



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195925

(11)

(B1)

(22) [Přihlášeno 26 01 77]

(21) [PV 533-77]

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 06 82

(51) Int. Cl.³

C 07 C 135/00

C 07 C 87/26

(75)

Autor vynálezu

KŮRKA JAROSLAV, ČERNOŠICE a
BOROVIČKA MILOŠ RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 1-[p-(β-diethylaminoethoxy) fenyl]-1,2-difenyl-2-chlorethylenu

1

Vynález se týká způsobu výroby 1-[p-(β-diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-2-chlorethylenu, který má stimulující účinek na gonadotropiny, zvláště ve formě solí, například citrátu, a používá se klinicky k léčbě sterility. Podle známé metody přípravy uvedené sloučeniny (J. Med. Chem. **10**, (1), 84, 1967) se v konečných stupních syntézy dehydratuje 1-[p-(β-diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenylethan-2-ol na příslušný „ethylen“, který se pak chloruje na žádaný chlorderivát působením chloru, popřípadě N-chlorsukcinimidu. N-chlorsukcinimid není pro tuto chloraci, zvláště v technickém měřítku, vhodný, neboť poskytuje velmi nízké výtěžky. Nejvhodnější a nejjednodušší je přímá chlorace „ethylenu“ plynným chlorem nebo jeho roztokem v inertním rozpouštědle.

Při analytickém hodnocení látek připravených touto metodou i komerčně dostupných substancí jiného původu bylo zjištěno, že všechny obsahují nezreagovaný vchozí 1-[p-(β-diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenylethylen v množství 5 až 10 % hmot., což je nežádoucí. Tyto produkty lze sice opakovanou usilovnou chlorací dochlorovat, současně však vznikají vedlejší produkty chlorované na aromatických jádrech a 1-[p-(β-diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-1,2-dichlorethan, jež způsobují neurčitou kvalitu

2

i značně kolísající výtěžky žádané sloučeniny, jejíž čištění je znaně obtížné a ztrátové.

Nyní bylo zjištěno, že průběh chlorace mimo očekávání velmi příznivě ovlivňuje zvýšení teploty. Na základě tohoto zjištění byl vypracován způsob výroby 1-[p-(β-diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-2-chlorethylenu dehydratací 1-[p-(β-diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenylethanolu a následující chlorací vzniklého 1-[p-(β-diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenylethylenu roztokem chloru v inertním rozpouštědle, například 15 až 20% roztokem v chloroformu, tetrachlormethanu nebo trichlorethylenu, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se chlorace provádí při teplotě 50 až 60 °C a ukončí se varem reakční směsi po dobu 1 až 3, s výhodou 2 hodin.

Při provedení způsobu podle vynálezu jsou obě základní operace spojeny, tzn. chloruje se surový produkt dehydratace, obsažený v promytém a vysušeném rozpouštědle, použitým jako prostředí pro dehydrataci, nejlépe v chloroformu. Do tohoto roztoku se přidává při teplotě 50 až 60 °C roztok chloru, nejlépe v chlorovaném rozpouštědle, například v tetrachlormethanu, v koncentraci 15 až 20 procent, v potřebném množství. Po ukončení chlorace se reakční směs povaří nejméně 1 hodinu (obvykle 1 až 2 hodiny), po ochla-

zení zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu alkalického kovu, organická vrstva se oddělí a zpracuje na surovou bázi, kterou lze čistit převedením na soli s organickými kyselinami, s výhodou na acetát, rozpuštěním ve vodném 20% roztoku kyseliny octové, vytřepáním tohoto roztoku organickým rozpouštědlem a opětovným uvolněním báze, která se pak převádí známým způsobem na žádanou sůl, například citrát, používaný pro přípravu lékových forem.

Způsobem podle vynálezu se dosáhne kvantitativní chlorace 1-[p-(β -diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenylethylenu, který je jen velmi málo znečištěn 1-[p-(β -diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-1,2-dichlor-ethanem a „ethylenem“, podle analýzy je obsah této látky nejvýše 0,3%.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrné z příkladu provedení.

Příklad provedení

1000 g 1-[p-(β -diethylaminoethoxy)-1,2-difenylethan-2-olu se přelije 5 litry chloro-

formu, zahřeje na teplotu 50 °C a při této teplotě se připustí během 30 minut 2,5 litru koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vaří se 60 minut. Potom se reakční směs ochladí, chloroformová vrstva se po oddělení vysuší a zahřeje na teplotu 50 až 60 °C. Při této teplotě se nyní během 120 minut připustí pod hladinu reakční směsi roztok 190 gramů chloru (15 až 20%) v tetrachlormethanu. Po přidání roztoku chloru se reakční směs vaří ještě 120 minut. Potom se ochladí, zalkalizuje 20% vodným roztokem hydroxidu sodného, vrstva organických rozpouštědel se oddělí, vytřepe vodou do ztráty alkalické reakce, vysuší síranem sodným a odpaří. Získaná báze se čistí rozpuštěním v 1500 ml 20% vodné kyseliny octové. Roztok acetátu se vytřepe několikrát etherem, který se odhodí, a čistá báze se uvolní zalkalizováním octanového roztoku na pH 9 a extrahuje etherem. Po odpaření etheru se odparek převede známým způsobem na žádanou sůl, například citrát. Výtěžek 85 až 90 %, vztaženo na výchozí alkohol.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 1-[p-(β -diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-2-chlorethylenu dehydratací 1-[p-(β -diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenylethanolu a následující chlorací vzniklého 1-[p-(β -diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenylethylenu roztokem chloru v

inertním rozpouštědlem, například 15 až 20% roztokem v chloroformu, tetrachlormethanu nebo trichlorethylenu, vyznačující se tím, že se chlorace provádí při teplotě 50 až 60 °C a ukončí se varem reakční směsi po dobu 1 až 3 hodin, s výhodou 2 hodin.