



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 241

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 327/02

(22) Přihlášeno 13 05 78

(21) PV 3095-78

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydané 30 06 82

(75)

Autor vynálezu

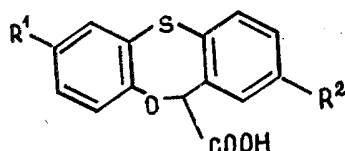
ŠINDELÁŘ Karel, Ing., CSc. a
PROTIVA Miroslav, Dr., Ing., DrSc., Praha

(54) Způsob přípravy nových kyselin 6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylových

1

2

Tento vynález se týká způsobu přípravy nových kyselin 6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylových obecného vzorce I

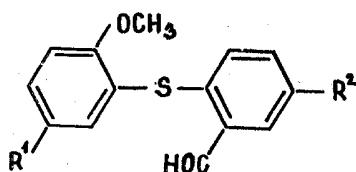


(I)

ve kterém substituenty R¹ a R² jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo atom fluoru či chloru.

Karboxylové kyseliny obecného vzorce I jsou meziprodukty výroby farmakodynamicky účinných tricyklických sloučenin, zvláště látek neurotrovních a psychotropních a z toho důvodu jsou technicky důležité.

Způsob přípravy látek obecného vzorce I, který je předmětem tohoto vynálezu, vychází z aldehydů obecného vzorce II

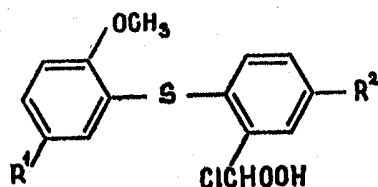


(II)

ve kterém R¹ a R² značí totéž jako ve vzorci I, z nichž lze k látkám obecného vzorce I dospět přes dva meziprodukty. Tyto meziprodukty je možno izolovat, avšak lze též od jejich izolace upustit a zpracovávat je

dále v surovém stavu. Celý způsob přípravy kyselin obecného vzorce I tedy sestává ze tří reakčních stupňů.

V prvním stupni se aldehydy obecného vzorce I podrobí působení chloroformu a vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu v koncentraci 40 až 50 % hmotn. za přítomnosti kvartérní amoniové soli, s výhodou triethylbenzylamoniumchloridu, jako katalyzátoru fázového transferu. Reakce probíhají za velmi mírných podmínek, tj. za teploty jen mírně zvýšené, 20 až 30 °C. Zředěním reakční směsi vodou a okyselením vodné fáze se získají jako první izolovatelné meziprodukty kyseliny 2-chlor-2-[2-methoxyaryltio]aryl/octové obecného vzorce III

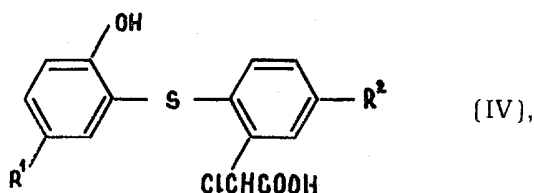


(III)

ve kterém R¹ a R² značí totéž jako ve vzorci I. Lze je získat přímo krystalizací surových reakčních produktů z méně polárních rozpouštědel, resp. chromatografií surových produktů na silikagelu. Jsou to krystalické látky s charakteristickými teplotami tání, dobře charakterizovatelné spektrálně.

V druhém stupni se kyseliny obecného vzorce III demethylují působením bromidu

boritého v dichlormethanu, při teplotě místnosti. Šetrnou hydrolyzou rezultují kyseliny 2-chlor-2-(2-[2-hydroxyarylthio]aryl)octové obecného vzorce IV



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž jako ve vzorci I, které neochotně krystalují, a proto je lépe upustit od jejich izolace v čistém stavu a přímo je podrobit v prostředí, ve kterém vznikly, třetímu reakčnímu stupni, tj. cyklizaci působením 20 %ního roztoku hydroxidu alkalického kovu v dimethylsulfoxidu, při teplotách mezi 50 až 100 °C. Touto cyklizací se vytvoří etherická vazba a uzavře se prostřední sedmičlenný kruh za vzniku kyseliny obecného vzorce I.

Kyseliny obecného vzorce I jsou krystalické látky, které lze čistit krystalizací z různých rozpouštědel, například ze směsi benzenu a ethanolu nebo též chromatografií na silikagelu.

Výchozí aldehydy obecného vzorce II jsou vesměs látky nové a způsoby jejich přípravy jsou popsány v příkladech provedení.

Příklady provedení:

1. Kyselina 6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylová ($R^1 = R^2 = H$)

K roztoku 7,3 g 2-(2-methoxyfenylthio)benzyldehydu ve 40 ml chloroformu se přidá 0,3 g triethylbenzylamoniumchloridu a potom se za míchání během 5 hodin při 20 °C přikape 33 g 50% roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá ještě 6 hodin, zředí se vodou a vodná fáze se oddělí. Organická fáze, zředěná trochou methylenchloridu, se důkladně vymyje vodou a vodné fáze se spojí. Jejich okyselením kyselinou solnou se vyloučí zprvu olejovitý kyselý produkt, který stáním krystaluje a vyčistí se krystalizací z vodného ethanolu nebo z benzenu. Ve výťažku 3,6 g se získá kyselina 2-chlor-2-(2-methoxyfenylthio)fenyl/octová s t. t. 166 až 168 °C.

K suspenzi 3,0 g předešlé kyseliny ve 40 ml dichlormethanu se za míchání během 15 minut přikape roztok 5,0 g bromidu boritého v 10 ml dichlormethanu, směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a po stání přes noc se rozloží 30 ml ethanolu. Odpařením za sníženého tlaku získaný odparek se rozpustí ve 30 ml dimethylsulfoxidu a roztok se za míchání přikape při 70 °C ke směsi 60 ml dimethylsulfoxidu a 10 ml 20% roztoku hydroxidu sodného během 5 hodin. Míchá se ještě 1 hodinu při 70 °C, potom se zředí vodou a roztok se promyje benzenem. Z vodné fáze se okyselením kyselinou

solnou uvolní kyselý nehomogenní produkt, který se izoluje extrakcí chloroformem. Odpařením extraktu získaný olej se krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru. Získá se 0,8 g substance s t. t. 97,5 až 99 °C, jejíž hmotové spektrum potvrzuje, že se jedná převážně o žádanou kyselinu 6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylovou. Matečné louhy po krystalisaci se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci 200 g silikagelu. Chloroformem se eluuje 1,35 g dalšího krystalického produktu, který krystaluje z benzenu ve formě jehlic s t. t. 150 až 152 °C. Jeho hmotové spektrum opět prokazuje přítomnost kyseliny 6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylové ve směsi s další bromovanou látkou.

Výchozí 2-(2-methoxyfenylthio)benzaldehyd je látkou novou, kterou lze připravit např. následujícím postupem z látek známých, tj. z kyseliny 2-jodbenzoové [W. Wachter, Ber. Deut. Chem. Ges. **26**, 1744, 1893] a z 2-methoxythiofenolu [F. Mauthner, Ber. Deut. Chem. Ges. **39**, 1348, 1906].

K roztoku 111 g hydroxidu draselného ve 1200 ml vody se rozpustí 103 g 2-methoxythiofenolu, za míchání se přidá 165 g kyseliny 2-jodbenzoové a 6 g čerstvě vyredukované mědi a směs se za míchání vaří 7 hodin pod zpětným chladičem. Za horka se zfiltruje a filtrát se okyselí kyselinou solnou. Vyloučená surová kyselina 2-(2-methoxyfenylthio)benzoová se vyčistí krystalizací ze směsi ethanolu a benzenu; 146 g (85 %), t. t. 200 až 201 °C.

Směs 50 g předešlé kyseliny a 90 ml thionylchloridu se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se přebytečný thionylchlorid co nejdokonaleji odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 100 ml chloroformu a za vnějšího chlazení se během 2 hodin uvede 39 g plynného dimethylaminu. Vzniklý roztok se nechá v klidu přes noc, potom se promyje vodou, 5% roztokem hydroxidu sodného, znovu vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Krystalisací zbytku z vodného ethanolu se získá 31,3 g dimethylamidu kyseliny 2-(2-methoxyfenylthio)benzoové s t. t. 94 až 96 °C.

Roztok 6,0 g hydridu lithnohlinitého ve 100 ml etheru se částečně rozloží při 0 až 7 °C v dusíkové atmosféře přikapáním 13,9 g octanu ethylnatého během 30 minut. Směs se míchá ještě 30 minut a během 5 minut se přikape roztok 30,2 g předešlého dimethylamidu ve směsi 150 ml tetrahydrofuranu a 100 ml etheru při teplotě -10 až 0 °C. Směs se míchá 5,5 hodiny, ponechá se přes noc při teplotě místnosti a potom se opatrně rozloží 100 ml 30% kyseliny sírové. Po filtraci se oddělí organická fáze, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek poskytne krystalisací z ethanolu 14,2 g potřebného 2-(2-methoxyfenylthio)benzaldehydu s t. t. 107,5 až 109 °C.

2. Kyselina 2-fluor-6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylová ($R^1 = F$, $R^2 = H$)

K roztoku 2-(2-methoxy-5-fluorfenylthio)benzaldehydu ve 200 ml chloroformu se přidá 1,5 g triethylbenzylamoniumchloridu a za míchání se během 7 hodin při 30 °C přikape roztok 80 g hydroxidu sodného v 80 ml vody. Po stání přes noc se míchá ještě 4 hodiny, potom se zředí vodou, vodná fáze se oddělí, okyselí kyselinou chlorovodíkovou a uvolněný kyselý produkt se izoluje extrakcí etherem. Po odpaření extraktu se zbytek krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru. Získá se 30,2 g kyseliny 2-chlor-2-(2-methoxy-5-fluorfenylthio)fenyl/octové s t. t. 109 až 111 °C.

K roztoku 16,1 g předešlé kyseliny ve 200 ml dichlormethanu se během 10 minut přikape 25,1 g bromidu boritého, směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti a ponechá v klidu přes noc. Potom se rozloží přidáním 100 ml ethanolu a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 150 ml dimethylsulfoxidu a roztok se během 5,5 hodiny přikape do směsi 300 ml dimethylsulfoxidu a 50 ml 20% roztoku hydroxidu sodného, udržované při 70 °C. Směs se míchá ještě 1 hodinu, potom se zředí vodou a extrahuje benzenem. Vodná vrstva se oddělí, okyselí se kyselinou chlorovodíkovou a uvolněný kyselý produkt se rovněž izoluje extrakcí benzenem. Po částečném odpaření extraktu se získaný produkt, tj. kyselina 2-fluor-6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylová, vylučuje v krystalickém stavu. Odsátím se získá 7,2 g (59 %) produktu, který krystaluje ze směsi benzenu a ethanolu a v čistém stavu taje při 199 až 202 °C.

Použitý výchozí 2-(2-methoxy-5-fluorfenylthio)benzaldehyd je látkou novou, která se získá např. dále uvedeným postupem ze známého 5-fluor-2-methoxyanilinu (A. F. Helin a C. A. Vanderwerf, J. Org. Chem. **17**, č. 2, 229, 1952).

Ke směsi 150 ml kyseliny chlorovodíkové a 150 ml vody se za míchání přikape 106 g 5-fluor-2-methoxyanilinu, vzniklá směs se ochladí na 0 °C a při teplotě maximálně 4 °C se diazotuje roztokem 55 g dusitanu sodného ve 120 ml vody. Roztok diazoniumchloridu se míchá ještě 30 minut při 0 až 4 °C a potom se přikape (stále chlazený) během 30 minut k míchanému roztoku 140 g kaliumethylxanthátu ve 180 ml vody, ke kterému se přidá předem 0,3 g síranu nikelnatého. Roztok xanthátu se během přikapávání udržuje při teplotě 40 °C. Po přikapání se směs míchá ještě 1,5 hodiny. Vyloučený olej se oddělí, vodná fáze se extrahuje etherem a organické fáze se spojí. Promyje se 10% roztokem hydroxidu sodného a vodou a ether se oddestiluje. Zbytek se rozpustí v 500 ml ethanolu, přidá se 20 ml vody a k vroucímu roztoku se postupně přidává celkem 180 g hydroxidu draselného tak, aby směs byla udržována ve varu pod zpětným

chladičem. Po skončeném přidávání se směs vaří 8 hodin pod zpětným chladičem. Potom se 400 ml ethanolu oddestiluje, zbytek se zředí 400 ml vody a extrahuje se etherem. Vodná vrstva se oddělí, okyselí se zředěnou kyselinou sírovou, přidá se 10 g zinkového prášku a produkt se přežene vodní parou. Z destilátu se extrahuje etherem, extrakt se vysuší síranem sodným a ether se odpaří. Destilací zbytku se získá 73,3 g (62 %) 5-fluor-2-methoxythiofenolu s t. v. 92 až 96 °C/1067 Pa.

K roztoku 31,6 g předešlého thiofenolu v 50 ml hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné se přidá roztok 8,0 g hydroxidu sodného v 15 ml vody, potom 28,2 g 2-chlorbenzaldehydu a směs se za míchání zahřívá 3,5 hodiny na 100 °C. Potom se nalije do 300 ml vody a extrahuje se benzenem. Odpařením benzenu získaný olej krystaluje po rozpuštění v petroletheru. Odsátím se získá 37,4 g (71 %) žádaného 2-(2-methoxy-5-fluorfenylthio)benzaldehydu, který krystaluje ze směsi benzenu a petroletheru a v čistém stavu taje při 83 až 84 °C.

3. Kyselina 2-fluor-8-chlor-6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylová (I , $R^1 = F$, $R^2 = Cl$)

K roztoku 5,63 g 5-fluor-2-(5-fluor-2-methoxyfenylthio)benzaldehydu ve 40 ml chloroformu se přidá 0,3 g triethylbenzylamoniumchloridu a potom se za míchání přikape během 2 hodin roztok 15 g hydroxidu sodného v 15 ml vody. Směs se míchá 5 hodin při 30 až 50 °C, potom se přidá voda, chloroformová vrstva se oddělí, promyje další vodou a spojené vodné fáze se okyselí kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučený polokrystalický produkt se odsaje a po rozpuštění v malém objemu směsi benzenu a petroletheru se odfiltruje 0,33 g nerozpustného vedlejšího produktu, který se odstraní. Filtrát se chromatografuje na sloupci 120 g silikagelu. Žádaná kyselina 2-chlor-2-(5-chlor-2-(5-fluor-2-methoxyfenylthio)fenyl/octová se získá elucí chloroformem jako jednotná olejovitá frakce ve výtěžku 2,23 g. Celé toto kvantum se rozpustí ve 25 ml dichlormethanu, během 5 minut se za míchání přikape 3,1 bromidu boritého a směs se míchá 7 hodin při teplotě místnosti. Po stání přes noc se rozloží přikapáním 20 ml ethanolu, směs se za sníženého tlaku odpaří, zbytek se rozpustí ve 20 ml dimethylsulfoxidu a při 70 °C se přikape tento roztok během 90 minut do směsi 40 ml dimethylsulfoxidu a 8 ml 20% roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá ještě 4 hodiny, potom se zředí vodou a promyje benzenem. Vodná fáze se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a produkt se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Krystalisací zbytku ze směsi benzenu a ethanolu se získá 1,56 g žádané kyseliny 2-fluor-8-chlor-

6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylové, která má t. t. 197 až 198 °C.

Použitý výchozí 5-chlor-2-(5-fluor-2-methoxyfenylthio)benzaldehyd je látkou novou, která se získá např. dále uvedeným postupem ze známého 2-chlor-5-nitrobenzaldehydu (H. Erdmann, Justus Liebig's Ann. Chem. **272**, 153, 1893) a 5-fluor-2-methoxythiofenolu (viz 2. příklad provedení).

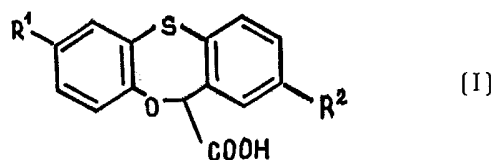
K roztoku 31,2 g 5-fluor-2-methoxythiofenolu a 36,2 g 2-chlor-5-nitrobenzaldehydu ve 200 ml ethanolu se za míchání přikape během 20 minut při 40 °C roztok 7,9 g hydroxidu sodného ve 150 ml ethanolu a směs se míchá 3 hodiny při teplotě 40 až 70 °C. Potom se ethanol oddestiluje za normálního tlaku, zbytek se zředí vodou a pevný produkt se odsaje. Promyje se trochou benzenu a překrystaluje z dioxanu. Získá se 19,7 g 2-(5-fluor-2-methoxyfenylthio)-5-nitrobenzaldehydu, který v čistém stavu taje při 186 až 187 °C.

K roztoku 6,15 g předešlého nitroaldehydu v 90 ml kyseliny octové se přidá roztok

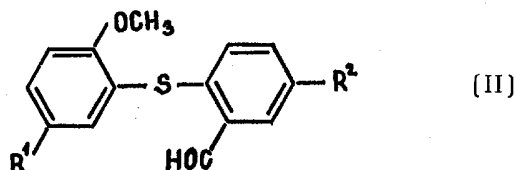
13,5 g dihydrátu chloridu cínatého v 90 ml kyseliny chlorovodíkové a směs se za míchání během 2 hodin postupně vyhřeje až na 80 °C. Vzniklý tmavý roztok se ochladí na 0 °C a diazotuje přikapáním roztoku 1,5 g dusitanu sodného v 5 ml vody. Po 20 minutách míchání při 0 až 5 °C se přidá roztok 3,0 g chloridu měďného v 15 ml kyseliny chlorovodíkové, směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se zahřívá 2 hodiny na vroucí vodní lázni. Po ochlazení se produkt extrahuje benzenem, extrakt se promyje vodou, potom 15% roztokem uhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 4,65 g nehomogenního oleje, který se rozpustí v malém objemu směsi benzenu a petroletheru. Odsaje se malé množství nerozpustné znečištěniny a filtrát se chromatografuje na sloupci 200 g silikagelu. Žádaný produkt se získá elucí benzenem ve výtěžku 1,4 g. Je to 5-chlor-2-(5-fluor-2-methoxyfenylthio)benzaldehyd, který krystaluje z cyklohexanu a v čistém stavu taje při 89 až 91 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nových kyselin 6H-dibenz(b, e)-1,4-oxathiepin-6-karboxylových obecného vzorce I



ve kterém substituenty R¹ a R² jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo atom fluoru či chloru, vyznačující se tím, že se aldehydy obecného vzorce II



ve kterém R¹ a R² značí totéž jako ve vzorci I, podrobí působení chloroformu a vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu v koncentraci 40 až 50 % hmotn. za přítomnosti kvartérní amoniové soli, s výhodou triethylbenzylamoniumchloridu, jako katalyzátoru fázového transferu, vzniklé kyseliny 2-chlor-2-[2-methoxyarylthio]aryl/octové se demethylují působením bromidu boritého v dichlormethanu a rezultující kyseliny 2-chlor-2-[2-hydroxyarylthio]aryl/octové se cyklizují v prostředí, ve kterém vznikly, působením 20 %ního roztoku hydroxidu alkalického kovu v dimethylsulfoxidu, při teplotách 50 až 100 °C.