



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

227 531

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 19 08 82
(21) PV 6074-82

(51) Int. Cl.³
C 07 C 149/34

(40) Zveřejněno 26 08 83
(45) Vydáno 01 09 85

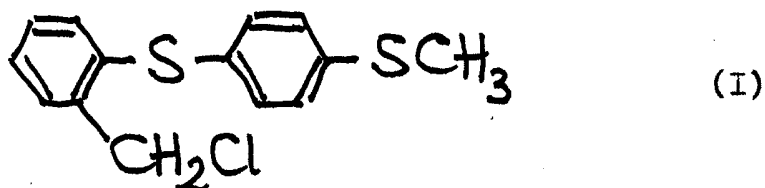
(75)
Autor vynálezu

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

(54)

Způsob přípravy 2-(4-methylthiofenylthio)-
benzylchloridu

Vynález se týká způsobu přípravy 2-(4-methylthiofenylthio)-benzylchloridu vzorce I.



Látka vzorce I je meziproduktem neurolepticky účinných léčiv, zejména oxyprothepinu, oxyprothepindekanoátu a methiothepinu (Jílek J.O. a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 36, 2226, 1971; Jílek J.O. a spol., tamtéž 38, 1190, 1973; Protiva M., Drugs Future 2, 250, 1977). Její příprava byla zatím popsána jediné reakcí 2-(4-methylthiofenylthio)benzylalkoholu (Pelz K. a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 33, 1895, 1968) s thionylchloridem za přítomnosti pyridinu. Tímto způsobem se získá olejovitý produkt ve výtěžku 72 %, který obtížně a jen částečně krystaluje delším stáním a lze jej potom přechistit krystalisací ze směsi benzenu a petroletheru.

Nyní bylo zjištěno, že přítomnost pyridinu při této reakci je zbytečná a že působí naopak jako činitel nepříznivě ovlivňující výtěžek i čistotu produktu. Reakci lze provést v aprotických rozpouštědlech bez přítomnosti pyridinu, zejména v benzenu, toluenu, chloroformu a s výhodou v benzínu (ve frakcích vroucích od 60 do 100 °C). Reakce se provádějí tak, že k mírně vroucím roztokům 2-(4-methylthiofenylthio)benzylalkoholu v uvedených rozpouštědlech se přikape 30 až 60% přebytek thionylchloridu. Směsi se potom zahřívají ještě krátkou dobu k varu nebo na teplotu minimálně 50 až 60 °C a potom se odpařením ve vakuu zbaví co nejdokonaleji jak rozpouštědel, tak i přebytku thionylchloridu. Získané olejovité odparky představují téměř homogenní produkt vzorce I

(podle analys obsahuje 97 až 100 % žádané látky). Podle použitého rozpouštědla tyto produkty nesnadno nebo velmi snadno krystalují. Zatím co produkty získané v benzenu nebo thionylchloridu krystalují jen nesnadno, produkt získaný v benzínu krystaluje již při ochlazení roztoku a v tomto případě se krystalický produkt získá v prakticky kvantitativním výtěžku.

Postup popisovaný v tomto vynálezu má zřetelné výhody proti postupu zatím popsánému (viz citovaná literatura) a je proto významný z hlediska ekonomiky technologie výroby jmenovaných neuroleptických léčiv.

Příklad 1

Roztok 262 g 2-(4-methylthiofenylthio)benzylalkoholu (Pelz K., citováno) v 600 ml benzenu se uvede pod zpětným chladičem do mírného varu a pak se za mírného varu za míchání přikape během 45 min 179 g (109 ml, 50% přebytek) thionylchloridu. V míchání a vaření pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 15 min, potom se za sníženého tlaku odpaří benzen a přebytečný thionylchlorid. Ke zbytku se přidá 200 ml benzenu a odpařování ve vakuu se opakuje. Zbytek je 280 g (100 %) téměř čistého produktu vzorce I, který je v tomto stavu použitelný do další práce bez čištění. Delším stáním postupně krystaluje a krystalická látka taje po rekrystalisaci ze směsi benzenu a petroletheru při 59 až 60 °C.

Příklad 2

Roztok 262 g 2-(4-methylthiofenylthio)benzylalkoholu v 600 ml toluenu se zahřeje na 80 °C a při této teplotě se za míchání přikape během 45 min 179 g (109 ml, 50% přebytek) thionylchloridu. Směs se míchá dalších 15 min při této teplotě a potom se zpracuje podobně jako v předešlém příkladu. Získá se 278 g (téměř teoretický výtěžek) olejovitého produktu vzorce I, který je v tomto stavu použitelný do další práce. Delším stáním postupně krystaluje a po rekrystalisaci ze směsi benzenu a petroletheru má t.t. 59 až 60 °C.

Příklad 3

Roztok 131 g 2-(4-methylthiofenylthio)benzylalkoholu v 300 ml chloroformu se vyhřeje k mírnému varu pod zpětným chladi-

čem a za míchání se během 45 min přikape 90 g (55 ml, 50% přebytek) thionylchloridu . Ve vaření směsi se pokračuje dalších 15 min. Potom se rozpouštědlo a přebytečný thionylchlorid odpaří za sníženého tlaku, k zbytku se přidá 100 ml chloroformu a odpaření ve vakuu se opakuje. Získá se 140 g olejovitého produktu (podle průměru dvou analytických stanovení je prakticky 100%), který je v tomto stavu použitelný k další práci. Delším stáním nebo očkovaním krystalickou látkou zvolna krystaluje a po rekrystalisaci ze směsi benzenu a petroletheru taje při 59 až 60 °C.

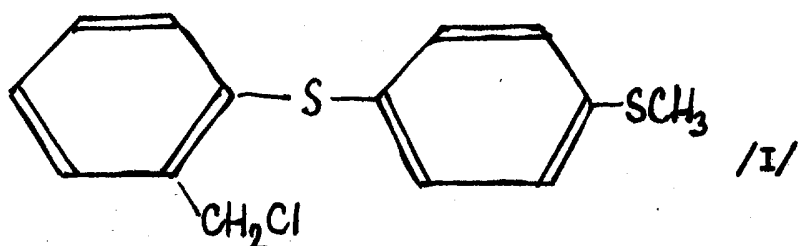
Příklad 4

Směs 124 g (0,47 mol) 2-(4-methylthiofenylthio)benzylalkoholu a 300 ml benzinu (t.v. 60 až 70 °C) se zahřeje na 60 °C a za míchání se během 1 h přikape 76 g (0,64 mol) thionylchloridu při teplotě směsi 56 až 60 °C. V míchání při 65 °C se pokračuje ještě 30 min, potom se směs ochladí na 50 °C a roztok se oddělí dekantací od malého množství tmavých pryskyřic na stěnách. Čirý roztok se potom za intensivního míchání ochladí a krystalující směs se míchá 2 h při 10 °C. Potom se krystalický produkt zfiltruje. Získá se 120 g látky (90 %) tající při 52 až 56 °C. Tento produkt je výborně vhodný pro další zpracování. Odpařením matečného louhu za sníženého tlaku se získá 16,7 g olejovitého produktu, který stáním rovněž postupně krystaluje. Celkový výtěžek je tedy 136,7 g, což je prakticky rovno výtěžku teoretickému.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

227 531

Způsob přípravy 2-/4-methylthiofenylthio/benzylchloridu
vzorce I



reakcí 2-/4-methylthiofenylthio/benzylalkoholu s thionyl-
chloridem vyznačující se tím, že se reakce provede v apro-
pítném rozpouštědle, jako benzenu, toluenu, chloroformu ne-
bo benzínu, s výhodou v benzínové frakci o teplotě varu 60
až 100 °C, za teploty mezi 50 °C a teplotou varu použitého
rozpuštědla v přítomnosti 30 až 60 % přebytku thienyl-
chloridu.