



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 238

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 23 06 82
(21) PV 4743-82

(51) Int. Cl.³ C 07 C 97/10

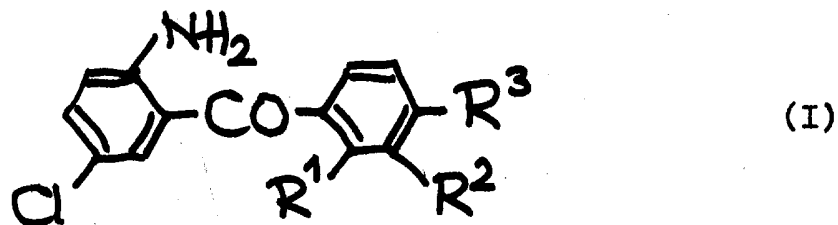
(40) Zveřejněno 29 04 83
(45) Vydáno 01 09 84

(75)

Autor vynálezu VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc., PRAHA
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy substituovaných 2-amino-5-chlorbenzofenonů

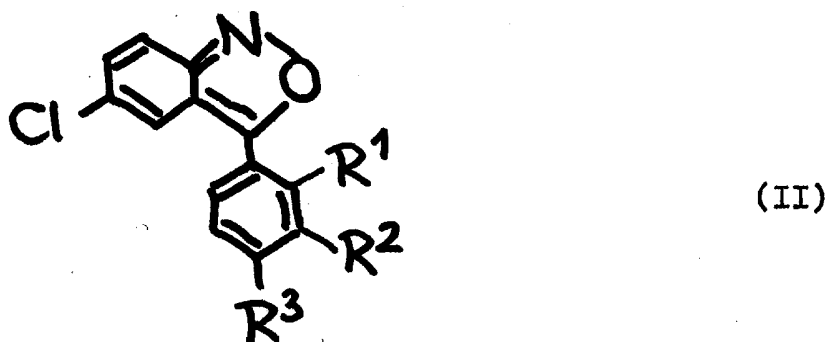
Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných 2-amino-5-chlorbenzofenonů obecného vzorce I,



ve kterém buď R^1 je methyl, methoxyl nebo methylthioskupina a R^2 a R^3 jsou atomy vodíku, nebo R^1 je atom vodíku a R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a značí atom chloru nebo methoxyl.

Látky vzorce I jsou meziprodukty přípravy neurotropně a psychotropně účinných léčiv a jako takové jsou technicky důležité.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v redukci substituovaných 3-aryl-5-chlor-2,1-benzisoxazolů obecného vzorce II,



ve kterém R^1 , R^2 a R^3 značí totéž jako ve vzorci I. K této redukci lze použít různých metod, z nichž nejlépe se osvědčila re-

224 238

dukce železem ve vodné kyselině octové za přítomnosti ethanolu a při teplotě varu reakční směsi. Výchozí látky vzorce II jsou vesměs nové a lze je připravit reakcí 4-chlornitrobenzenu s příslušně substituovanými fenylacetonitrily v koncentrovaném roztoku hydroxidu draselného nebo sodného při teplotě místnosti, jak je to popsáno v příkladech. Tato poslední reakce probíhá hladce se samotným nesubstituovaným fenylacetonitrilem a jeho 4-substituovanými deriváty. Z 2-substitučních derivátů byl zatím s úspěchem použit pouze 2-chlorfenylacetonitril, avšak výtěžek na příslušném 3-aryl-5-chlor-2,1-benzisoxazolu byl nízký (diskuse o této otázce viz Vejdělek Z. a spol., Collect.Czech.Chem.Commun. 45, 3593, 1980).

Příklad 1

2-Amino-5-chlor-3',4'-dimethoxybenzofenon. Směs 33 g práškovitého železa, 61 ml ethanolu, 33 ml vody a 90 ml kyseliny octové se vyhřeje na 50 °C. Potom se přeruší zahřívání a přidá se 60,0 g 3-(3,4-dimethoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu. Za míchání se opatrně přihřeje na 60 až 65 °C a když začne směs vřít (exothermní reakce), vaří se 2 h pod zpětným chladičem. Po částečném ochlazení se extrahuje benzenem, extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu, vysuší se síranem sodným a odpaří. Ve výtěžku 59,5 g (98 %) se získá homogenní žlutý 2-amino-5-chlor-3',4'-dimethoxybenzofenon tající při 124,5 až 126 °C. Analytický vzorek se získá rekrystalizací ze směsi benzenu a hexanu, t.t. 126 až 127 °C.

Použitý výchozí 3-(3,4-dimethoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazol je látkou novou, dosud nepopsanou. Lze jej připravit např. dále uvedeným postupem :

K roztoku 218 g 80% hydroxidu draselného ve 430 ml methanolu se za míchání ^{při}přikape/25 až 30 °C během 1,5 h roztok 53,6 g 3,4-dimethoxyfenylacetonitrilu a 61,0 g 4-chlornitrobenzenu ve 100 ml benzenu a směs se míchá 3 h při teplotě místnosti. Potom se přilije ke směsi roztoku 220 g chloridu amonného ve 1400 ml vody a 250 ml benzenu, protřepe se a vyloučená látka se odsaje (32 g podílu tajícího při 130 až 135 °C). Z filtrátu se oddělí benzenová fáze a vodná se extrahuje benzenem a extrakt se připojí k hlavní části benzenového roztoku. Promyje se 250 ml 5% roz-

toku chloridu sodného, vysuší se chloridem vápenatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozmíchá ve 140 ml ethanolu a po stání přes noc v chladu se odsaje. Získá se 33 g druhého podílu tajícího při 127 až 130 °C. Oba pevné podíly se spojí a chromatografují se na sloupci 1,3 kg oxidu hlinitého při eluci benzenem. Jako nejméně polární podíl se získá 59,6 g (69 %) homogenního 3-(3,4-dimethoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu, který v čistém stavu taje při 143 až 144 °C.

Příklad 2

2-Amino-5,3'-dichlor-4'-methoxybenzofenon. Jako v předešlém příkladu se provede redukce 30,0 g 3-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu pomocí 16,5 g práškovitého železa ve směsi 45 ml kyseliny octové, 17 ml vody a 30 ml ethanolu. Získá se 29,2 g (97 %) homogenního produktu tajícího při 150 až 152 °C. Rekrytalizací ze směsi benzenu a cyklohexanu se získá analytický produkt, t.t. 153 až 154 °C.

Použitý výchozí 3-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazol je novou látkou; lze jej připravit podobně jako je v předchozím příkladu uvedeno pro analogickou látku, tj. reakcí 3-chlor-4-methoxyfenylacetonitrilu (Belg.pat. 704.368) s 4-chlor-nitrobenzenem a roztokem hydroxidu draselného v methanolu za přítomnosti benzenu. Získá se v 66% výtěžku a taje při 183 °C (benzen).

Příklad 3

2-Amino-5-chlor-2'-methylbenzofenon. Jako v předešlých příkladech se provede redukce 40 g 3-(2-methylfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu pomocí 29 g práškovitého železa ve vroucí směsi 55 ml ethanolu, 30 ml vody a 80 ml kyseliny octové. Získá se kapalný surový produkt, který se přečistí destilací ve vakuu. Tou se získá 35,3 g žádané látky vroucí při 178 °C/0,13 kPa. Produkt stáním tuhne na krystalickou látku tající při 50 až 55 °C. Týž produkt byl v literatuře popsán (Sternbach L.H. a spol., J.Org. Chem. 27, 3781, 1962), avšak byl připraven zcela jiným postupem.

Výchozí 3-(2-methylfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazol je opět látkou novou, kterou lze získat analogickým postupem jako podobné látky v předešlých příkladech, tj. reakcí 2-methylfenylaceto-

224 238

nitrilu (C.G.Overberger a J.E. Mulvaney, J.Amer.Chem.Soc. 81, 4697, 1959) s 4-chlornitrobenzenem a methanolickým roztokem hydroxidu draselného při 25 až 30 °C. Výtěžek na žádané látce je 55 % a její t.t. 88 až 89 °C (ethanol).

Příklad 4

2-Amino-5-chlor-2'-methoxybenzofenon. Jako v předešlých příkladech se provede redukce 32 g 3-(2-methoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu pomocí 18 g železa ve vroucí směsi 33 ml ethanolu, 16 ml vody a 50 ml kyseliny octové. Získá se 24 g (75 %) žlutého krystalického produktu tajícího při 82 až 83 °C (benzen-hexan).

Výchozí 3-(2-methoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazol nebyl v literatuře ještě popsán a lze jej získat podobně jako v předešlých příkladech reakcí 2-methoxyfenylacetonitrilu (Z.Horii a spol., J.Pharm.Soc.Japan 77, 252, 1957) s 4-chlornitrobenzenem a methanolickým roztokem hydroxidu draselného; vzniká ve výtěžku 27 % a v čistém stavu taje při 69 až 70 °C (ethanol).

Příklad 5

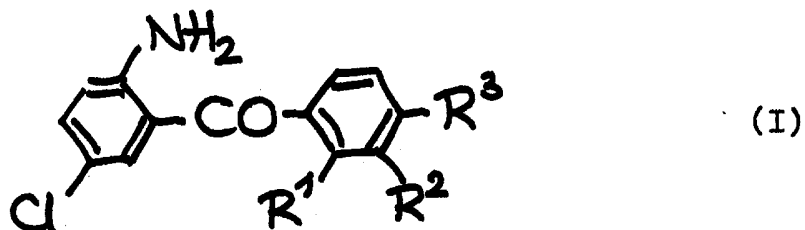
2-Amino-5-chlor-2'-methylthiobenzofenon. Jako v předešlých případech se provede redukce 5,2 g surového 3-(2-methylthiofenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu pomocí 3,5 g železa ve směsi 5 ml ethanolu, 2,5 ml vody a 8 ml kyseliny octové. Získá se žlutý krystalický produkt tající při 99 až 100 °C (ethanol), což je hodnota shodná s údajem literatury pro látku, získanou zcela jiným postupem (U.S.patent 3,121,103).

Použitý výchozí 3-(2-methylthiofenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazol se získá ve výtěžku 27 % reakcí 2-(methylthio)fenylacetonitrilu s 4-chlornitrobenzenem a roztokem hydroxidu draselného v methanolu při teplotě místnosti; t.t. 109 až 110 °C (cyklohexan, ethanol). Rovněž 2-(methylthio)fenylacetonitril nebyl v literatuře dokonale popsán. Lze jej připravit ve výtěžku 95 % reakcí 2-(methylthio)benzylchloridu (R.Grice a L.N.Owen, J.Chem.Soc. 1963, 1947) s kyanidem sodným v dimethylsulfoxidu při 35 až 45 °C; t.v. 115 °C/66 Pa, n_D^{23} 1,5860.

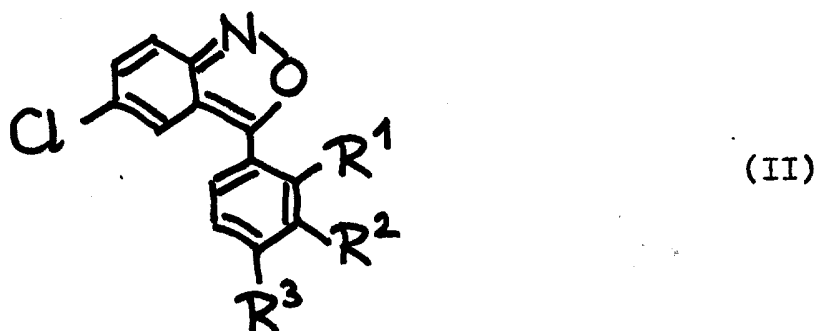
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 238

1. Způsob přípravy substituovaných 2-amino-5-chlorbenzofenonů obecného vzorce I,



ve kterém buď R^1 je methyl, methoxyl nebo methylthioskupina a R^2 a R^3 jsou atomy vodíku, nebo R^1 je atom vodíku a R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a značí atom chloru nebo methoxyl, vyznačující se tím, že se substituované 3-aryl-5-chlor-2,1-benzisoxazoly obecného vzorce II,



ve kterém R^1 , R^2 a R^3 značí totéž jako ve vzorci I, redukuje.

2. Způsob

podle bodu 1 vyznačující se tím, že redukce se provádí železem ve vodné kyselině octové za přítomnosti ethanolu.