

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 91918

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 18.02.75 (P. 178124)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.02.76

Opis patentowy opublikowano: 29.02.1980

Int. Cl². C07C 49/80

MKP C07c 49/80

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Barbara Gogolimska, Andrzej Sacha

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu przez reakcję chlorku kwasu γ -chloromastłowego z fluorobenzenem wobec chlorku glinowego. Związek ten stanowi produkt pośredni np. w syntezie γ -[4-(p-chlorofenilo)-4-hydroksypiperidyno]-p-fluorobutyrofenonu, leku o działaniu neuroleptycznym.

Znany sposób opisany przez C. Westeringha i współprac. polega na reakcji fluorobenzenu z chlorkiem kwasu γ -chloromastłowego prowadzonej wobec chlorku glinowego, przy czym uzyskano wydajność 65% [Ind.Chim. Belge, 25, 1073 (1960)]. Środowisko reakcji stanowi tutaj dwusiarczek węgla, stosowany zwykle w reakcjach Friedela-Craftsa. Sposób ten jest niedogodny z uwagi na używanie do reakcji bardzo niebezpiecznego pod względem pożarowo-wybuchowym i silnie toksycznego rozpuszczalnika, jakim jest dwusiarczek węgla.

Znane jest również z literatury stosowanie do acylowania związków aromatycznych w reakcji Friedela-Craftsa takich rozpuszczalników, jak benzen i nitrobenzen, jednakże obecność tych rozpuszczalników może prowadzić do powstawania izomerycznych ketonów (Preparatyka Organiczna, PWT Warszawa 1954 r, strony 355–359).

Okazało się, że zamiast niebezpiecznego w użyciu i toksycznego dwusiarczku węgla, a także benzenu i nitrobenzenu, można z korzyścią stosować łatwiejszy w obsłudze i bezpieczniejszy węglowodór alifatyczny lub chlorowcoalkan; uzyskując przy tym znaczny wzrost wydajności reakcji.

Według wynalazku reakcję fluorobenzenu z chlorkiem kwasu γ -chloromastłowego wobec chlorku glinowego prowadzi się w środowisku węglowodoru alifatycznego, takiego jak eter naftowy, lub chlorowcoalkanu, takiego jak chlorek etylenu, a zwłaszcza chlorek metylenu. Szczególnie dogodnym rozpuszczalnikiem jest łatwo dostępny chlorek metylenu, który jest cieczą niepalną, a praca z nim nie nastręcza trudności przy ekstrakcji, gdyż łatwo następuje rozdział warstwa.

Wydajność reakcji wynosi 80–90%.

Przykład 1. Do 13,5 kg eteru naftowego wsypano 4,92 kg bezwodnego chlorku glinowego i mieszaninę ochłodzono do 5–10°C, potem dodano 3,35 kg fluorobenzenu i przy mieszaniu wkroplono w ciągło około 1

godziny 4,92 kg chlorku kwasu γ -chloromasłowego, utrzymując temperaturę około 150°C. Po zakończeniu wkraplania mieszano w temperaturze pokojowej 5 godzin, po czym wylano na lód i rozdzielono warstwy. Warstwę organiczną przemyto wodą i wysuszono, a następnie oddestylowano eter naftowy. Pozostałość destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję o temperaturze wrzenia 119–129°C (4 mm Hg). Otrzymano 4-chloro-4'-fluorobutyrofenon w ilości 5,6 kg, z wydajnością 80%.

Przykład II. Do 27,75 kg chlorku metylenu wsypano 4,92 kg bezwodnego chlorku glinowego i mieszaninę ochłodzono do 10°C. Następnie dodano 3,35 kg fluorobenzenu i wkroplono w ciągu około 1 godziny 4,92 kg chlorku kwasu γ -chloromasłowego, utrzymując temperaturę 10–12°C. Po zakończeniu wkraplania mieszano jeszcze w temperaturze pokojowej 5 godzin. Dalej postępowano jak w przykładzie I. Otrzymano 5,7 kg 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu. Wydajność reakcji 81,4%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu przez reakcję chlorku kwasu γ -chloromasłowego z fluorobenzenem wobec chlorku glinowego w środowisku rozpuszczalnika organicznego, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się węglowodór alifatyczny, taki jak eter naftowy, lub chlorowcoalkan, taki jak chlorek etylenu, a zwłaszcza chlorek metylenu.