



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 239

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 339/00

(22) Přihlášeno 13 05 78

(21) PV 3093-78

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 30 06 82

(75)

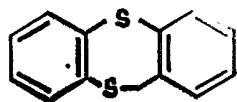
Autor vynálezu

ŠINDELÁŘ Karel, Ing., CSc., PROTIVA Miroslav, Dr., Ing., DrSc., a
HRUBANTOVÁ Marta, Praha

(54) Způsob přípravy nového 11H-dibenzo(b, e)-1,4-dithiepinu

1

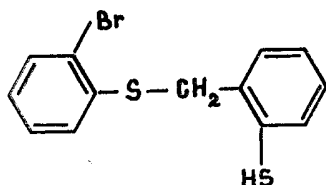
Vynález se týká způsobu přípravy nového 11H-dibenzo(b, e)-1,4-dithiepinu vzorce I



(I)

meziproductu výroby farmakodynamicky účinných tricyklických sloučenin, zvláště látek neurotropních a psychotropních. Z tohoto důvodu je látka technicky důležitá.

Podle vynálezu se látka vzorce I připravuje tak, že se 2-bromfenyl-2'-merkaptobenzylsulfid vzorce II



(II)

cyklizuje působením bezvodého uhličitanu alkalického kovu a mědi v prostředí dimethylformamidu, při teplotě varu reakční směsi.

Při provedení způsobu podle vynálezu je možno použít k cyklizaci látky vzorce II v čistém stavu nebo též in situ, tj. bez izolace v čistém stavu. Oběma cestami lze získat látku vzorce I jako krystalickou sub-

2

stanci, krystalující z methanolu ve dvou krystalových modifikacích. Níže tající má t. t. 44 až 45 °C, výše tající 55,5 až 56 °C.

Výchozí látka vzorce II je látka nová, jejíž způsoby přípravy jsou popsány v příkladech provedení. Získá se z těchto známých látek: bis(2-brommethylfenyl)disulfidu (R. M. Pierson se sp., USA pat. č. 3 072 707), 1,2-benzendithiolu (I. Degani, R. Fochi, Synthesis 1976, 471) a 2-brombenzylbromidu (R. L. Letsinger, J. H. Skoog, J. Am. Chem. Soc. 77, 5176, 1955).

Další podrobnosti způsobu přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu uvádějí příklady provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu a není jejich účelem všechny tyto možnosti popisovat.

Příklady provedení:

1. Z izolovaného meziproductu II

Směs 17,1 g 2-bromfenyl-2'-merkaptobenzylsulfidu, 300 ml dimethylformamidu, 8,3 g bezvodého uhličitanu draselného a 1,5 g čerstvě vyredukované mědi se vaří v dusíkové atmosféře 6 hodin pod zpětným chladičem. Potom se dimethylformamid ve vakuu oddestiluje, zbytek se zředí 200 ml vody a extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí za tepla v 25 ml ethanolu a ponechá krystalizaci. Stáním se vyloučí 2,1 g nežádoucí krystalické látky s t. t. 171 až 172 °C,

která se odsaje a odstraní. Filtrát se odpaří do sucha a podrobí destilaci. Získá se 5,25 g surového 11H-dibenzo(b, e)-1,4-dithiepinu s t. v. 175 až 190 °C/160 Pa. Čistá látka se získá chromatografií na sloupci silikagelu při eluci petroletherem, přičemž se předem odstraní malý podíl méně polární látky. Čistý produkt krystaluje z methanolu ve formě dvou krystalových modifikací s t. t. 44 až 45 °C a 55,5 až 56 °C. Obě formy poskytují uspokojivou analýzu a jejich spektra jsou ve shodě s uvedenou strukturou látky I.

Použitý výchozí 2-bromfenyl-2'-merkaptobenzylsulfid (II) je látkou novou, kterou lze připravit dále uvedeným postupem ze známého bis(2-brommethylfenyl)disulfidu (literatura citována).

K roztoku 6,1 g hydroxidu draselného ve 200 ml ethanolu se přidá 18,4 g 2-bromthiofenolu (Van Hove, Bl. Acad. Belgique (5) 12, 937; Chem. Zentralbl. 1927 I, 1821; 1928 I, 491) a 19,6 g bis(2-brommethylfenyl)disulfidu a směs se vaří v dusíkové atmosféře 6 hodin pod zpětným chladičem. Potom se ethanol oddestiluje, zbytek se zředí 100 ml vody a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Zpracováním extraktu se získá 31 g surového olejovitého bis/2-(2-bromfenylthiomethyl)fenyl/disulfidu.

K roztoku 13,2 g trifenyfosfinu v 70 ml dioxanu se přidá 31 g předešlého surového disulfidu v 80 ml dioxanu. Za míchání se potom během 5 minut přikape 30 ml vody okyselené 4 kapkami kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá 1 hodinu při 40 °C v du-

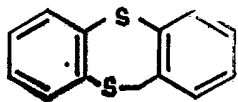
síkové atmosféře, dioxan se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 150 ml etheru a kyselý produkt se převede protřepáním do 3krát 200 ml 5% roztoku hydroxidu sodného. Spojené alkalické roztoky se okyselí 100 ml 3N kyseliny chlorovodíkové a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Destilací vysušeného extraktu se získá 18,5 g (60 %) žádaného 2-bromfenyl-2'-merkaptobenzylsulfidu s t. v. 168 °C/27 Pa. Destilát stáním tuhne na krystalickou látku, kterou lze překrystalovat z ethanolu; čistý produkt taje při 66 až 68 °C.

2. Z meziprojektu II „in situ“, tj. bez jeho izolace

K roztoku 9,4 g benzen-1,2-dithiolu (lit. cit.) ve 200 ml dimethylformamidu se přidá 7,25 g bezvodého uhličitane draselného a 13,3 g 2-brombenzylbromidu (lit. cit.); směs se bez zahřívání míchá 1 hodinu, čímž dojde k vytvoření 2-bromfenyl-2'-merkaptobenzylsulfidu. Aniž by se tento izoloval, přidá se k směsi dalších 10 g uhličitane draselného a 0,8 g čerstvě vyredukované mědi a směs se nyní vaří 6 hodin pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se dimethylformamid oddestiluje ve vakuu, zbytek se zředí vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší uhličitane draselným a odpaří. Zbytek poskytne destilací ve vakuu 7,1 g (58 %) surového 11H-dibenzo(b, e)-1,4-dithiepinu (I) s t. v. 170 až 180 °C/150 Pa. Produkt stáním krystaluje a vylučuje se ve formě níže tající modifikace s t. t. 44 až 45,5 °C.

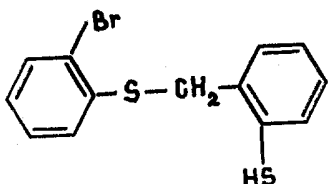
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nového 11H-dibenzo(b, e)-1,4-dithiepinu vzorce I



(I)

vyznačující se tím, že se 2-bromfenyl-2'-merkaptobenzylsulfid vzorce II



(II)

cyklizuje působením bezvodého uhličitane alkalického kovu a mědi v prostředí dimethylformamidu, při teplotě varu reakční směsi.