что стало побудительным мотивом для поиска других методов его получения. С целью поиска лучших параметров синтеза фенотиазина нами усовершенствован метод его получения в расплаве [6].



Отличительным признаком синтеза продукта (2) по вышеописанной методике является то, что сплавление дифениламина (1) с серой проводят при температуре 180°C в течение 30 мин. Такого времени и температуры достаточно для практически полной конверсии исходного дифениламина (1) и получения целевого продукта (2). При этом перекристаллизацию фенотиазина (2) проводят без использования дробления застывшего плава с использованием последовательно вводимых в реакцию смесь толуола и этанола. Использование комбинированного растворителя для перекристаллизации позволяет повысить выход фенотиазина (2) до 90%, а его чистоту – до 99,9%, при этом перекристаллизация проводится однократно. Для оценки чистоты конечного продукта (2) использовался метод ВЭЖХ (рис.

1). Как видно из рисунка, время удерживания целевого продукта фенотиазина (2) составляет 14,99 мин, суммарное содержание минорных примесей составляет 0,06%, что свидетельствует о высокой чистоте продукта (2).



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	2.82	n.a.	0.058	0.007	0.01	n.a.	BMB*
2	4.71	n.a.	0.034	0.007	0.01	n.a.	BMB*
3	6.88	n.a.	0.087	0.015	0.01	n.a.	BMB*
4	13.49	difenilamin	0.168	0.041	0.03	0.000	BMB*
5	14.99	n.a.	423.995	133.659	99.95	n.a.	BMB*
<b>Total:</b>			424.342	133.729	100.00	0.000	

Рис. 1. Хроматограмма фенотиазина

Резюмируя проведенные исследования, следует отметить, что последовательное использование растворителей позволяет добиться большего выхода высокого качества фенотиазина (2) в пересчёте на сухой продукт.

### Заключение

В статье представлен метод синтеза фенотиазина (2), заключающийся в сплавлении дифениламина (1) с элементарной серой в присутствии каталитических количеств йода с последующим охлаждением и перекристаллизацией, отличающийся тем, что кипячение полученного осадка проводят в толуоле и этаноле, последовательно вводя растворители, что способствует получению конечного продукта (2) с высоким выходом и чистотой.

### **Литература**

1. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. М. : Медицина, 1983. 272 с.
2. Huang Z., Meier H., Cao D. Phenothiazine-based dyes for efficient dye-sensitized solar cells // Journal of Materials Chemistry C. 2016. Vol. 4. P. 2404–2426.
3. Songarj P., Luh C., Stain-Laszarik I., Engelhard K., Moosmann B., Thal S. The antioxidative, non-psychoactive tricyclic phenothiazine reduces brain damage after experimental traumatic brain injury in mice // Neuroscience Letters. 2015. Vol. 584. P. 253–258.
4. Ghinet A., Moise L.-M., Rigo B., Homerin G., Farce A., Dubois J., Bicu E. Studies on phenothiazines: New microtubule-interacting compounds with phenothiazine A-ring as potent antineoplastic agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2016. Vol. 24, is. 10. P. 2307–2317.
5. Pluta K., Morak-Mlodawska B., Jelen M. Recent progress in biological activities of synthesized phenothiazines // European Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 46, is. 8. P. 3179–3189.
6. Пожарский А.Ф., Анисимова В.А., Цупак Е.Б. Практические работы по химии гетероциклов. Ростов н/Д : Изд-во Ростов. ун-та, 1988. 160 с.
7. Синтезы гетероциклических соединений. Ереван : Изд-во АН Армянской ССР, 1960. Вып. 5. 87 с.

#### **Авторский коллектив:**

**Бакибаев Абдигали Абдиманопович**, д-р. хим. наук, в.н.с. лаборатории органического синтеза научного управления Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: bakibaev@mail.ru

**Мальков Виктор Сергеевич**, канд. хим. наук, доцент кафедры органической химии химического факультета Томского государственного университета, заведующий лабораторией органического синтеза научного управления Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: malkov.vics@gmail.com

**Ляпунова Мария Вячеславовна**, аспирант, м.н.с. лаборатории органического синтеза научного управления Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: Lyapunova.mari@mail.ru

*Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2016, 4 (6), 60-64. DOI: 10.17223/24135542/6/6

---

**M.V. Lyapunova, V.S. Malkov, A.A. Bakibaev**

*Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation)*

### **The technological process for the preparation and isolation of phenothiazine**

*A method of synthesizing phenothiazine is presented that permits obtaining the desired product with a large yield and high quality. It is based on the reaction between diphenylamine and sulfur in the presence of catalytic amounts of iodine crystals in the melt, followed by cooling and recrystallization. For obtaining phenothiazine of the required quality, toluene and ethanol were used as solvents in a specific combination. The recrystallization step proceeded without further crushing of the resulting reaction melt. Introduction of these solvents occurred sequentially, thereby obtaining a final phenothiazine product with high yield and purity.*

*It has been shown in a series of experiments that synthesis of this heterocycle in a solution using o-xylene did not lead to the formation of phenothiazine with a good yield and sufficient quality. Furthermore, it was found that the replacement this solvent of chlorobenzene did not improve the characteristics of the target product. As a result of further studies, we suggested synthesis of phenothiazine in the melt followed*

by a technological method of isolating it. The method of preparing and isolating phenothiazine described in the article differed from known methods in the literature by the high yield of the desired product, 90%, and high purity, > 99%. The content of impurities in the synthesized heterocycle according to data from high performance liquid chromatography was < 1%, confirming the high purity of the obtained compound.

Synthesis conditions described in the article promoted complete reaction and total conversion of the starting material, diphenylamine.

The obtained tricyclic compound phenothiazine was reliably characterized by data from nuclear magnetic resonance on nuclei  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  in a solution of deuterated dimethyl sulfoxide. Furthermore, the melting point of the product was determined and fully corresponded to the values shown in the literature. High performance liquid chromatography was used to evaluate the purity of the synthesized sample.

The method developed of preparing and isolating the phenothiazine allowed obtaining the desired compound with a yield of > 90% conversion into the dry substance and with a substance content of > 99%. The proposed method of synthesis of phenothiazine is an excellent basis for obtaining and investigating new biologically active derivatives based on it and also other promising compounds for practical applications.

**Keywords:** phenothiazine; diphenylamine; alloying; sulfur; iodine crystal; high performance liquid chromatography.

## *References*

1. Yahontov, L.N., Glushkov, N.B. Sinteticheskie lekarstvennye sredstva. Moscow. Medicina. 1983. P.272. In Russian 2. Huang Z., Meier H., Cao D. Phenothiazine-based dyes for efficient dye-sensitized solar cells. Journal of Materials Chemistry C. 2016;4:2404-2426.
3. Songarj P., Luh C., Stain-Laszarik I., Engelhard K., Moosmann B., Thal S. The antioxidative, non-psychoactive tricyclic phenothiazine reduces brain damage after experimental traumatic brain injury in mice. Neuroscience Letters. 2015;584:253-258.
4. Ghinet A., Moise L.-M., Rigo B., Homerin G., Farce A., Dubois J., Bicu E. Studies on phenothiazines: New microtubule-interacting compounds with phenothiazine A-ring as potent antineoplastic agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2016;24(10):2307 – 2317.
5. Pluta K., Morak-Mlodawska B., Jelen M. Recent progress in biological activities of synthesized phenothiazines. European Journal of Medicinal Chemistry. 2011;46(8):3179 – 3189.
6. Pozharskij A.F., Anisimova V.A., Tsupak, E.B. Prakticheskie raboty po khimii geterotsyklov. Rostov na D. Izd-vo Rostovskogo un-ta. 1988. P.160. In Russian
7. Sintezy geterociklicheskih soedinenij. Vyp. 5. Erevan: Izd-vo akad. nauk Armyanskoj SSR. 1960. P.87. In Russian

### **Information about authors:**

**Lyapunova Maria V.**, post-graduate student, junior researcher of the laboratory of organic synthesis, Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Lyapunova.mari@mail.ru

**Malkov Victor S.**, Ph.D., associate professor, department of organic chemistry, Tomsk State University, Chief, laboratory of organic synthesis, Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: malkov.vics@gmail.com.

**Bakibaev Abdigali A.**, Doctor of Chemical Science, leading researcher of the laboratory of organic synthesis, Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: bakibaev@mail.ru