



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202330

(11)

(B₁)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 06 10 78

(21) (PV 6505-78)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 57/32

C 07 C 149/28

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 30 04 82

(75)

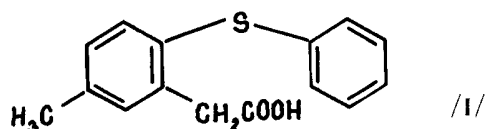
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
POMYKÁČEK JOSEF
a JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy kyseliny /2-(fenylothio)-5-methylfenyl/octové

Vynález se týká způsobu přípravy kyseliny /2-(fenylothio)-5-methylfenyl/octové vzorce I

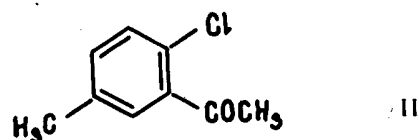


klíčového meziprojektu syntézy trankvilizačně účinných 2-methyl-10-piperazino-10,11-dihydrodibenzo/b,f/thiepinových derivátů a je tedy technicky důležitá.

Dosavadní způsob přípravy kyseliny vzorce I (viz M. Gerecke se sp., NSR patent, zveřej. spis č. 2 336 130; A. 80, 108 576, 1974) spočívá v mnohastupňové syntéze, vycházející z komerčně sice přístupné kyseliny 5-methyl-2-nitrobenzoové, která je však relativně drahá. Tato kyselina se v prvním stupni redukuje na kyselinu 5-methylanthranilovou (G. E. Dunn a R. Prisyazniuk, Can.J.Chem. 39, 285, 1961; C.A. 55, 14 354, 1961). Ta se v druhém stupni diazotací a reakcí s jodidem draselným převádí na kyselinu 2-jod-5-methylbenzoovou (W. Aschwanden se sp., Helv. Chim. Acta 59, 1245, 1976). Ve třetím stupni se získaná kyselina kondenzuje s thiofenolátem draselným za vzniku 2-(fenylothio)-5-methylbenzoové kyseliny, která se ve čtvrtém

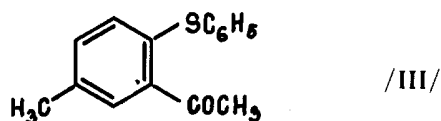
stupni redukuje hydridovým činidlem na 2-(fenylothio)-5-methylbenzylalkohol. V pátém stupni se thionylchloridem provede transformace na 2-(fenylothio)-5-methylbenzylchlorid, který se v šestém stupni převede reakcí s kyanidem alkalickeho kovu na 2-(fenylothio-5-methylfenyl) acetonitril. Sedmým a konečným stupněm je alkalická hydrolýza tohoto nitrilu na žádanou kyselinu vzorce I.

Nyní bylo zjištěno, že ke kyselině vzorce I lze dospět kratším postupem z levnější výchozí látky; tento nový způsob přípravy je předmětem tohoto vynálezu. Vychází se z levného a komerčně dostupného p-chlortoluenu, který se nejprve v prvním stupni známým způsobem acetyluje acetylchloridem za přítomnosti chloridu hlinitého, tj. ve smyslu Friedel-Craftsovy reakce (F. Mayer a W. Freund, Ber.Deut.Chem.Ges. 55, 2049, 1922). Takto se získá surový 2-chlor-5-metylacetofenon vzorce II

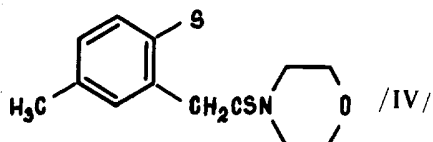


který představuje základní látku způsobu přípravy podle vynálezu. Získaný surový produkt není zcela homogenní a je zřejmě znečištěn izomerním 5-chlor-2-metylacetofenonem, který se odstraní pečlivou destilací a popřípadě chromatografií, při které se žádaný produkt vzorce II chová jako látka méně polární a eluuje se již petroleterem.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se 2-chlor-5-metylacetofenon vzorce II přivádí k reakci s thiofenolem zahříváním s bezvodým uhlíčanem draselným a měděným katalyzátorem na 165 až 175 °C, získaný 2-(fenylothio)-5-metylacetofenon vzorce III



se podrobí Wilgerodtově reakci s morfolinem a sírou zahříváním na 140 až 150 °C, načež se izolovaný thiomorfolid kyseliny /2-(fenylothio)-5-metylfenyl/octové vzorce IV



alkalicky hydrolyzuje působením 30 až 50 % ethanolického roztoku hydroxidu draselného při teplotě lázně 120 °C.

Při provedení způsobu podle vynálezu se získá sloučenina vzorce III v olejovité formě s t. v. 152 až 157 °C/67 Pa; její vzorek lze získat v krystalickém stavu až po pečlivé chromatografii na kysličníku hlinitém. Tajе potom při 34,5 °C (petroleter). K další práci je však použitelný i olejovitý destilát. K charakterizaci tohoto produktu je vhodný krystalický semikarbazon, který krystaluje z benzenu a v čistém stavu tajе při 152 až 153 °C.

Keton vzorce III, který vzniká v třetím stupni, je nehomogenní produkt, z kterého se chromatografií na kysličníku hlinitém ve výtěžku 50 % získá žádaný thiomorfolid vzorce vzorce IV, který je ve zcela čistém stavu krystalický a tajе při 83 °C (cyklohexan). Pro další práci jsou však použitelné i olejovité frakce z chromatografie, u nichž je homogenita prokázána chromatografií na tenké vrstvě silikagelu.

Ve čtvrtém stupni získaná kyselina vzorce I má v čistém stavu t. t. 134 až 135 °C, což odpovídá údajům literatury (M. Gerecke se sp., citováno) 132 až 135 °C. Identita a homogenita produktu získaného novým postupem podle vynálezu byla zajištěna analýzou a infračerveným a NMR spektrem.

Výhodou způsobu podle vynálezu je to, že je podstatně kratší než uvedený známý postup (4 stupně místo 7 stupňů). Představuje tedy pokrok proti známému stavu techniky.

Další podrobnosti provedení způsobu podle vynálezu jsou patrné z příkladu provedení, jehož účelem je pouze naznačit, nikoli však vyčerpávajícím způsobem popisovat všechny možnosti vynálezu.

Příklad

Podle citované literatury (F. Mayer a W. Freund, citováno) se provede reakce 130 g p-chlortoluenu se 100 g acetylchloridu ve 150 ml sirouhlíku za přítomnosti 150 g chloridu hlinitého (nejprve 100 g AlCl_3 a po přidání acetylchloridu ještě 50 g AlCl_3). Získá se 97 g surového 2-chlor-5-metylacetofenonu s t. v. 112–116 °C/1200 Pa, po redestilaci 91 g produktu s t. v. 113–114 °C/1333 Pa. Část tohoto produktu (50 g) se chromatografuje na sloupci 550 g kysličníku hlinitého aktivity II. Petroleterem se eluuje 43 g zcela homogenní látky, velmi vhodné k další práci. Benzenem se potom eluuje 5,5 g polárnější příměsi, která je patrně 5-chlor-2-metylacetofenonem.

Směs 42,7 g homogenního 2-chlor-5-metylacetofenonu, 30,5 g thiofenolu, 1,5 g práškovité mědi (čerstvě vyredukované) a 65 g práškovitého bezvodého uhlíčitanu draselného se zahřívá za míchání v dusíkové atmosféře 12 hodin na 165 až 175 °C (teplota lázně). Po částečném ochlazení se digeruje 250 ml benzenem, nerozpustné anorganické podíly se odstraní filtrací a na filtru promyjí benzenem. Filtrát se odpaří a zbytek se destiluje ve vakuu. Jako hlavní frakce se získá 24,7 g téměř čistého 2-(fenylothio)-5-metylacetofenonu s t. v. 152 až 157 °C/67 Pa. Při chromatografii na sloupci 450 g kysličníku hlinitého (akt. II) se petroleterem vymyje předem malé množství méně polární příměsi a potom se petroleterem a benzenem eluuje 21,1 g zcela homogenní látky, která krystaluje z petroleteru a tajе při 34,5 °C. Reakcí se stejným hmotnostním množstvím hydrochloridu semikarbazidu v etanolu za přítomnosti pyridinu poskytuje kystalický semikarbazon, který krystaluje z benzenu a v čistém stavu tajе při 152 až 153 °C.

Směs 12,9 g krystalického 2-(fenylothio)-5-metylacetofenonu, 2,6 g sirného květu a 9,3 g morfolinu se za míchání zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 140 až 150 °C. Po částečném ochlazení se zředí 200 ml chloroformu, roztok se promyje vodou, 1N-kyselinou chlorovodíkovou a znovu vodou, vysuší se uhlíčanem draselným a odpaří. Odparek se nanesе v benzenem na sloupec 450 g kysličníku hlinitého a eluuje se benzenem. Získá se 13,5 g homogenního thiomorfolidu kyseliny /2-(fenylothio)-5-metylfenyl/octové, který stáním tuhne na krystalickou látku; krystaluje z cyklohexanu a tajе při 83 °C. Identita je zajištěna analýzou a spektry (IČ, NMR).

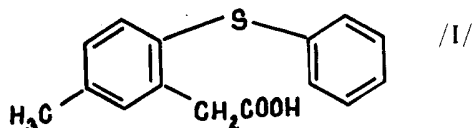
Směs 39 g předešlého thiomorfolidu, 35 g hydroxidu draselného a 55 ml etanolu se za míchání vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 120 °C. Potom se zředí 700 ml vody a roztok draselné soli se promyje benzenem. Vodná fáze se zfiltruje s karborafinem a filtrát

se za míchání a chlazení okyslí 200 ml 3N-HCl. Vyloučená kyselina /2-(fenylthio)-5-metylfenyl/octová se izoluje extrakcí chloroformem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří.

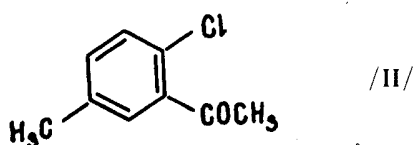
Získá se 24,5 g krystalického odparku, který po jediné krystalizaci ze 70 % etanolu představuje čistý produkt, který taje při 134 až 135 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

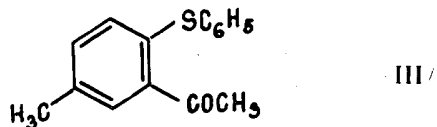
Způsob přípravy kyseliny /2-(fenylthio)-5-metylfenyl/-octové vzorce I



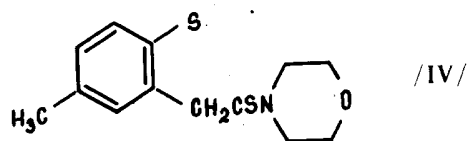
vyznačující se tím, že se 2-chlor-5-metylacetofenon vzorce II



přivádí k reakci s thiofenolem zahříváním s bezvodým uhličitánem draselným a měděným katalyzátorem na 165 až 175 °C, získaný 2-(fenylthio)-5-metylacetofenon vzorce III



se podrobí Wilgerodtově reakci s morfolinem a sírou zahříváním na 140 až 150 °C, načež se izolovaný thiomorfolid kyseliny /2-(fenylthio)-5-metylfenyl/octové vzorce IV



alkalicky hydrolyzuje působením 30 až 50 % etanolického roztoku hydroxidu draselného při teplotě lázně 120 °C.