



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 249

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 07 82
(21) PV 5237-82

(51) Int. Cl.³ C 07 D 333/34

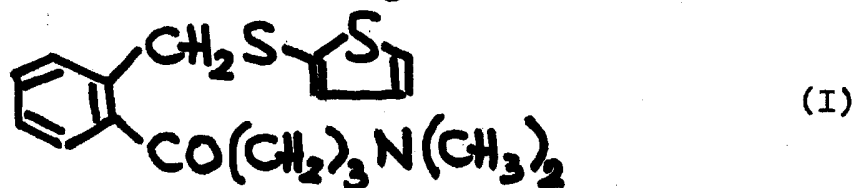
(40) Zveřejněno 25 03 83
(45) Vydáno 01 09 84

(75)

Autor vynálezu RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., PRAHA
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy nového 4-dimethylamino-1- β -thienylthiomethyl/fenylbutan-1-onu
a jeho hydrochloridu

Vynález se týká způsobu přípravy nového 4-dimethylamino-1-[2-(2-thienylthiomethyl)fenyl] butan-1-onu vzorce I



a jeho hydrochloridu. Látka I je meziproduktem výroby nových léčiv, zejména takových, které příznivým způsobem ovlivňují nervové a duševní choroby.

Způsob přípravy látky I podle tohoto vynálezu spočívá v reakci kyseliny 2-(2-thienylthiomethyl)benzoové vzorce II



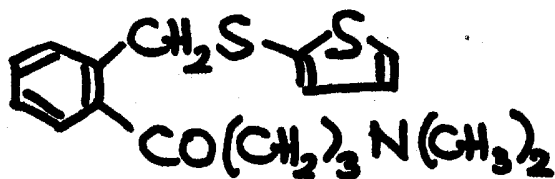
(Protiva M. a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 29, 2161, 1964; Rajšner M. a spol., tamtéž 39, 1366, 1974) s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem v tetrahydrofuranu. Příprava jmenovaného Grignardova činidla reakcí 3-dimethylaminopropylchloridu s hořčíkem v tetrahydrofuranu byla popsána již dříve (Protiva M. a spol., citováno). Reakce se provede tak, že k ochlazenému roztoku Grignardova činidla se za míchání přikape roztok kyseliny II v tetrahydrofuranu a reakční směs se ponechá při teplotě místnosti v klidu přes noc. Rozloží se potom roztokem chloridu amonného ve vodě a produkt se izoluje extrakcí chloroformem. Surový produkt, který se získá odpařením extraktu, se přečistí chromatografií na oxidu hlinitém, při čemž se k eluci použije chloroformu. Homogenní base I je olejovitá látka, která

je jako taková použitelná k dalšímu zpracování. Pro charakterisaci ji lze převést neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru na hydrochlorid, jehož způsob přípravy je rovněž předmětem tohoto vynálezu. Tento hydrochlorid je krystalický a v čistém stavu taje při 136 až 137 °C. Krystaluje ze směsi ethanolu a etheru. Jeho identita byla zajištěna analysou a dále pomocí spekter (IČ, UF a ^1H NMR).

Příprava látky I a jejího hydrochloridu se tedy provede tímto způsobem :

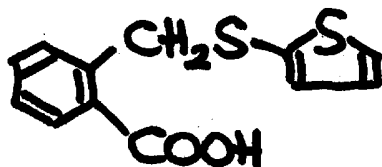
Roztok 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridu se připraví reakcí 6,0 g hořčíku s 30,4 g 3-dimethylaminopropylchloridu v 75 ml tetrahydrofuranu, při čemž k nastartování reakce se použije zrnko jodu a 0,1 ml 1,2-dibromethanu. Po přidání veškerého 3-dimethylaminopropylchloridu se reakce dokončí 1 h zahříváním směsi pod zpětným chladičem k varu, při čemž se prakticky všechno hořčík rozpustí. Roztok Grignardova činidla se potom ochladí z vnějšku vodou na teplotu místnosti a za míchání se k němu přikape roztok 21,8 g kyseliny 2-(2-thienylthiomethyl)-benzoové v 50 ml tetrahydrofuranu. Směs se potom ponechá v klidu při teplotě místnosti přes noc. Potom se za míchání zvolna připustí roztok 25 g chloridu amonného ve 250 ml vody a směs se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se uhlíčitánem draselným a odpaří za sníženého tlaku. Tmavý olejovitý zbytek, který představuje surovou basi I, se rozpustí v chloroformu, a roztok se chromatografuje na sloupci 500 g neutrálního oxidu hlinitého. Elucí chloroformem se získá 5,4 g homogenní base I jako viskosního, téměř bezbarvého oleje, který nekrystaluje ani delším stáním. Neutralisací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se připraví pevný hydrochlorid, který krystaluje ze směsi ethanolu a etheru a v čistém stavu taje při 136 až 137 °C.

Způsob přípravy nového 4-dimethylamino-1-[2-(2-thienylthiomethyl)fenyl]butan-1-onu vzorce I



(I)

a jeho hydrochloridu vyznačující se tím, že se kyselina 2-(2-thienylthiomethyl)benzoová vzorce II



(II)

podrobí reakci s 3-dimethylaminopropylmagnesiumchloridem v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti a získaná olejovitá base I se neutralisuje chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru za vzniku krystalického hydrochloridu.