

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243587
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 57/32

(22) Přihlášeno 24 01 85
(21) [PV 513-85]

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 11 87

(75)

Autor vynálezu

JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.; POMYKÁČEK JOSEF;
ČERVENÁ IRENA ing. CSc.; PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc.,
PRAHA

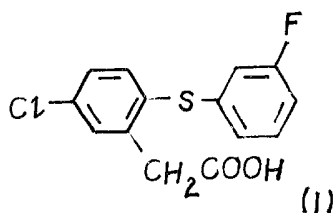
(54) Způsob přípravy kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové

1

2

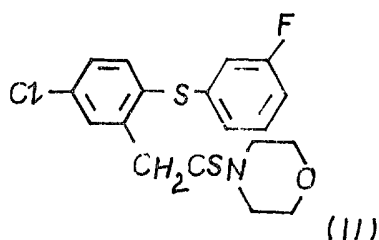
Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové (I), která je meziproduktem výroby psychotropně a neurotropně účinných léčiv. Podstatou nového způsobu přípravy je hydrolýza thiomorfolidu kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové (II), kterou lze provést buď vroucím ethanolickým roztokem hydroxidu draselného, nebo vroucí směsí zředěné kyseliny sírové a kyseliny octové.

Vynález se týká způsobu přípravy kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové vzorce I



Látka vzorce I je meziproduktem výroby psychotropně a neurotropně účinných léčiv a proto je technicky významná.

V literatuře [Jílek J. O. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 2887, 1975] byla popsána příprava kyseliny I alkalickou hydrolýzou příslušného nitrilu, který je přístupný sedmistupňovou syntézou z kyseliny anthranilové. Způsob přípravy kyseliny I podle tohoto vynálezu představuje poslední stupeň podstatně kratší syntézy, při které se z 1,4-dichlorbenzenu dospívá ve třech stupních k thiomorfolidu kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové vzorce II



Způsob podle tohoto vynálezu spočívá v hydrolýze thiomorfolidu vzorce II.

Hydrolýzu thiomorfolidu vzorce II lze provést v první řadě vřucím ethanolickým roztokem hydroxidu draselného. Dále lze tuto hydrolýzu provést vřucí směsí zředěné kyseliny sírové a kyseliny octové. Oba tyto způsoby jsou zahrnuty v předmětu tohoto vynálezu a popsány v příkladech. Výtěžky se pohybují od 80 do 90 % teorie. Kyselina vzorce I je krystalická látka tající v čistém stavu při 127 až 128 °C (ve shodě s citovanou literaturou). Použitý výchozí thiomorfolid kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové vzorce II zatím nebyl v literatuře popsán a proto je popis jeho přípravy zahrnut do příkladu 1. Uváděné příklady mají za účel uvést podrobnosti způsobu přípravy kyseliny vzorce I podle vynálezu. Mají ilustrovat možnost vynálezu, aniž by bylo jejich účelem popisovat vyčerpávajícím způsobem všechny tyto možnosti. Rozhodně není jejich účelem limitovat podmínky způsobu přípravy jen na ty, které jsou v příkladech popsány.

Příklad 1

Směs 32,4 g thiomorfolidu kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové (II), 100 mililitrů kyseliny octové, 50 ml vody a 50 mililitrů kyseliny se za míchání vaří 17 h pod zpětným chladičem. Po ochladnutí se směs nalije do 700 ml vody a po 3 h stání a ochlazení se vyloučená surová kyselina I odsaje (28 g). Čistí se krystalizací ze 300 ml ethanolu. Jako I. produkt se získá 15,4 g látky a zpracováním matečného louhu dalších 4,6 g. Celkový výtěžek je tedy 20,0 g (80 %). Látka taje při 121 až 127 °C. Krystalizací z cyklohexanu se získá čistá kyselina I tající při 127 až 128 °C.

Jako výchozí látka použitý thiomorfolid vzorce II nebyl zatím v literatuře popsán. Lze jej získat z popsaných výchozích látek, např. tímto postupem:

Ke směsi 32,5 g 3-fluorthiofenolu (Rajšner M., Protiva M., Collect. Czech. Commun. **32**, 2021, 1967) a 45 g 2,5-dichloracetofenonu (Rajšner M. et al., Collect. Czech. Commun. **42**, 1276, 1978) se přidá 1,1 g práškovité mědi a 56 g uhlíčitanu draselného. Směs se za míchání zahřívá v lázni o teplotě 140 až 160 °C po dobu 3,5 h. Po ochladnutí na 50 °C se směs extrahuje 100 ml benzenem, nerozpuštěné podíly se odsají a promyjí benzenem. Odpařením benzenového extraktu se získá 68,1 g odparku, který se rozpustí ve 300 ml horkého ethanolu. Roztok se zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se zahustí za sníženého tlaku na celkový objem 120 ml a ponechá se krystalovat stáním při teplotě místnosti po dobu 12 h. Získá se 38,1 g (54 %) 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu, který taje při 48,5 až 52 °C a je dostatečně čistý pro další zpracování. Rekrystalizací z ethanolu lze získat analytický produkt s t. t. 53 až 54 °C.

Směs 40,9 g 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu, 9,4 g síry a 43 g morfolinu se za míchání zahřívá nejprve 1 h v lázni o teplotě 120 až 140 °C a potom se vaří 10 h pod zpětným chladičem při teplotě lázně 140 až 160 °C. Po ochlazení se směs rozpustí ve 250 ml ethanolu, zfiltruje se s aktivním uhlím a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek (68,2 g) se rozpustí v 100 ml etheru a roztok se postupně — vždy několikrát — promyje 2% roztokem hydroxidu sodného, vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a znovu vodou. Vysuší se síranem sodným, zfiltruje se přes vrstvu silikagelu a aktivní uhlí a žlutý filtrát se odpaří. Zbytek (43,2 g) se krystaluje z 60 ml vřucího ethanolu; získá se 32,4 g (58 %) thiomorfolidu kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové (II), který taje při 99 až 108 °C a je dostatečně čistý pro další zpracování. Další krystalizací z ethanolu lze připravit zcela čistou látku tající při 111 až 112 °C.

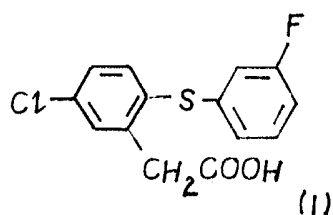
Příklad 2

Směs 100 g thiomorfolidu kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové (II), 240 ml ethanolu a 73 g hydroxidu draselného se za míchání vaří 2,5 h pod zpětným chladičem (lázeň o teplotě 120 °C). Ethanol se potom odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v 1,1 l vody, vodný roztok draselné soli se promyje 2krát 250 ml benzenu a potom se zfiltruje s aktivním uhlím.

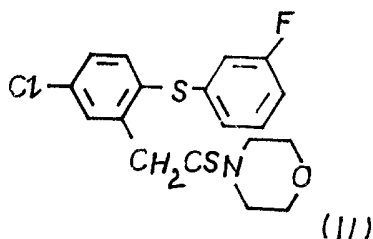
Čirý filtrát se za míchání a vnějšího chlazení zvolna okyselí přídavkem 280 ml 1:1 zředěné kyseliny chlorovodíkové. Vyloučený produkt se extrahuje do benzenu (celkem 1 litr), extrakt se promyje vodou, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Teplý odparek se převrství 100 ml hexanu, čímž se přivodí krystalizace. Po 12 h stání se odsaje, promyje trochou hexanu a vysuší ve vakuu; 67,6 g (87 %) kyseliny I, t. t. 115 až 121 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy kyseliny [2-(3-fluorfenylthio)-5-chlorfenyl]octové vzorce I



vyznačující se tím, že se hydrolyzuje thiomorfolid vzorce II



2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se hydrolyza thiomorfolidu vzorce II provede vroucím ethanolickým roztokem hydroxidu draselného.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrolyza thiomorfolidu vzorce II provede vroucí směsí zředěné kyseliny sírové a kyseliny octové.