



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205046
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 333/52

(22) Přihlášeno 28 10 76
(21) [PV 6974-76]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 28 10 75
(626010) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 01 84

(72)

Autor vynálezu

JONES CHARLES DAVID a SUAREZ TULIO, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

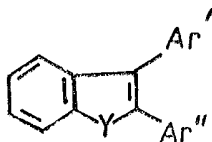
ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby nových 2-fenyl-3-arylbenthiofenových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových 2-fenyl-3-arylbenthiofenových derivátů včetně 1-oxidů těchto sloučenin, které je možno užít jako látky, omezující plodnost. Tyto sloučeniny je možno vyrobit reakcí 3-halogenkarbonylbenthiofenu nebo benthiofenu se substituovaným benzenem nebo benzoylchloridem.

Jsou známy sloučeniny obecného vzorce



kde

Ar znamená arylový zbytek a

Y znamená různé funkční skupiny, například $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$ a $-\text{SCH}_2-$.

Sloučeniny této skupiny obvykle mají schopnost potlačovat plodnost.

V publikaci Lednicer a další, J. Med. Chem., 8, (1965), str. 52 až 57, jsou popsány 2,3-difenylindeny a jejich deriváty jako činidla, potlačující plodnost.

V publikacích Lednicer a další, J. Med.

2

Chem., 9, (1966), str. 172 až 175, Lednicer a další, J. Med. Chem., 10 (1967), str. 78 až 84 a Bencze a další, J. Med. Chem., 8 (1965), str. 213 až 214 se popisují různé 1,2-diaryl-3,4-dihydronaftalen jako účinné látky proti plodnosti. Mimoto se v US patentech č. 3 274 213, 3 313 853, 3 396 169 a 3 567 737 popisují různé 1,2-difenyl-3,4-dihydronaftalen jako sloučeniny, vhodné pro totéž použití.

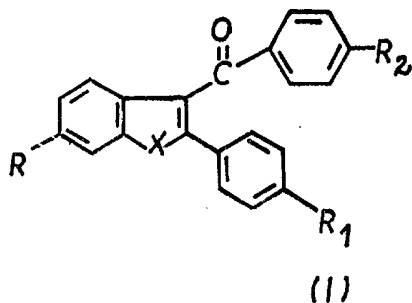
Rada dalších US patentů uvádí 1,2-difenyl-3,4-dihydronaftaleny a 2,3-difenylindeny jako prostředky proti plodnosti. Jde zejména o US patenty č. 3 293 263, 3 320 271, 3 483 293, 4 519 675, 3 804 851 a 3 862 232.

Mimoto byl zjištěn v publikaci Crenshaw a další, J. Med. chem. 14 (1971), str. 1185 až 1190 obdobný účinek pro různé 2,3-diarylbenzothiofenyl. Některé z těchto látek jsou popsány v US patentu č. 3 413 305. Mimoto Crenshaw a další objevili další látky, které spadají do téže skupiny sloučenin. 2,3-diarylbenzofurany, které rovněž odpovídají svému uvedenému benzothiofenům byly popsány v US patentu č. 3 394 125.

Přesto trvá nutnost nalézt další účinné látky, potlačující plodnost, a to zejména látky nesteroidní povahy. Nové sloučeniny obecného vzorce I tuto podmínku splňují. Jde o látky, které se svou strukturou pod-

statně liší od svrchu uvedených známých sloučenin. Jde o nesteroidní látky s vyjádřeným účinkem proti plodnosti.

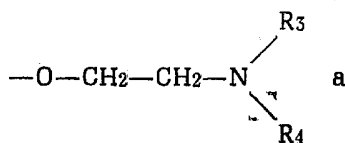
Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových 2-fenyl-3-arylbenzothiofenových derivátů obecného vzorce I



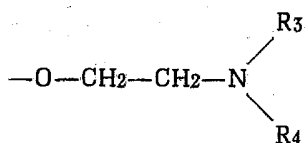
kde

X znamená atom síry nebo skupinu $-\text{SO}-$,
R znamená atom vodíku, hydroxyl nebo alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku,

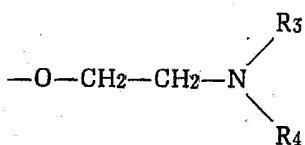
R₁ znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku, acyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, alkoxykarbonyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, benzyloxyskupinu, adamantyloxyskupinu, atom chloru, bromu nebo skupinu



R₂ znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku nebo skupinu

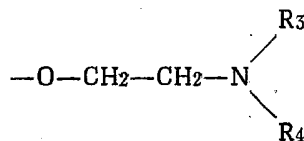


R₃ a R₄, které jsou stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, heterocyklický kruh, a to kruh pyrrolidinový, piperidinový, hexamethyleniminový nebo morfolinový, za předpokladu, že v případě, že R₂ znamená atom vodíku, znamená R₁ atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo skupinu



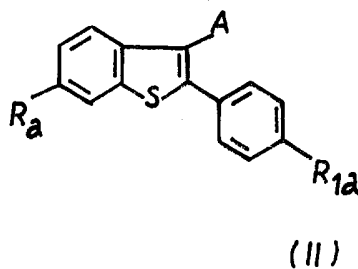
a alespoň jeden ze symbolů R a R₁ je odlišný od atomu vodíku, jakož i netoxických

adičních solí s kyselinami v případě těchto látek, v nichž R₁ a/nebo R₂ znamenají skupinu



vyznačující se tím, že se

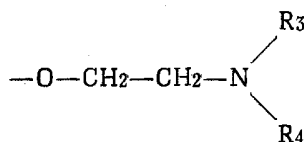
1) uvede v reakci 2-fenylbenzothiofenový derivát obecného vzorce II



kde

R_a znamená atom vodíku, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu,

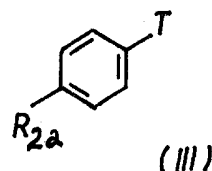
R_{1a} znamená atom vodíku, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, atom chloru, atom bromu, fenacyloxyskupinu, p-halogenfenacyloxyskupinu nebo skupinu



kde

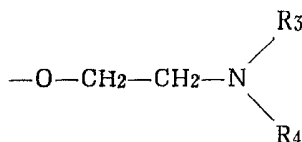
R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, za předpokladu, že alespoň jeden ze symbolů R_a a R_{1a} má odlišný význam od atomu vodíku a

A znamená atom vodíku nebo skupinu $-\text{CO}-\text{Cl}$, se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R_{2a} znamená atom vodíku, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxyskupinu, halogenfenacyloxyskupinu nebo skupinu



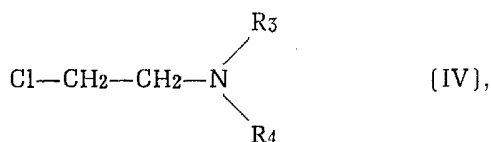
kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam a T znamená atom vodíku nebo skupinu —CO—Cl, za předpokladu, že R_{1a} má odlišný význam od atomu chloru nebo bromu, v případě, že R_{2a} znamená atom vodíku, A a T mají odlišný význam a R_{2a} má odlišný význam od atomu vodíku v případě, že R_a i R_{1a} v obecném vzorci II znamenají atomy vodíku, za přítomnosti katalyzátoru ze skupiny Lewisových kyselin,

2) popřípadě se uvede v reakci sloučenina, získaná v předchozím stupni, v níž R₁ nebo R₂ znamená fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu a R má odlišný význam od fenacyloxyskupiny nebo p-halogenfenacyloxyskupiny se zinkem a kyselinou octovou při teplotě 60 °C za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R₁ nebo R₂ znamená hydroxyskupinu,

3) popřípadě se uvede v reakci sloučenina, získaná v stupni označeném 1), v níž R₁ nebo R₂ znamená alkoxyskupinu s reakčním činidlem ze skupiny pyridinhydrochlorid, thioethoxid sodný nebo bromid boritý za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R₁ nebo R₂ znamenají hydroxyskupinu,

4) popřípadě se uvede s reakcí takto získaná sloučenina, v níž R₁ nebo R₂ znamená hydroxyskupinu se sloučeninou obecného vzorce IV



kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam,

5) popřípadě se uvede v reakci sloučenina získaná ve stupni, označeném 2) nebo 3), v níž R₁ znamená hydroxyskupinu a R₂ má odlišný význam od atomu vodíku nebo hydroxyskupiny se sloučeninou obecného vzorce V



kde

R₅ znamená acyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku, benzoyl nebo adamantoyl,

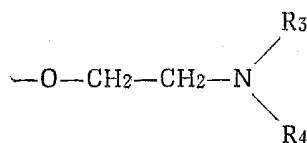
6) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž R znamená alkoxyskupinu s reakčním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující pyridinhydrochlorid, thioethoxid sodný nebo bromid boritý za

vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená hydroxyskupinu,

7) takto získaná sloučenina, v níž R, R₁ nebo R₂ znamená fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu se uvede v reakci se zinkem a kyselinou octovou při teplotě 60 °C za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R, R₁ nebo R₂ znamenají hydroxyskupinu a

8) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž X znamená atom síry s oxidačním činidlem za vzniku odpovídajícího sulfoxidu, v němž X znamená skupinu —SO—.

Netoxické adiční soli s kyselinami přicházejí v úvahu u sloučenin obecného vzorce I, v nichž R₁ a/nebo R₂ znamená skupinu



Je možno uvést organické a anorganické adiční soli s kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, sulfonovou, vinnou, fumarovou, bromovodíkovou, glykolovou, citrónovou, maleinovou, fosforečnou, jantarovou, octovou nebo dusičnou. S výhodou se adiční soli připravují s kyselinou citrónovou. Všechny tyto soli je možno získat běžným způsobem.

Pod pojmem „alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku“ se rozumí skupina s přímým i rozvětveným řetězcem jako methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl a sek.butyl.

Pod pojmem „alkoxyl o 1 až 5 atomech uhlíku“ se rozumí skupiny s přímým i rozvětveným řetězcem, například methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, isopropoxyskupina, n-butyloxyskupina, isobutyloxyskupina, t-butyloxyskupina, sek-butyloxyskupina, n-amyloxyskupina, isoamyloxyskupina, t-amyloxyskupina nebo sek-amyloxyskupina.

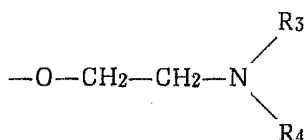
Pod pojmem „acyloxyskupina o 1 až 5 atomech uhlíku“ se rozumí například formyloxyskupina, acetoxyskupina, propionoxyskupina, butyroxyskupina a valeroxyskupina.

Pod pojmem „alkoxykarbonyloxyskupina o 1 až 5 atomech uhlíku“ se rozumí například methoxykarbonyloxyskupina, ethoxykarbonyloxyskupina, propoxykarbonyloxyskupina, butoxykarbonyloxyskupina a pentyloxykarbonyloxyskupina.

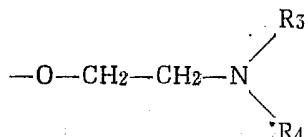
Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou benzothiofeny, to znamená látky vzorce I, v nichž X znamená atom síry.

Z těchto benzothiofenů ještě existuje celá řada výhodnějších podskupin. Jednou touto podskupinou jsou sloučeniny obecného vzorce I, v nichž X, R a R₁ mají shora uvedený význam a R₂ znamená skupinu

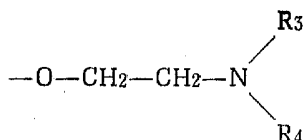
7



Další výhodnou podskupinou sloučenin vzorce I jsou látky, v nichž R₂ znamená atom vodíku a buď R znamená hydroxyl nebo R₁ znamená skupinu

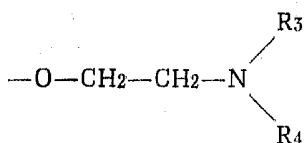


Další výhodnou podskupinou jsou sloučeniny vzorce I, v nichž R₂ znamená hydroxyl, R₁ má odlišný význam od hydroxyskupiny nebo alkoxy skupiny o 1 až 5 atomech uhlíku. Další výhodnou podskupinou jsou sloučeniny vzorce I, v nichž R₂ znamená alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, R znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku a R₁ znamená atom vodíku nebo skupinu



za předpokladu, že nejvýše jeden ze symbolů R a R₁ znamená atom vodíku. Další výhodnou podskupinou jsou ty látky obecného vzorce I, v nichž R₂ znamená alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku a oba symboly R a R₁ znamenají hydroxyskupinu.

V těch případech, v nichž R₁ a/nebo R₂ znamenají skupinu



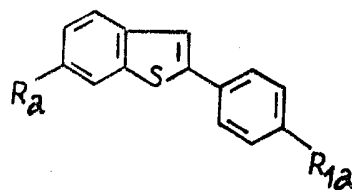
je dále výhodné, aby oba symboly R₃ a R₄ znamenaly methyl či oba symboly R₃ a R₄ znamenaly ethyl nebo oba tyto symboly tvořily spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány pyrrolidinový kruh.

Některé sloučeniny podle vynálezu je možno vyrobit celou řadou po sobě jdoucích reakcí. Tyto sloučeniny je pak možno převést na další látky způsobem podle vynálezu. Některé z těchto způsobů budou dále osvětleny:

A. Acylace 2-fenylbenzothiofenů

Benzothiofen obecného vzorce VI

8

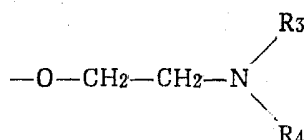


(VI)

kde

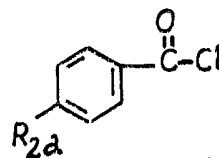
R_a znamená atom vodíku, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxy skupinu nebo p-halogenfenacyloxy skupinu a

R_{1a} znamená atom vodíku, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, atom chloru nebo bromu, fenacyloxy skupinu, p-halogenfenacyloxy skupinu nebo skupinu



kde

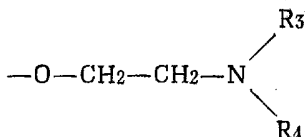
R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, se uvede v reakci s benzoylchloridem obecného vzorce VII



(VII)

kde

R_{2a} znamená atom vodíku, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxy skupinu, p-halogenfenacyloxy skupinu nebo skupinu



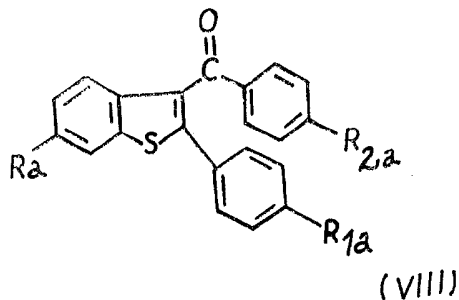
kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam.

Reakce se provádí při použití ekvimolárního množství reakčních složek v inertním organickém rozpouštědle za přítomnosti ekvivalentního množství chloridu hlinitého

nebo jiného vhodného katalyzátoru ze skupiny Lewisových kyselin. Reakce se obvykle provádí za chlazení, obvykle na teplotu 0 až 5 °C.

Produktem je sloučenina obecného vzorce I, která je buď sama o sobě účinná jako prostředek proti plodnosti, nebo je meziproduktem, z něhož je možno účinnou látku získat. Získanou látku je možno vyjádřit obecným vzorcem VIII

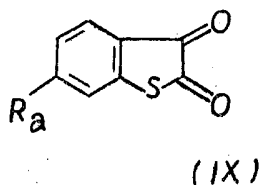


kde

R_a , R_{1a} a R_{2a} mají shora uvedený význam.

B. Výroba z 2,3-dioxo-2,3-dihydrobenzothiofenonů

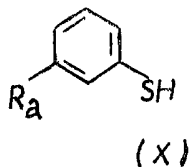
Dalším sledem reakcí pro výrobu sloučenin obecného vzorce VIII jsou reakce, při nichž se vychází ze sloučeniny obecného vzorce IX



kde

R_a mají shora uvedený význam.

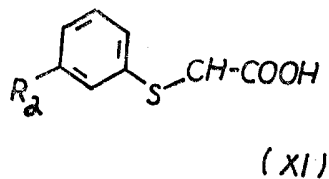
Sloučeninu obecného vzorce IX je možno získat z thiofenolu obecného vzorce X



kde

R_a má shora uvedený význam.

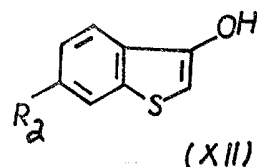
Thiofenol se zahřívá s kyselinou bromoctovou za vzniku produktu obecného vzorce XI



kde

R_a má shora uvedený význam.

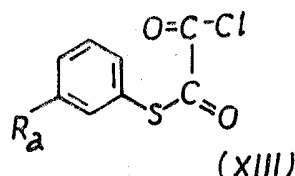
Pak se provede uzavření kruhu za přítomnosti kyseliny polyfosforečné při vyšší teplotě za vzniku tautomerního 3-hydroxybenzothiofenu obecného vzorce XII



kde

R_a má shora uvedený význam, a tato látka se pak převede na sloučeninu vzorce IX reakcí p-nitroso-N,N-dimethylanilinem s následnou hydrolýzou výsledného meziprojektu.

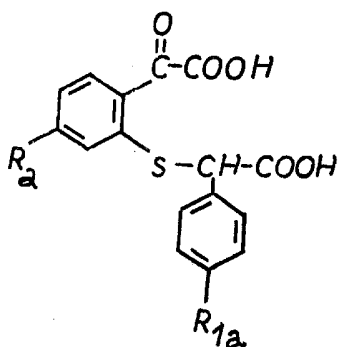
Rovněž je možno působit na thiofenol vzorce X oxalylchloridem za vzniku meziprojektu obecného vzorce XIII



kde

R_a má shora uvedený význam, v němž se bez izolace provede uzavření kruhu za vzniku sloučeniny IX působením chloridu hlinitého.

Sloučenina vzorce IX se bez ohledu na způsob svého vzniku převádí na sloučeninu vzorce XIV

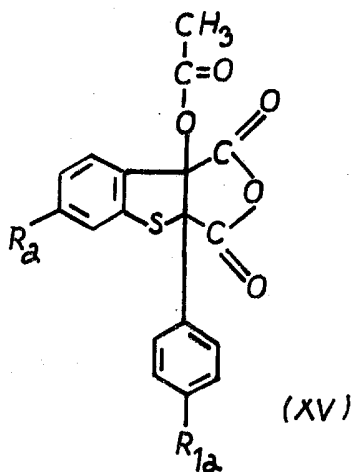


(XIV)

kde

R_a a R_{1a} mají shora uvedený význam reakcí s kyselinou α -chlorfenyloctovou nebo s jejím příslušným substituovaným derivátem.

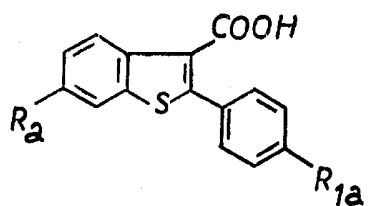
Dikyselina vzorce XIV se pak cyklizuje působením směsi octanu sodného a anhydridu kyseliny octové za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV



(XV)

kde

R_a a R_{1a} mají shora uvedený význam, a tato látka se pak hydrolyzuje za přítomnosti hydroxidu sodného na sloučeninu obecného vzorce XVI

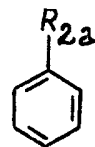


(XVI)

kde

R_a a R_{1a} mají shora uvedený význam.

Přeměna sloučeniny vzorce XVI na kyselý chlorid se provádí působením thionylchloridu a reakcí kyselého chloridu se sloučeninou vzorce



kde

R_{2a} má shora uvedený význam za přítomnosti Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru, například za přítomnosti chloridu hlinitého.

C. Výroba sloučenin, v nichž R , R_1 a/nebo R_2 znamená hydroxyl

Tyto látky se připravují ze sloučeniny vzorce VIII, v níž R_a , R_{1a} a R_{2a} mají být přeměněny na hydroxyl a znamenají methoxyskupinu, fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu.

V případě, že se působí na sloučeninu vzorce VIII pyridinhydrochloridem při teplotě varu pod zpětným chladičem, vzniká odpovídající hydroxylovaná látka, v níž každá ze skupin R_a , R_{1a} a/nebo R_{2a} , která znamená ve výchozí látce methoxyskupinu, byla odštěpena a nahrazena odpovídající hydroxylovou funkcí.

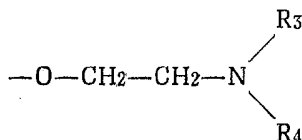
Selektivní štěpení methoxylových skupin je možno provádět působením reakčních činidel, která přednostně odštěpují methoxyskupinu, uloženou v určité poloze molekuly. To znamená, že v případě, že je žádoucí odštěpit methoxyskupinu v poloze $2a$, přičemž methoxyskupiny v poloze R_a a/nebo R_{1a} mají zůstat beze změny, je to možno provést působením thioethoxidu sodného. V tomto případě se uvádí v reakci benzothiofen s thioethoxidem sodným v inertním rozpouštědle při teplotě 50 až 80 °C do dovršení žádané reakce. Průběh reakce je možno sledovat preparativní chromatografií reakční směsi. Reakce je dovršena, jakmile je spotřebován veškerý nebo téměř veškerý benzothiofen.

V případě, že methoxyskupina, určená k odštěpení je umístěna v poloze R_a a/nebo R_{1a} , je možno odštěpení provést bez ovlivnění methoxyskupiny v poloze R_{2a} reakcí benzothiofenu s bromidem boritým. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, s výhodou v methylenchloridu. V případě, že methoxyskupina se nachází v poloze R_a i v poloze R_{1a} , bude záviset výsledný produkt na době reakce a na reakční teplotě. Provádí-li se reakce dlouhou dobu, například 20 až 36 hodin při teplotě místnosti, odštěpí se obě methoxyskupiny. Reakci je možno

modifikovat zkrácením reakční doby, čímž vznikne směs produktů, v nichž bude střídavě odštěpena methoxyskupina v poloze R_a nebo v poloze R_{1a} . V tomto případě je možno výsledný produkt rozdělit běžným způsobem, například chromatograficky.

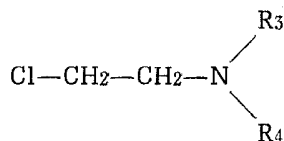
Symboly R , R_1 a/nebo R_2 ve výsledném produktu mohou znamenat hydroxylovou skupinu také v tom případě, že se v průběhu syntézy užije vhodné ochranné skupiny pro hydroxylovou skupinu. Například R_a , R_{1a} a/nebo R_{2a} mohou znamenat fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu, jako p-chlorfenacyloxyskupinu nebo p-bromfenacyloxyskupinu. Fenacylová část těchto skupin je odštěpitelná na odpovídající hydroxylový derivát působením zinku a kyseliny octové při teplotě 60 °C po dobu 1 hodiny. Sled příslušných reakcí pro výrobu sloučenin s žádanými substituenty může navrhnout každý odborník.

D. Způsob výroby sloučenin, v nichž R_1 a/nebo R_2 znamená skupinu



Tyto látky je možno získat reakcí odpoví

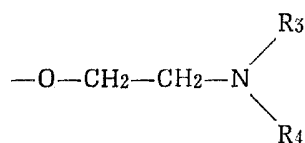
vídající hydroxysloučeniny, připravené svrchu uvedeným způsobem se sloučeninou obecného vzorce



kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam. Reakce se provádí za přítomnosti hydridu sodíku při teplotě 60 až 80 °C, postup reakce je možno sledovat preparativní chromatografií.

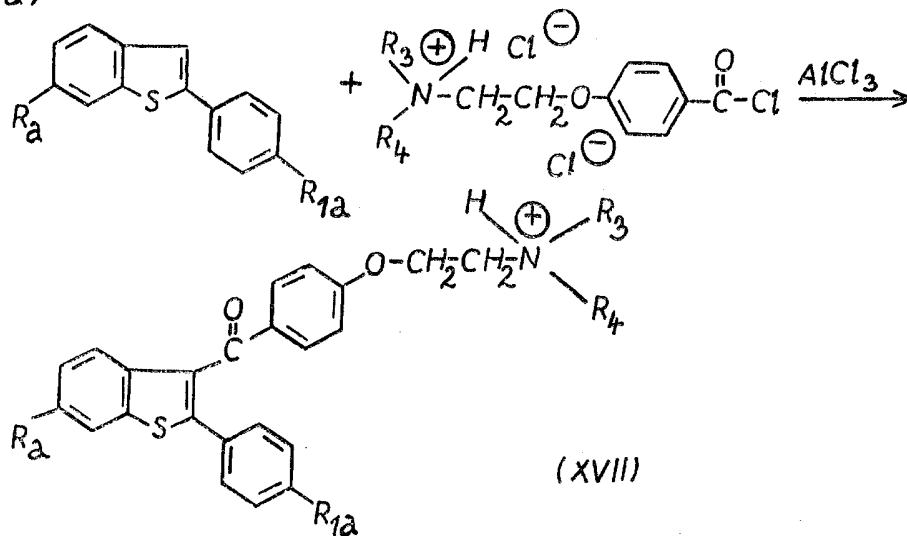
Skupina



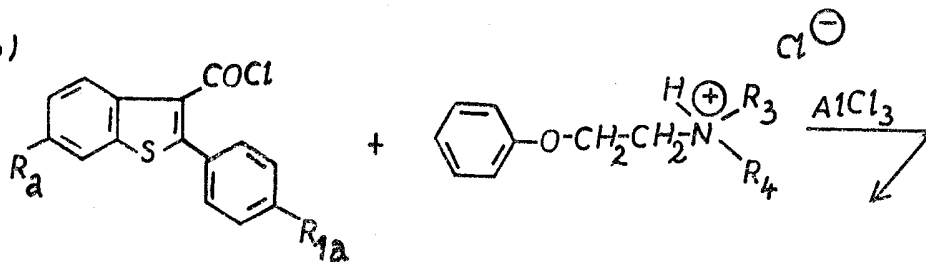
kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam může být předem vázána na fenylovou skupinu, která se pak váže na benzothiofen. Jsou tedy možná následující reakční schémata:

a)



b)



sloučenina vzorce XVII

Produkt je možno izolovat ve volné formě nebo je možno jej převést působením vhodné kyseliny na netoxickou adiční sůl. Tato reakce se provádí obvykle reakcí sloučeniny ve volné formě, izolované nebo přímo v reakční směsi běžným způsobem s kyselinou, která má vytvořit žádanou netoxickou sůl.

E. Výroba sloučenin, v nichž R₁ znamená acyloxyskupinu

V těchto případech, v nichž R₁ znamená acyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku lze tuto skupinu získat reakcí odpovídající hydroxysloučeniny s příslušným chloridem kyseliny.

F. Výroba sloučenin, v nichž X znamená skupinu —SO—

Tyto látky je možno získat oxidací benzothiofenů, získaných shora uvedeným způsobem. Oxidace se provádí působením oxidačního činidla, například kyseliny m-chlorperbenzoové nebo podobné kyseliny na benzothiofen dostatečnou dobu pro tvorbu sulfoxidové skupiny. Průběh reakce je možno sledovat standardní preparativní chromatografií.

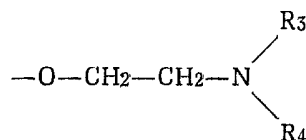
Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými farmakologicky účinnými látkami nebo meziprodukty pro výrobu účinných látek. Ty látky, které mají účinnosti proti plodnosti jsou obvykle vhodné při perorálním podání u savců i ptáků. Znamená to, že sloučeniny obecného vzorce I je možno užít k řízení populace u živočichů. Sloučeniny obecného vzorce I jsou z téhož důvodu cennými látkami v boji proti škůdcům. Je například možno je mísit s atraktivními látkami a ukládat v blízkosti krmiv, která jsou přístupná pro nežádoucí hlodavce a další malá zvířata, například kočky, lišky, vlky, šakaly, divoké psy a ptáky, například holuby, takže dochází ke snížení jejich množství. Účinné látky je možno užít také ke snížení počtu zvířat na dálnicích a letištích, stejně jako k zamezení epidemií, rozšiřovaných těmito zvířaty a ke snížení destrukce městských i venkovských obytných budov.

Sloučeniny vzorce I je možno podávat jako takové nebo je zpracovávat na léčivé formy pro perorální i parenterální podání spolu s pevnými nebo kapalnými nosiči, tak jak jsou běžné pro toto použití. Může jít o tablety, granule, kapsle, suspenze nebo roztoky.

Sloučeniny vzorce I při podání v účinném množství blokují plodnost u savců. Účinná denní dávka je 0,04 až 20 mg/kg hmotnosti, s výhodou 0,04 až 0,4 mg/kg hmotnosti savce.

Bylo zjištěno, že některé sloučeniny vzorce I jsou účinné také jako prostředky k po-

tlačení nádorového bujení. Jde zejména o ty sloučeniny I, v nichž R₂ znamená skupinu



kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady:

Způsob výroby klíčových meziproductů
A. 2-fenylbenzothiofen

Ke 300 ml pyridinu se přidá 150 g {0,75 molu} α-bromacetofenonu a 83 g {0,75 molu} thiofenolu. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 6 hodin, pyridin se odpaří a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se důkladně promyje 1 N hydroxidem sodným a 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří na hnědavou olejovitou kapalinu, která se nechá krystalizovat z alkoholu při teplotě 0 °C, čímž se ve výtěžku 68 % získá 116 g α-(fenylthio)acetofenonu ve formě bílých krystalků o t. t. 52 až 53 °C.

Pro C₁₄H₁₂OS

vypočteno:

73,65 % C, 5,30 % H, 7,01 % O, 14,04 % S;
nalezeno:

73,46 % C, 5,50 % H, 7,25 % O, 14,30 % S.

Shora uvedený produkt se cyklizuje se současnou isomerací fenylové skupiny z polohy 3 do polohy 2 benzothiofenu následujícím způsobem: 63,8 g α-(fenylthio)acetofenonu se přidá ke 450 g kyseliny polyfosforečné při teplotě 100 °C. Směs se zahřívá na 190 °C 3 hodiny. Pak se k reakční směsi přidá ledová drť a produkt se extrahuje etherem. Ether se zbaví vody síranem hořečnatým a pak se odpaří na špinavě bílou pevnou látku. Tento produkt se nechá překrystalovat ze směsi acetonu a alkoholu, čímž se ve výtěžku 60 % získá 35,2 g výsledné látky o t. t. 171 až 172 °C.

B. 2-(4-methoxyfenyl)benzothiofen

Směs 45,8 g {0,2 molu} p-methoxyfenacylbromidu a 22,0 g thiofenolu se míchá, přičemž se po kapkách přidává roztok 12 g hydroxidu draselného ve 30 ml vody. Po 30 minutách míchání se vysráží pevná látka, která se oddělí filtrací a rozpustí v etheru. Roztok se vysuší, zahustí, zchladí a zfiltruje, čímž se získá α-(fenylthio)-4-methoxyacetofenon o t. t. 83 až 85 °C.

Pro $C_{15}H_{14}O_2S$

vypočteno:

69,74 % C, 5,46 % H;

nalezeno:

69,52 % C, 5,48 % H.

Produkt se cyklizuje se současnou isomerací stejně jako v přípravě A zahříváním na olejové lázni s polyfosforečnou kyselinou při teplotě až 110 °C. Směs se míchá a hodinu udržuje na teplotě 100 až 110 °C, pak se zchladí a přidá se voda. Vodná směs se extrahuje chloroformem, chloroformová vrstva se oddělí, vysuší a zahustí. Vysráží se pevná látka, která se oddělí filtrací, čímž se získá 6,0 g výsledné látky o t. t. 188 až 190 °C. Produkt se čistí překrystalováním z ethanolu.

Pro $C_{15}H_{12}O_2S$

vypočteno:

74,97 % C, 5,03 % H, 6,66 % O;

nalezeno:

74,69 % C, 5,19 % H, 6,75 % O.

C. 2-(4-methoxyfenyl)-6-methoxybenzothiofen

K 700 ml ethanolu se přidá 50,0 g (0,356 molu) m-methoxythiofenolu. Ke směsi se pak přidá 20 g (0,36 molu) hydroxidu draselného v peletované formě a pak po malých částech ještě 82,5 g (0,36 molu) α -bromoc-4-methoxyacetofenonu. Přidávání se provádí při teplotě 25 °C. Po skončeném přidávání se směs míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se ethanol odpaří a hnědý olejovitý zbytek se smísí se 2 litry vody a 1,5 litry etheru. Etherová vrstva se odpaří, promyje se vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Výsledný krystalický odparek se homogenizuje v míchacím zařízení při použití směsi etheru a petroletheru v poměru 3 : 1. Pevná látka se oddělí filtrací a usuší, čímž se ve výtěžku 76 % získá 78,5 g α -(3-methoxyfenylthio)-4-methoxyfenylthio)-4-methoxyacetofenonu ve formě růžových krystalků o t. t. 53 až 54 stupňů Celsia.

Pro $C_{16}H_{16}O_3S$

vypočteno:

66,64 % C, 5,59 % H, 16,64 % O, 11,12 % S;

nalezeno:

66,55 % C, 5,87 % H, 16,82 % O, 10,86 % S.

Svrchu uvedený produkt se cyklizuje se současnou isomerací přidáním 50 g (0,173 molu) produktu ke 250 g polyfosforečné kyseliny, předem zahřáté na teplotu 95 °C. Směs se energicky míchá, přičemž teplota stoupne na 115 až 120 °C. Sledováním preparativní chromatografií je možno prokázat, že reakce proběhne v 5 minutách. Na

konci 30. minuty se ke směsi přidá ledová drť, teplota stoupne na 130 °C, načež se přidá další podíl ledové drti, čímž dojde ke vzniku krystalické sraženiny. Ke směsi se přidá voda a produkt se oddělí filtrací. Výsledná špinavě bílá pevná látka se uvede v suspenzi v horkém methanolu, zchladí se a zfiltruje. Pak se produkt nechá překrystalovat z 2,5 litru ethylacetátu, čímž se získá 30 g výsledné látky o t. t. 193 až 194 °C.

Pro $C_{16}H_{14}O_2S$

vypočteno:

71,08 % C, 5,22 % H, 11,84 % O, 11,86 % S;

nalezeno:

71,03 % C, 5,30 % H, 11,81 % O, 11,60 % S.

Výroba výsledných produktů

Příklad 1

Výroba 2-fenyl-3-(4-methoxybenzoyl)-benzothiofenu

K 75 ml 1,2-dichlorethanu se přidá 7,0 g (0,033 molu) 2-fenylbenzothiofenu a 5,80 g (0,034 molu) 4-anisoylchloridu. Směs se chladí na 0 °C, přičemž se přidává 4,65 (0,035 molu) chloridu hlinitého. Směs se míchá ještě 1 hodinu, pak se přidá ledová drť, výsledná organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a odpaří. K odparku se přidá 250 ml methanolu a 10 ml 5 N hydroxidu sodného. Pak se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 30 minut, odpaří se a k odparku se přidá ether a voda. Etherová vrstva se oddělí a promyje se postupně 1 N hydroxidem sodným, 1 N kyselinou chlorovodíkovou a vodným roztokem chloridu sodného. Etherová vrstva se zbaví vody síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří. Odparek se nechá překrystalovat z methanolu s přísadou aktivního uhlí, čímž se ve výtěžku 57 % získá 7,7 g 2-fenyl-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiofenu ve formě špinavě bílých krystalků o t. t. 107 až 109 °C. Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 344, nalezeno 344.

Příklad 2

Výroba 2-fenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-benzothiofenu

Směs 4,0 g (0,01 molu) produktu z příkladu 1 a 20 g pyridinhydrochloridu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 1 hodinu.

Horká reakční směs se vlije do směsi ledové drti a vody v míchacím zařízení a výsledné krystalky se oddělí, rozpustí se v ethylacetátu, ethylacetátový roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a zbaví se vody síranem hořečnatým. Ethylacetátová vrstva se pak rychle chromatografuje na sloupci kysličníku siřičitého při použití ethylacetátu jako eluč-

ního činidla. Ethylacetát se odpaří, čímž se získá olejovitá kapalina, která stáním pomalu krystalizuje. Krystalický produkt se nechá překrystalovat ze směsi methanolu a vody a suší se ve vakuu, čímž se ve výtěžku 73 % získá 2,79 g výsledné látky ve formě špinavě bílých krystalků o t. t. 163 až 165 °C.

Pro $C_{21}H_{14}O_2S$

vypočteno:

76,34 % C, 4,27 % H, 9,68 % O, 9,70 % S;
nalezeno:

76,31 % C, 4,48 % H, 9,76 % O, 9,70 % S.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 330, nalezeno 330.

Příklad 3

Výroba 2-(4-methoxyfenyl)-3-benzoyl-6-methoxybenzothiofenu

Ke 300 ml 1,2-dichlorethanu se při teplotě 0 °C přidá 6,0 g (0,022 molu) 2-(4-methoxyfenyl)-6-methoxybenzothiofenu a 3,10 g (0,022 molu) benzoylchloridu. Směs se energicky míchá, přičemž se po malých částech přidává 3,2 g (0,024 molu) chloridu hlinitého. Výsledný červený roztok se mírně míchá, načež se přidá voda, žlutá organická vrstva se oddělí, promyje se 200 ml 1 N hydroxidu sodného a pak 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Pak se směs vysuší uhlíčitánem draselným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá světle žlutá pevná látka, která se čistí chromatografií na silikagelu při použití benzenu s 5 % ethylacetátu jako elučního činidla. Příslušné frakce se odeberou a získá se produkt ve formě žlutých krystalků. Tento produkt se nechá překrystalovat z methanolu, čímž se ve výtěžku 42 % získá 3,5 g 2-(4-methoxyfenyl)-3-benzoyl-6-methoxybenzothiofenu o t. t. 110,5 až 111 °C.

Příklad 4

Výroba 2-(4-hydroxyfenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiofenu

2,5 g (0,0067 molu) produktu z příkladu 3 se demethyluje způsobem podle příkladu 2 při použití 10 g pyridinhydrochloridu, čímž se ve výtěžku 91 % získá 2,1 g výsledné látky o t. t. 203 až 205 °C za rozkladu.

Pro $C_{21}H_{14}O_3S$

vypočteno:

72,81 % C, 4,07 % H, 13,86 % O, 9,26 % S,
nalezeno:

72,54 % C, 4,09 % H, 13,80 % O, 9,23 % S.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 346, nalezeno 346.

Příklad 5

Výroba 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiofenu

Směs 10,0 g (0,037 molu) 2-(4-methoxyfenyl)-6-methoxybenzothiofenu v 700 ml 1,2-dichlorethanu se zchladí na 0 °C a přidá se po kapkách směs 6,31 g (0,037 molu) 4-anisoylchloridu a 5,07 g (0,038 molu) chloridu hlinitého v 1,2-dichlorethanu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0 °C, pak se vlije do směsi ledové drti a vody. Organická vrstva se oddělí od vodné vrstvy a vodná vrstva se extrahuje chloroformem. K organické vrstvě se přidá chloroform a vrstva se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou. Organický extrakt se pak zbaví vody síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá surový produkt ve formě olejovité kapaliny, která se rozpustí v 500 ml methanolu, načež se přidá 15 ml 5 N hydroxidu sodného. Výsledná směs se zahřívá 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem a methanol se odpaří. Odparek se extrahuje etherem, etherická vrstva se promyje vodným roztokem chloridu sodného a vodou. Pak se etherická vrstva odpaří, čímž se získá 14,6 g žlutého olejovitého produktu, který se čistí chromatografií, čímž se ve výtěžku 93 % získá 13,9 g 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiofenu ve formě žluté olejovité kapaliny.

Pro $C_{24}H_{20}O_4S$

vypočteno:

71,25 % C, 4,98 % H, 15,82 % O, 7,93 % S;
nalezeno:

71,25 % C, 4,90 % H, 15,78 % O, 7,65 % S.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 404, nalezeno 404.

Příklad 6

Výroba 2-(4-hydroxyfenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiofenu

Směs 53 g produktu z příkladu 5 v bezvodém chloroformu se zchladí na teplotu 10 °C, načež se přidá 75 g bromidu boritého. Směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti, pak se vlije do vody, chloroformová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším podílem chloroformu, který se přidá k oddělené vrstvě chloroformu. Chloroformové roztoky se pak zfiltrují a filtrát se odpaří do sucha. Odparek se rozpustí v benzenu, benzenový roztok se zfiltruje, odpaří do sucha a odparek se chro-

matografuje na kysličníku křemičitým, přičemž se jako elučního činidla užije benzen s 10 % etheru. Frakce, které obsahují materiál s toutéž hodnotou R_f se slíjí a znovu chromatografují na kysličníku hlinitém při použití etheru jako rozpouštědla a pak 10 proc. methanolu v etheru. Získá se 5,8 g výsledného produktu o t. t. 138 až 140 °C.

Pro $C_{22}H_{16}O_4S$

vypočteno:

70,20 % C, 4,28 % H, 17,00 % O;

nalezeno:

70,46 % C, 4,50 % H, 16,87 % O.

Příklad 7

Výroba citronanu 2-fenyl-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofenu

K 50 g (0,328 molům) methyl-p-hydroxybenzoátu ve 250 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se přidá 68 g (0,4 molu) N-(2-chlorethyl)pyrrolidinhydrochloridu. K výsledné směsi se po částech přidá 19,2 g (0,8 molu) hydridu sodného. Směs se zakaší, po určité době se vyčeří, načež se zahřívá 72 hodin na teplotu 80 °C. Přebytný hydrid sodíku se rozloží tak, že se po kapkách přidá 50 ml methanolu. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a ledové vody. Ethylacetátová vrstva se odpaří, třikrát se promyje 50 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří na tmavě hnědou olejovitou kapalinu. Tato kapalina se rozpustí v etheru a etherický roztok se extrahuje 400 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Získaný extrakt se promyje 2 × 500 ml etheru, zchladí se na 0 °C a alkalizuje přidáním 250 ml 2 N hydroxidu sodného. Alkalická směs se extrahuje etherem, etherický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a destiluje, čímž se ve výtěžku 65 % získá 53 g methyl-4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoátu ve formě téměř bezbarvé olejovité kapaliny o t. v. 151 až 155 °C při tlaku 13 Pa.

Ke 150 ml methanolu se přidá 30,5 g (0,122 molu) shora uvedeného esteru a 61,2 ml 2 N hydroxidu sodného. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 12 hodin, zchladí se odpaří do sucha. Výsledný bílý odparek se rozpustí ve vodě a roztok se několikrát promyje etherem. Vodná vrstva se pak okyslí přidáním 42 ml (0,25 molu) 6 N kyseliny chlorovodíkové. Výsledný okyselený roztok se zahustí na 300 ml a zahřívá na parní lázni až do vzniku čirého roztoku, načež se zchladí na 5 °C. Vyloučené bílé krystalky se oddělí, promyje ledovou vodou a usuší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 87,5 % získá 29,1 g hydrochloridu 4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoové kyseliny o t. t. 255 až 260 °C.

Pro $C_{13}H_{18}ClNO_3$

vypočteno:

57,46 % C, 6,68 % H, 5,15 % N, 13,05 % Cl;

nalezeno:

57,24 % C, 6,75 % H, 5,11 % N, 13,07 % Cl.

K 50 ml benzenu se přidá 5,0 g (0,018 molu) svrchu uvedeného derivátu kyseliny benzoové a 25 ml (0,35 molu) thionylchloridu. Směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem s přísadou několika kapek dimethylformamidu. Kyselina se rozpustí za vzniku světle žlutého roztoku. Směs se odpaří do sucha a přidá se 50 ml 1,2-dichlorethanu. Pak se směs znovu odpaří do sucha a k výslednému bílému krystalickému hydrochloridu se přidá 150 ml 1,2-dichlorethanu 2,4 g (0,018 molu) chloridu hlinitého a 3,78 g (0,018 molu) 2-fenylbenzothiofenu. Vznikne tmavý roztok, k němuž se přidá ještě 2,4 g chloridu hlinitého a vzniklá směs se míchá přes noc. Uniká chlorovodík a roztok se postupně barví červenohnědě. Ke směsi se přidá led a směs se alkalizuje přidáním 5 N hydroxidu sodného, načež se odpaří. Odparek se rozpustí v ethylacetátu, ethylacetátový roztok se promyje 2 N hydroxidem sodným a vodou. Pak se tento roztok zbaví vody síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Odparek se chromatografuje na kysličníku křemičitým, čímž se ve výtěžku 81 % získá 6,2 g volné výsledné látky. Tato sloučenina se převede na citrát přidáním 3,05 g kyseliny citrónové v 60 ml methylethylketonu, čímž se získá 8,23 g výsledné látky.

Pro $C_{33}H_{33}NO_9S$

vypočteno:

63,96 % C, 5,37 % H, 2,26 % N;

nalezeno:

63,67 % C, 5,25 % H, 2,18 % N.

Příklad 8

Výroba citrátu 2-fenyl-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiofenu

K 200 ml 1,2-dichlorethanu se přidá 6,72 g (0,035 molu) 2-pyrrolidinethoxybenzenu, připraveného reakcí fenolu s hydrochloridem 1-pyrrolidin-2-chlorethanu za přítomnosti hydridu sodíku v bezvodém dimethylformamidu při teplotě 0 °C. Výsledná směs se zchladí na 0 °C, načež se přidá přebytek bezvodého chlorovodíku k přeměně aminu na hydrochlorid. Výsledný roztok se odpaří do sucha a bílý krystalický odparek se uvede v suspenzi ve 200 ml 1,2-dichlorethanu. Ke směsi se přidá derivát chloridu kyseliny, připravený z 10,0 g (0,035 molu) 2-fenyl-3-karboxyl-6-methoxybenzothiofenu. Výsledná směs se zchladí na 0 °C a přidá se 4,8 g (0,036 molu) chloridu hlinitého. Reakční směs změní svou barvu na světle hnědou. Přidá se ještě 4,8 g chloridu hlinitého.

tého, čímž dojde k vývinu chlorovodíku, barva směsi se změní na žlutohnědou. Směs se míchá přes noc, načež se přidá led a směs se alkalizuje přidáním 5 N hydroxidu sodného. Pak se směs odpaří a odparek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody s malým množstvím chloroformu. Organická vrstva se oddělí a promyje se 2 N hydroxidem sodným. Produkt se z organické vrstvy extrahuje přebytkem 0,05 N kyseliny chlorovodíkové. Extrakt se promyje etherem a pak se alkalizuje přidáním 5 N hydroxidu sodného. Výsledný produkt se extrahuje ethylacetátem, ethylacetátový roztok se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří, čímž se získá 6,75 g výsledné látky ve volné formě. Tato látka se převede na citrát působením 3,0 g kyseliny citrónové v 60 ml acetonu. Aceton se odpaří a odparek se smísí s etherem, čímž se ve výtěžku 39 % získá 8,85 g výsledné látky v krystalické formě.

Pro $C_{34}H_{35}NO_{10}S$

vypočteno:

62,85 % C, 5,43 % H, 2,16 % N, 4,94 % S;
nalezeno:

62,95 % C, 5,48 % H, 1,99 % N, 5,05 % S.

Příklad 9

Výroba 2-[4-methoxyfenyl]-3-[4-methoxybenzoyl]benzothiofenu

K 250 ml 1,2-dichlorethanu se přidá 15,0 g (0,0625 molu) 2-[4-methoxyfenyl]benzothiofenu, 10,74 g (0,063 molu) anisoylchloridu a 8,4 g (0,063 molu) chloridu hlinitého. Směs se hodinu udržuje na teplotě 0 °C. Preparativní chromatografií reakční směsi je možno prokázat stopy výchozího benzothiofenu. Přidá se ještě 1,1 g anisoylchloridu a 0,8 g chloridu hlinitého, načež se směs ještě hodinu míchá. Pak se směs zpracovává způsobem podle příkladu 1, čímž se ve výtěžku 97 % získá 22,7 g 2-[4-methoxyfenyl]-3-[4-methoxybenzoyl]benzothiofenu o t. t. 124 až 126 °C.

Pro $C_{23}H_{18}O_3S$

vypočteno:

73,77 % C, 4,85 % H, 12,82 % O, 8,58 % S;
nalezeno:

73,68 % C, 4,95 % H, 13,01 % O, 8,38 % S.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 374, nalezeno 374.

Příklad 10

Výroba 2-[4-hydroxyfenyl]-3-[4-methoxybenzoyl]benzothiofenu

K 500 ml chloroformu se přidá 15,0 g (0,040 molu) benzothiofenového produktu

z příkladu 9. Směs se udržuje na teplotě 25 °C, přičemž se přidává 17,9 g (0,071 molu) bromidu boritého. Směs se míchá 36 hodin, načež se přidá voda a ledová drť. Chloroformová vrstva se oddělí, zbaví se vody síranem hořečnatým a odpaří na 15,2 g hnědé olejovité kapaliny, která se chromatografuje na sloupci kysličníku křemičitého o rozměrech 2,5 × 30 cm, přičemž se užívá 1500 ml benzenu a 1500 ml benzenu s 10 % ethylacetátu jako elučního činidla. Tímto způsobem se ve výtěžku 64 % získá 9,21 g 2-[4-hydroxyfenyl]-3-[4-methoxybenzoyl]benzothiofenu.

Příklad 11

Výroba citrátu 2-[4-(2-pyrrolidinethoxy)fenyl]-3-[4-methoxybenzoyl]benzothiofenu

Ke 100 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 9,2 g (0,0256 molu) benzothiofenu z příkladu 10 a 4,35 g (0,0256 molu) N-(2-chlorethyl)pyrrolidinhydrochloridu. K výsledné směsi se přidá 1,44 g (0,060 molu) hydridu sodíku a směs se zahřívá na 70 °C 4 hodiny. Preparativní chromatografie ještě prokazuje přítomnost výchozí látky, takže se přidá ke směsi ještě 0,72 g hydridu sodíku a směs se pak zahřívá na 80 °C hodinu, pak se zchladí a přidá se ledová drť. Dimethylformamid se odpaří a k odparku se přidá směs vody a etheru. Etherická vrstva se oddělí, promyje se 2 × 50 ml 2 N hydroxidu sodného a pak 50 ml vodného roztoku chloridu sodného. Etherická vrstva se vysuší uhličitánem draselným a odpaří, čímž se ve výtěžku 80 % získá 9,3 g žluté olejovité kapaliny, která se rozpustí v 50 ml horkého methylethylketonu, ke vzniklému roztoku se pak přidá 4,28 g (0,02035 molu) monohydrátu kyseliny citrónové v 50 ml horkého methylethylketonu. Po zchlazení roztoku se vytvoří bílé krystalky, směs se zředí 400 ml etheru a nechá se stát při teplotě 0 °C, čímž se ve výtěžku 64 % získá 11,0 g výsledné látky ve formě bílých krystalků o t. t. 86 až 92 stupňů Celsia.

Pro $C_{34}H_{27}NO_{11}S$

vypočteno:

61,16 % C, 5,59 % H, 2,10 % N, 26,36 % O,
4,80 % S;

nalezeno:

61,43 % C, 5,46 % H, 2,26 % N, 26,58 % O,
4,62 % S.

Příklad 12

Výroba 2-[4-(2-pyrrolidinethoxy)fenyl]-3-[4-methoxybenzoyl]benzothiofenu

K 75 ml vody se přidá 3,33 g (0,005 molu) produktu z příkladu 11. Pak se přidá ještě ledová drť a 150 ml etheru a pak za

stálého třepání postupně ještě 10,0 ml 2 N hydroxidu sodného. Etherová vrstva se oddělí, promyje se 25 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, zbaví se vodného roztoku chloridu sodného, zbaví se vody síranem hořečnatým a odpaří na světle žlutou olejovitou kapalinu, která se suší ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž se ve výtěžku 97 % získá 2,21 g výsledné látky.

Pro $C_{23}H_{27}NO_3S$

vypočteno:

73,50 % C, 5,95 % H, 3,06 % N, 7,01 % S;

nalezeno:

73,35 % C, 5,96 % H, 3,00 % N, 7,06 % S.

Příklad 13

Výroba hydrochloridu 2-[4-(2-pyrrolidinethoxy)fenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiofenu

3,33 g (0,005 molu) produktu z příkladu 11 se převede na odpovídající volnou látku způsobem podle příkladu 12. Výsledný produkt se rozpustí v 50 ml methylenchloridu. Směs se zchladí na 0 °C a přidá se přebytek bezvodého chlorovodíku. Methylenchloridový roztok se pak odpaří a odparek se suší ve vakuu při 40 °C, čímž se ve výtěžku 94 % získá 2,31 g výsledné látky ve formě bílé pěny.

Příklad 14

Výroba 2-[4-(2-pyrrolidinethoxy)fenyl]-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiofenu

K 50 ml dimethylformamidu (bezvodého) se přidá 1,2 g (2,6 mmolu) produktu z příkladu 12. Ke směsi se přidá v dusíkové atmosféře 625 mg (26 mmolu) hydridu sodíku. Pak se pomalu přidává injekční stříkačkou ještě 620 mg (10 mmolů) ethylmerkaptanu. Dojde k prudkému vývinu plynu. Jakmile tato reakce odezní, zahřeje se reakční směs na teplotu 75 °C v olejové lázni na 12 hodin, načež se po kapkách přidá 5 ml ethanolu. Směs se odpaří do sucha a odparek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vody. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se 50 ml vodného roztoku chloridu sodného a pak opakovaně podílí 1 N kyseliny chlorovodíkové o velikosti 15 ml. Získané extrakty se slijí, promyjí se etherem a alkalizují přidáním chladného 1 N hydroxidu sodného. Alkalická směs se extrahuje ethylacetátem a ethylacetátový extrakt se zbaví vody síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 0,54 g žluté olejovité kapaliny, která se chromatografuje za získání 400 mg výsledné látky ve formě žluté pěny.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 443, nalezeno 443.

Příklad 15

Výroba citrátu 2-[4-(2-diethylaminoethoxy)fenyl]-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiofenu

Způsobem podle příkladu 11 se uvede v reakci 4,9 g (0,014 molu) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiofenu s hydridem sodíku a 1-diethylamino-2-chlorethanem a výsledný produkt se uvede v reakci s kyselinou citrónovou, čímž se získá 4,8 g výsledného produktu o t. t. 128 až 132 °C.

Pro $C_{34}H_{37}NO_{10}S$

vypočteno:

62,66 % C, 5,72 % H, 24,55 % O, 2,15 % N;

nalezeno:

62,95 % C, 5,46 % H, 24,36 % O, 2,02 % N.

Příklad 16

Výroba 2-(4-hydroxyfenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiofenu

Směs 5,0 g (0,0134 molu) 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiofenu připraveného způsobem podle příkladu 9 a 20 g pyridinhydrochloridu se zpracovává způsobem, popsaným v příkladu 2, čímž se ve výtěžku 91 % získá 4,22 g 2-(4-hydroxyfenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiofenu ve formě špinavě bílých krystalků o t. t. 90 °C (za měknutí).

Pro $C_{21}H_{14}O_3S$

vypočteno:

72,81 % C, 4,07 % H, 13,86 % O, 9,26 % S;

nalezeno:

73,05 % C, 4,27 % H, 14,10 % O, 8,95 % S.

Příklad 17

Výroba 2-[4-(2-pyrrolidinethoxy)fenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofendicitrátu

Na produkt z příkladu 16 se působí 2 ekvivalenty hydridu sodíku a dvěma ekvivalenty N-(2-chlorethyl)pyrrolidinu způsobem podle příkladu 15, čímž se získá 16,5 g červenohnědé olejovité kapaliny.

Část této kapaliny se uvede v reakci s kyselinou citrónovou a surový dicitrát se zahřívá v acetonu. Suspenze se zchladí, přidá se ether a směs etheru a acetonu se od olejového podílu oddělí, načež se olej rozpustí v methanolu a nechá stát při teplotě místnosti, čímž se vyloučí krystalky výsledné látky o t. t. 115 °C.

Pro $C_{45}H_{52}N_2O_{17}S$

vypočteno:

58,43 % C, 5,67 % H, 3,03 % N, 29,40 % O;

nalezeno:

58,20 % C, 5,43 % H, 2,91 % N, 29,54 % O.

Příklad 18

Výroba 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiofenu

K suspenzi 2,9 g [0,12 molu] hydridu sodíku v oleji se přidá 13 g [0,035 molu] 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)benzothiofenu, připraveného způsobem podle příkladu 9 a rozpuštěného v dimethylformamidu. Výsledná směs se pak přidá k chladnému roztoku dimethylformamidu s obsahem 7,5 g ethylmerkaptanu. Směs se míchá při teplotě 70 °C 2 hodiny, reakce se sleduje preparativní chromatografií tak dlouho, až není možno prokázat žádný výchozí materiál. Celková reakční doba je přibližně 2 hodiny. Směs se odpaří do sucha, přidá se voda, vodná směs se okyslí a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou, zbaví vody síranem hořečnatým a odpaří na odparek, který se nechá překrystalovat z benzenu, čímž se ve výtěžku 73 % získá 9,1 g 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiofenu o t. t. 188 až 189 °C.

Pro $C_{22}H_{16}O_3S$

vypočteno:

73,31 % C, 4,47 % H, 13,32 % O;

nalezeno:

73,14 % C, 4,45 % H, 13,54 % O.

Příklad 19

Výroba citrátu 2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofenu

Ke 100 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 10,0 g (0,028 molu) benzothiofenu z příkladu 18 a 4,76 g (0,028 molu) N-(2-chlorethyl)pyrrolidinhydrochloridu. K výsledné směsi, udržované na teplotě místnosti se pak přidá 1,7 g (0,07 molu) hydridu sodíku. Dojde k vývoji plynu, jakmile je reakce ukončena, směs se zahřeje na 80 °C a na této teplotě se udržuje přes noc. Při preparativní chromatografii reakční směsi je možno ještě prokázat výchozí materiál, takže se přidá ještě 0,48 g (0,024 molu) hydridu sodíku a 1,70 g (0,01 molu) aminhydrochloridu. Směs se udržuje na teplotě 80 °C hodinu, načež se přidá 50 ml ethanolu a dimethylformamid se odpaří.

Výsledný odparek se rozpustí ve směsi vody a etheru. Etherová vrstva se oddělí a opakovaně se extrahuje 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou. Získané extrakty se slíjí, promyjí se etherem a alkalizují. Výsledná volná látka se extrahuje etherem, etherická vrstva se zbaví vody síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 83 % získá

ká 10,5 g volné výsledné látky, která se uvede v reakci s kyselinou citrónovou, čímž se ve výtěžku 83 % získá 15,0 g citrátu o t. t. 97 až 98 °C.

Příklad 20

Výroba citrátu 2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinethoxy)benzoyl]benzothiofenu

Směs 3,6 g [0,01 molu] 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)benzothiofenu, připraveného způsobem podle příkladu 18 a 0,01 molu hydridu sodíku ve formě 50% disperze v oleji se smísí s dimethylformamidem a směs se zahřívá na teplotu 35 °C 1,5 hodiny. Směs se pak zchladí na teplotu místnosti a přidá se 0,01 molu N-(2-chlorethyl)piperidinu a směs se dále hodinu zahřívá na 65 až 70 °C, načež se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs odpaří do sucha, k odparku se přidá voda a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se vodou a odpaří. K odparku se přidá 0,01 molu kyseliny citrónové v horkém acetonu. Aceton se odpaří a nahradí se methylethylketonem a směs se zchladí na teplotu místnosti. Získá se 5,5 g výsledné látky ve formě krystalů, které mají t. t. 105 až 107 °C. Tyto krystaly se suší ve vakuu.

Pro $C_{35}H_{37}NO_{10}S$

vypočteno:

63,34 % C, 5,62 % H, 2,11 % N, 24,10 % O;

nalezeno:

63,11 % C, 5,82 % H, 2,34 % N, 24,33 % O.

Příklad 21

Výroba citrátu 2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-hexamethyleniminoethoxy)benzoyl]benzothiofenu

Opakuje se postup podle příkladu 20, přičemž se užije 0,01 molu N-(2-chlorethyl)-hexamethyleniminu místo N-(2-chlorethyl)piperidinu, čímž se získá 4,3 g výsledné látky v krystalické formě.

Pro $C_{36}H_{39}NO_{10}S$

vypočteno:

63,80 % C, 5,80 % H, 2,07 % N, 23,61 % O;

nalezeno:

63,62 % C, 5,84 % H, 2,14 % N, 23,33 % O.

Příklad 22

Výroba citrátu 2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-diisopropylaminoethoxy)benzoyl]benzothiofenu

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 20, avšak užije se 0,014 molu 1-chlor-2-diisopropylaminoethanu místo N-

-(2-chlorethyl)piperidinu, čímž se získá výsledná látka v krystalické formě.

Pro $C_{36}H_{41}NO_{10}S$

vypočteno:

63,61 % C, 6,08 % H, 2,06 % N, 23,54 % O;

nalezeno:

63,37 % C, 6,31 % H, 1,84 % N, 23,51 % O.

Příklad 23

Výroba 2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofenu

10 g (0,015 molu) produktu z příkladu 19 se převede na volnou látku působením 2 N hydroxidu sodného. Volný produkt se extrahuje etherem, ether se odpaří a produkt se usuší ve vakuu a rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu. Přidá se 3,6 g (0,149 molu) hydridu sodíku a pak ještě v dusíkové atmosféře injekční stříkačkou 4,65 g 0,075 molu ethylmerkaptanu při teplotě místnosti. Vyvine se plyn a po skončení vývinu plynu se směs 4 hodiny zahřívá na teplotu 100 °C.

Preparativní chromatografií reakční směsi je možno zjistit, že postranní řetězec aminu se částečně odštěpí. Reakce se přeruší a reakční směs odpaří. Po rozpuštění odparku ve směsi ethylacetátu a vody se výsledná směs okyselí na pH 4 a pak alkalizuje přidáním vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se odpaří, promyje vodným roztokem chloridu sodného a znovu odpaří na hnědou olejovitou kapalinu, která se čistí chromatograficky, čímž se získá ve výtěžku 14 % a v množství 3 g výsledná látka.

Příklad 24

Výroba hydrochloridu 2-(4-acetoxifenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofenu

K 50 ml methylenchloridu se přidá 1,1 g (0,0024 molu) produktu z příkladu 23. Směs se zchladí na 0 °C, načež se přidá 0,44 g (0,006 molu) acetylchloridu. Směs se míchá přes noc a pak se odpaří do sucha na bílou pěnu, která se suší ve vakuu přes noc při teplotě 80 °C a tlaku 13 Pa, čímž se získá 1,2 g výsledné látky ve formě špinavě bílé pěny.

Pro $C_{29}H_{28}ClNO_4S$

vypočteno:

66,72 % C, 5,41 % H, 2,68 % N, 12,26 % O, 6,14 % S, 6,79 % Cl;

nalezeno:

66,48 % C, 5,48 % H, 2,61 % N, 12,48 % O, 5,87 % S, 7,02 % Cl.

Shora uvedeným způsobem je možno při použití produktu z příkladu 23 jako výcho-

zího materiálu získat následující sloučeniny:

2-(4-propionyloxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofen z propionylchloridu, hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 499, nalezeno 499.

2-(4-valeryloxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofen z valerylchloridu, hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 527, nalezeno 527.

2-(4-benzoyloxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofen z benzoylchloridu, hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 547, nalezeno 547.

2-(4-adamantoyloxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofen z adamantoylchloridu, hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 605, nalezeno 605.

2-(4-ethoxykarbonyloxyfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofen z ethylorthochloroformátu, hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 515, nalezeno 515.

Příklad 25

Výroba 2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiofenu

K 19,8 g (0,049 molu) 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiofenu připraveného podle příkladu 5 v dimethylformamidu se přidá 10 g 50% disperze 0,2 molů sodíku v oleji. Směs se přidá k chladnému roztoku 12,4 g ethylmerkaptanu v dimethylformamidu. Výsledná směs se zahřeje na 64 až 70 °C a na této teplotě se udržuje tak dlouho, až již není možno prokázat preparativní chromatografií přítomnost výchozího materiálu. Pak se směs odpaří, k odparku se přidá voda a vodná směs se okyselí a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetát se promyje a odpaří, odparek se chromatografuje na kysličníku křemičitém, přičemž se jako elučního činidla nejprve užije 1500 ml benzenu, pak benzen s 1 % ethylacetátu a nakonec benzen s 3 % ethylacetátu, přičemž dojde k vymytí výsledného produktu, který se oddělí a nechá se překrystalovat z benzenu, čímž se získá 10,7 g 2-(4-methoxyfenyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-methoxybenzothiofenu o t. t. 114 až 116 °C.

Pro $C_{23}H_{18}O_4S$

vypočteno:

70,75 % C, 4,65 % H, 16,39 % O;

nalezeno:

70,88 % C, 4,50 % H, 16,11 % O.

Příklad 26

Výroba citrátu 2-[4-methoxyfenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]-6-methoxybenzothiofenu

Ke 150 ml dimethylformamidu s obsahem 1,5 g hydridu sodíku ve formě 50% disperze v oleji (množství je ekvivalentní 0,03 molům hydridu sodíku), se přidá 9,55 g (0,025 molu) benzothiofenu z příkladu 25. Směs se zahřeje na teplotu 35 až 40 °C na dobu 1,5 hodiny. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a přidá se 3,34 g N-(2-chlor-ethyl)pyrolidinu v malém množství dimethylformamidu. Výsledná směs se hodinu zahřívá na teplotu 60 až 70 °C a pak se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs odpaří a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se několikrát promyje vodou, zbaví se vody síranem hořečnatým a odpaří na olejovitou kapalinu, která se několikrát promyje hexanem k odstranění zbytku minerálního oleje. Tímto způsobem se získá výsledná látka ve volné formě ve výtěžku 10,8 g.

Pro $C_{29}H_{29}NO_4S$

vypočteno:

71,43 % C, 5,99 % H, 2,87 % N, 13,12 % O;

nalezeno:

71,33 % C, 6,29 % H, 2,76 % N, 13,08 % O.

4,4 g takto získané volné látky se rozpustí v acetonu. Roztok se zahřeje a přidá se roztok 1 ekvivalentu kyseliny citrónové v acetonu. Směs se pak zchladí na teplotu místnosti, čímž se získá 3,4 g výsledné látky o t. t. 112 až 114 °C.

Pro $C_{35}H_{37}NO_{11}S$

vypočteno:

61,84 % C, 5,49 % H, 2,06 % N, 25,89 % O;

nalezeno:

61,94 % C, 5,51 % H, 1,89 % N, 25,64 % O.

Příklad 27

Výroba 2-[4-hydroxyfenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]-6-hydroxybenzothiofenu

Směs 16,5 g 2-[4-methoxyfenyl]-6-methoxybenzothiofenu a 50 g pyridinhydrochloridu se zahřívá 6 hodin na teplotu 220 °C. Výsledná směs se pak vlije do směsi vody a ledové drti. Směs se zfiltruje a oddělená pevná látka se usuší na vzduchu a nechá se překrystalovat z methanolu, čímž se získá 10,5 g 2-[4-hydroxyfenyl]-6-hydroxybenzothiofenu o t. t. 305 až 306 °C.

Pro $C_{14}H_{10}O_2S$

vypočteno:

69,40 % C, 4,16 % H, 13,21 % O, 13,23 % S;

nalezeno:

69,68 % C, 4,41 % H, 12,29 % O, 12,90 % S.

Ke 300 ml acetonu s obsahem 50 mg etheru se přidá 10,0 g (0,041 molu) svrchu uvedeného difenolu, 21,0 g (0,09 molu) α -brom-p-chloracetofenonu a 13,8 g (0,1 molu) práškovaného uhličitanu draselného. Výsledná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 18 hodin, ani po této době však není reakce zcela dovršena. Ke směsi se přidá ještě 4,2 g α -brom-p-chloracetofenonu a 2,76 g uhličitanu draselného ve 200 ml N,N-dimethylformamidu a směs se zahřívá přes noc na 100 °C. Výsledná směs má velmi tmavé zbarvení. Směs se odpaří do sucha, k odparku se přidá voda a vzniklé krystalky se odfiltrují a promyjí vodou a methanolem. Žlutohnědé krystalky se pak extrahují 300 ml horkého acetonu a odparek se nechá překrystalovat dvakrát z vroucího N,N-dimethylformamidu, čímž se získá ve výtěžku 41 % 9,1 g 2-[4-(p-chlorfenacyloxy)fenyl]-6-(p-chlorfenacyloxy)benzothiofenu ve formě téměř bílých krystalků o t. t. 210 °C.

Pro $C_{30}H_{20}Cl_2O_4S$

vypočteno:

65,82 % C, 3,68 % H, 11,69 % O, 5,86 % S, 12,95 % Cl;

nalezeno:

66,04 % C, 3,55 % H, 11,52 % O, 5,77 % S, 13,19 % Cl.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 547, nalezeno 547.

K 500 ml 1,2-dichlorethanu se přidá 9,0 g (16,4 mmolů) shora uvedeného bis-fenacyl-etheru, 16,4 mmolů 4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoylchloridu a 8,8 g chloridu hlinitého. Výsledná žlutá suspenze se míchá 24 hodin a pak se hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se vlije do ledové drti s obsahem 50 ml 2 N hydroxidu sodného. Pak se směs zfiltruje k odstranění nerozpustného výchozího materiálu, filtrační koláč se promyje methanolem, který se pak přidá k filtrátu, filtrát se odpaří a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje vodným roztokem chloridu sodného a zbaví se vody síranem hořečnatým. Odpařením ethylacetátu se získá 7,6 g polotuhé žluté olejovité kapaliny, která se podrobí analýze NMR, čímž je možno prokázat, že sestává z 80 % 2-[4-(p-chlorfenacyloxy)fenyl]-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]-6-(p-chlorfenacyloxy)benzothiofenu a 20 % výchozího materiálu. Tato směs se užije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

Ke 200 ml ledové kyseliny octové se přidá 7,6 g shora uvedeného surového produktu. Směs se zahřeje na 60 °C a přidá se 20 g práškovaného hliníku, přičemž se teplo-

ta udržuje na 60 °C. Reakční směs se hodinu míchá a pak se zfiltruje, filtrát se odpaří do sucha a výsledný odparek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Ethylacetátová vrstva se odpaří, promyje se vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vysuší uhlíčitánem draselným. Pak se směs odpaří na 5 g žluté olejovité kapaliny, která se chromatografuje na silikagelu, přičemž jako elučního činidla se užije nejprve 100% ethylacetátu a postupně se v ethylacetátu zvyšuje podíl methanolu až do poměru 1 : 1. Tímto způsobem se získá výsledná látka ve formě žluté olejovité kapaliny ve výtěžku 2,6 g.

Pro $C_{27}H_{25}NO_4S.H_2O$

vypočteno:

67,90 % C, 5,70 % H, 2,93 % N, 16,85 % O;

nalezeno:

68,56 % C, 5,80 % H, 3,32 % N, 16,87 % O.

Příklad 28

Výroba 2-(4-hydroxyfenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiofen-1-oxidu

Směs 1,0 g (3,26 mmolu) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiofenu v 50 ml ethylacetátu se zchladí na 0 °C, načež se za stálého míchání přidá 620 mg (3,59 mmolu) m-chlorperbenzoové kyseliny. Směs se hodinu míchá, načež se nechá stát přes noc v chladicím zařízení. Pak se produkt rychle chromatografuje na silikagelu v nálevce, opatřené skleněnou fritou, přičemž silikagel se vymývá směsí benzenu a ethylacetátu v poměru 7 : 3 a pak čistým ethylacetátem, čímž se ve výtěžku 19 % získá 220 mg výsledné látky.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 362, nalezeno 362.

Příklad 29

Výroba 2-(4-chlorfenyl)-3-[4-(2-pyrrolidinethoxy)benzoyl]benzothiofenu

Ke 400 ml ethanolu se přidá 47,2 (0,428 molu) thiofenolu a 24,0 g (0,428 molu) hydroxidu draselného. Směs se zchladí na 5 °C, načež se po malých částech přidá 100 g (0,420 molu) α -brom-4-chloracetofenonu. Směs se míchá a nechá ohřát na teplotu místnosti, načež se dále míchá přes noc. Pak se ke směsi přidá 0,5 molu 1 N kyseliny chlorovodíkové a 2 litry vody. Výsledné světle žluté krystalky se oddělí filtrací a nechají se překrystalovat z methanolu, čímž se ve výtěžku 78 % získá 87,5 g α -(fenylothio)-4-chloracetofenonu o t. t. 52 až 54 °C.

Pro $C_{14}H_{11}ClOS$

vypočteno:

64,00 % C, 4,22 % H, 6,09 % O, 12,20 % S, 13,49 % Cl;

nalezeno:

64,01 % C, 3,93 % H, 6,22 % O, 12,52 % S, 12,94 % Cl.

Směs 70 g (0,267 molu) svrchu uvedené fenylothiosloučeniny a 450 g polyfosforečné kyseliny se zahřívá nejprve na 100 °C a pak dále na 190 °C na 3 hodiny. Výsledná reakční směs se vlije do 2 litrů směsi vody a ledové drti. Izolují se krystalky olejovité povahy, promyjí se vodou a nechají překrystalovat z ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 33 % získá 21,30 g 2-(4-chlorfenyl)-benzothiofenu o t. t. 193 až 194 °C.

Pro $C_{14}H_9ClS$

vypočteno:

68,71 % C, 3,71 % H, 13,10 % S, 14,49 % Cl;

nalezeno:

68,54 % C, 3,93 % H, 13,16 % S, 14,23 % Cl.

7,77 g (0,028 molu) hydrochloridu 4-(2-pyrrolidinoethoxy)benzoové kyseliny se převede na odpovídající chlorid kyseliny, k němuž se přidá 7,0 g (0,028 molu) shora uvedeného benzothiofenu a 250 ml 1,2-dichlorethanu. Vznikne bílá suspenze, která se zchladí na 0 až 10 °C, načež se postupně přidává 7,6 g (0,57 molu) chloridu hlinitého. Vznikne hnědožlutý roztok, který se míchá při teplotě 0 až 25 °C přes noc a pak se vlije do směsi 200 ml ledu a 75 ml 5 N hydroxidu sodného. Výsledná směs se odpaří téměř do sucha a odparek se rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se promyje vodou a odpaří a odparek se zahřívá se směsí 200 ml methanolu a 15 ml 5 N hydroxidu sodného, načež se výsledná směs odpaří do sucha a odparek se rozpustí ve směsi chloroformu a vody. Chloroformová vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na olejovitou kapalinu. Přidá se malé množství ethylacetátu, čímž dojde ke tvorbě krystalků, které se oddělí. Matečný louh se zahustí a chromatografuje, čímž se získá 11,5 g krystalů, které se nechají překrystalovat z ethyletheru, čímž se ve výtěžku 50 % získá 6,63 g výsledné látky o t. t. 97 až 98 °C.

Pro $C_{27}H_{24}ClNO_2S$

vypočteno:

70,19 % C, 5,24 % H, 7,67 % Cl, 3,03 % N, 6,93 % O, 6,94 % S;

nalezeno:

70,30 % C, 5,48 % H, 7,73 % Cl, 2,93 % N, 6,92 % O, 6,85 % S.

Sloučeniny obecného vzorce I byly zkoumány na svou účinnost proti plodnosti následujícím způsobem:

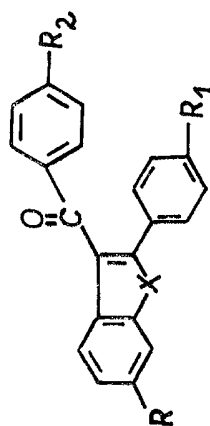
50 mladých dospělých kryších samic o hmotnosti 200 až 230 g bylo rozděleno do 10 skupin po 5 samicích. Jedna z těchto skupin byla kontrolní, ostatním devíti skupinám byly podány účinné látky v různých dávkách. Zkoumaná látka pro každou skupinu 5 samic byla smíšena s kukuřičným olejem a byla podávána v množství 0,1 ml denně. Určené množství zkoumané látky v oleji bylo podáno podkožně. Kontrolní skupině byl podán pouze kukuřičný olej. Podávání kukuřičného oleje nebo směsi účinné látky a oleje bylo prováděno denně 15 dní. 5. dne po začátku aplikace byli ke každé skupině samic přidáni 2 dospělí kry-

ší samci o hmotnosti alespoň 250 g a byli ponecháni v experimentálních skupinách až do 15. dne, kdy byli od samic opět odděleni. Skupiny kryších samic byly po dalších 7 dnech usmrceny a zkoumány na přítomnost životaschopných nebo mrtvých zárodků.

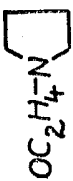
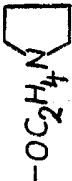
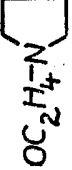
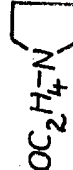
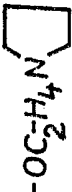
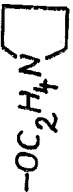
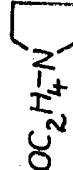
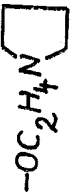
Počet zvířat gravidních v poměru ke všem zvířatům ve skupině je možno vyjádřit jako těhotenský index. Sloučenina je účinná v případě, že tento index je 0/5 nebo 1/5. Poměr 2/5 je hraniční hodnota, při vyšším poměru je sloučenina zcela neúčinná.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I je podrobně udána v následující tabulce.

Tabulka
Účinnost proti plodnosti



R	Sloučenina R ₁	R ₂	S	Dávka mg/dny	Těhotenský index. počet gravidních samic z 5-členné skupiny
—OH	H	H	S	5,0 1,0 0,5 0,1	0 3 2 3
H	H	—OH	S	5,0 1,0 0,5 0,1	0 0 3 4
—OCH ₃ —OH	H H	—OCH ₃ —OH	S S	5,0 5,0 1,0	1 0 0
—OH	—OH	H	S	5,0 1,0 0,5 0,1	3 ^a 0 0 0
—OH	—OH	—OCH ₃	S	5,0 1,0 0,05 5,0 1,0	5 0 3 0 3

R	Sloučenina R ₁	R ₂	S	Dávka mg/dny	Těhotenský index počet gravidních samic z 5-členné skupiny
H	^b 	-OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,05 5,0 1,0 0,5 0,1	0 0 5 4 0 2 2 3
H	-OC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ ^b	-OCH ₃	S		
H		^c 	S	1,0 0,5 0,1 1,0 0,5 0,1 0,05 0,01 1,0 0,5	0 4 5 0 0 0 5 2 0 0
H	 -OCH ₃	^b 	S		
H	H	^b  -OCH ₃	S		
H	^d  	 -OCH ₃	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01 1,0 0,5 0,1 0,1 0,05	0 0 1 ^a 4 3 ^a 0 0 ^a 3 2 5
H		-OCH ₃	S		

R	Sloučenina R ₁	R ₂	S	Dávka mg/dny	Těhotenský index. počet gravidních samic z 5-členné skupiny
—OCH ₃	—OCH ₃	^b OC ₂ H ₄ N 	S	0,5 0,1	0 0
H	—OH	—OC ₂ H ₄ N 	S	0,05 0,01	0 4
H	—O—CO—CH ₃	^d —OC ₂ H ₄ N 	S	0,1 0,05	2 2
—OCH ₃	H	^b OC ₂ H ₄ N 	S	0,5 0,1	0 4
H	—OCH ₃	^b —OC ₂ H ₄ N 	S	0,1 0,05 0,01	2 1 3
H	—OCH ₃	^b —OC ₂ H ₄ N 	S	0,1	1
H	—OCH ₃	^b —OC ₂ H ₄ N 	S	0,01 0,05 0,01	2 3 4
H	Cl	^d —OC ₂ H ₄ N 	S	0,1	1
H	—O—CO—CH ₂ CH ₃	^d —OC ₂ H ₄ N 	S	1,0 0,1 0,05	0 0 0

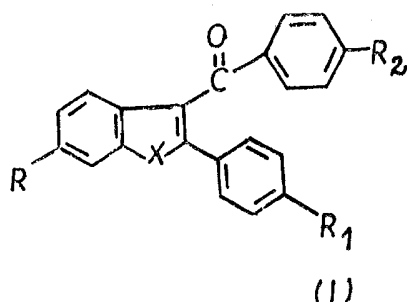
R	Sloučenina R ₁	R ₂	S	Dávka mg/dny	Těhotenský index. počet gravidních samic z 5-členné skupiny
H	$-O-CO-O-CH_2CH_3$	$-OC_2H_4N$ ^d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 1
H	$-O-CO-(CH_2)_3CH_3$	$-OC_2H_4N$ ^d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 3
H	$-OC_2H_4N$ ^d	$-O-CO-C_6H_5$	S	1,0 0,1 0,05	0 0 2
H	$-O-CO-$ adamantyl	$-OC_2H_4N$ ^d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 0

Poznámky:

- a. těhotenský index: počet gravidních samic ze 4-členné skupiny
 b. citronan
 c. dicitronan
 d. hydrochlorid

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových 2-fenyl-3-aro-ylbenzothiofenových derivátů obecného vzor-
ce I

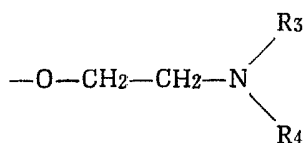


kde

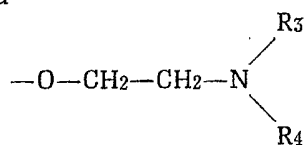
X znamená atom síry nebo skupinu
—SO—,

R znamená atom vodíku, hydroxyl nebo
alkoxyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

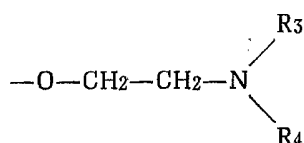
R₁ znamená atom vodíku, hydroxyl, alko-
xyl o 1 až 5 atomech uhlíku, acyloxysku-
pinu o 1 až 5 atomech uhlíku, alkoxykar-
bonyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku,
benzoyloxyskupinu, adamantoyloxyskupinu,
atom chloru, bromu nebo skupinu



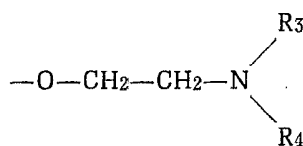
R₂ znamená atom vodíku, hydroxyl, al-
koxyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo sku-
pinu



R₃ a R₄, které jsou stejné nebo různé, zna-
menají alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku ne-
bo tvoří spolu s atomem dusíku, na něž
jsou vázány, heterocyklický kruh, a to kruh
pyrrolidinový, piperidinový, hexamethylen-
iminový nebo morfolinový, za předpokla-
du, že v případě, že R₂ znamená atom vo-
díku, znamená R₁ atom vodíku, hydroxysku-
pinu, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlí-
ku nebo skupinu

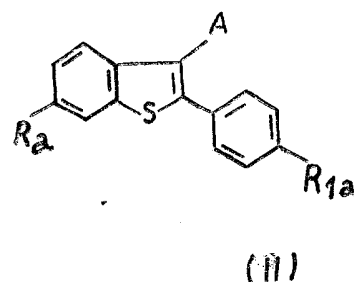


a alespoň jeden ze symbolů R a R₁ je od-
lišný od atomu vodíku, jakož i netoxických
adičních solí s kyselinami v případě těch
látek, v nichž R₁ a/nebo R₂ znamenají sku-
pinu



vyznačující se tím, že se

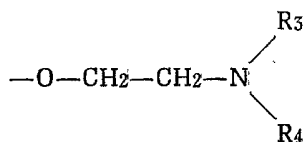
1) uvede v reakci 2-fenylbenzothiofeno-
vý derivát obecného vzorce II



kde

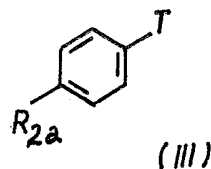
R_a znamená atom vodíku, alkoxykupinu
o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxyskupi-
nu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu,

R_{1a} znamená atom vodíku, alkoxykupinu
o 1 až 5 atomech uhlíku, atom chloru, atom
bromu, fenacyloxyskupinu, p-halogenfena-
cyloxyskupinu nebo skupinu



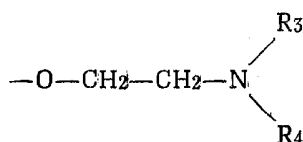
kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam a
A znamená atom vodíku nebo skupinu
—CO—Cl, se sloučeninou obecného vzorce
III



kde

R_{2a} znamená atom vodíku, alkoxykupinu
o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxysku-
pinu, halogenfenacyloxyskupinu nebo sku-
pinu



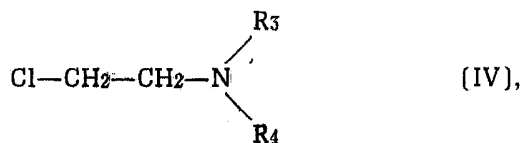
kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam a T znamená atom vodíku nebo skupinu —CO—Cl, za předpokladu, že R_{1a} má odlišný význam od atomu chloru nebo bromu, v případě, že R_{2a} znamená atom vodíku, A a T mají odlišný význam a R_{2a} má odlišný význam od atomu vodíku v případě, že R_a i R_{1a} v obecném vzorci II znamenají atomy vodíku, za přítomnosti katalyzátoru ze skupiny Lewisových kyselin,

2) popřípadě se uvede v reakci sloučenina, získaná v předchozím stupni, v níž R₁ nebo R₂ znamená fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu a R má odlišný význam od fenacyloxyskupiny nebo p-halogenfenacyloxyskupiny se zinkem a kyselinou octovou při teplotě 60 °C za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R₁ nebo R₂ znamená hydroxyskupinu,

3) popřípadě se uvede v reakci sloučenina, získaná v stupni označeném 1, v níž R₁ nebo R₂ znamená alkoxyskupinu s reakčním činidlem ze skupiny pyridinhydrochlorid, thioethoxid sodný nebo bromid boritý za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R₁ nebo R₂ znamenají hydroxyskupinu,

4) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž R₁ nebo R₂ znamená hydroxyskupinu se sloučeninou obecného vzorce IV



kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, 5) popřípadě se uvede v reakci sloučenina získaná ve stupni označeném 2) nebo 3), v níž R₁ znamená hydroxyskupinu a R₂ má odlišný význam od atomu vodíku nebo hydroxyskupiny se sloučeninou obecného vzorce V



kde

R₅ znamená acyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkoxykarbonyl- o 1 až 5 atomech uhlíku, benzoyl nebo adamantoyl,

6) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž R znamená alkoxyskupinu s reakčním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující pyridinhydrochlorid, thioethoxid sodný nebo bromid boritý za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená hydroxyskupinu,

7) popřípadě takto získaná sloučenina, v níž R, R₁ nebo R₂ znamená fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu se uvede v reakci se zinkem a kyselinou octovou při teplotě 60 °C za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R, R₁ nebo R₂ znamenají hydroxyskupinu a

8) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž X znamená atom síry s oxidačním činidlem za vzniku odpovídajícího sulfoxidu, v němž X znamená skupinu —SO—.