



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239 895

(11)

(B1)

(61)

- (23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 12 03 84
(21) PV 1716-84

(51) Int. Cl.¹

C 07 C 49/807,
C 07 C 49/825

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 01 07 87

(75)

Autor vynálezu

BUDNÍK JOSEF RNDr., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 1-hydroxycyklopentyl-
/2-chlorfenyl/-ketonu

1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton je klíčový meziprodukt pro přípravu hydrochloridu 2-/2-chlorfenyl/-2-methylaminocyklohexanonu. Tato látka se pod generickým názvem Ketamin používá ve farmacii v injekční formě jako ultrakrátké narkotikum.

1-hydroxycyklopentyl 1-/2-chlorfenyl/-keton se připravuje tak, že se 1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton nechá reagovat ve vodně alkoholickém roztoku s hydroxydem alkalického kovu při 20 až 30 °C. Látka se po extrakci rozpouštědlem, které se nemísí s vodou a zahustěním získá ve výtěžku 98 % th.

1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton je jedním z klíčových meziproduktů pro přípravu hydrochloridu 2-/2-chlorfenyl/-2-methylaminocyklohexanonu. Tato látka se používá pod generickým názvem Ketamin ve farmacii ve formě injekcí jako ultrakrátké narkotikum.

C.L.Stevens v americkém patentovém spisu 3254124/1966 popisuje přípravu epoxyetheru z 1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu reakcí s methylátem sodným v bezvodém metanolu ve výtěžku 96% th.

C.L.Stevens a S.J.Dykstra v W.Am.Soc.76, 4402/1954 popisuje metanolysu epoxyetheru za přítomnosti katalitického množství kys.sírové. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem 1,5hod. a získá se tak hydroxyketal ve výtěžku 95% th. Tato látka se pak hydrolýsuje tak, že se vaří ve vodně metanolickeém roztoku za katalysy kys.sírové. Získá se tak 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton ve výtěžku 75%th. Tento jediný v literatuře popsáný postup pro přípravu žádané látky je z hlediska technologického příliš složitý a neekonomický. Celková vypočtená výtěžnost od výchozí suroviny 1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu k žádané látce činí cca 68% th. a obsahuje 3 syntetické stupně. Postup je časově náročný a technologicky komplikovaný.

Nedostatky literárního postupu řeší postup podle vynálezu, který spočívá v tom, že se výchozí suroviny 1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton rozpustí v etanolu a k tomuto roztoku se při 20-30⁰ přikape ekvimolární množství vodného roztoku sodného, nebo draselného hydroxydu. Po naředění reakční směsi vodou se z vodně etanolickeého roztoku extrahuje 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton etherem nebo jiným s vodou se nemísícím rozpouštědlem. Etherický extrakt se po oddělení

a vysušení vhodným sušidlem zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbylý olej je žádaná látka a získá se ve výtěžku 98% th. Takto získaný produkt je vhodný pro další zpracování. O jeho čistotě se lze přesvědčit TLC chromatografií. Metoda přípravy je zvláště vhodná z hlediska technologického proto, že se žádaná látka může připravovat v libovolném měřítku.

Příklad provedení

1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton /275,6 g/ se rozpustí v 360 ml etanolu a za míchání a chlazení se k roztoku přikape vodný roztok hydroxydu sodného. Teplota směsi při přidávání nesmí překročit 30°. Po skončeném přidávání roztoku hydroxydu se reakční směs nalije do 3 l vody. Tato směs se vytřepe etherem, etherický roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a po filtraci se etherický roztok ve vakuu zahustí. Zbylý olej /212 g 98 %th/ je možno bez dalšího čištění použít k dalšímu zpracování. Látka je chromatograficky jednotná.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

239 895

Způsob přípravy 1-hydroxycyklopentyl-/2-chlorfenyl/-ketonu, vyznačený tím, že se výchozí 1-bromcyklopentyl-/2-chlorfenyl/-keton nechá reagovat ve vodně alkoholickém roztoku s hydroxydem alkalických kovů při 20 - 30°, potom se látka po extrakci rozpouštědlem, které se nesmísí s vodou, izoluje zahuštěním.