



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 238

(11)

(B1)

{51} Int. Cl.³

C 07 D 327/08

A 61 K 31/39

{22} Přihlášeno 13 05 78

{21} PV 3092-78

{40} Zveřejněno 30 04 80

{45} Vydáno 30 06 82

{75}

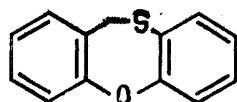
Autor vynálezu

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

{54} Způsob přípravy nového 11H-dibenz(b, f)-1,4-oxathiepinu

1

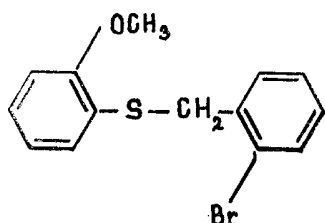
Tento vynález se týká způsobu přípravy nového 11H-dibenz(b, f)-1,4-oxathiepinu vzorce I.



(I)

Látka vzorce I je meziproductem výroby farmakodynamicky účinných tricyklických sloučenin, zvláště látek neurotropních a psychotropních, a z toho důvodu je technicky důležitá.

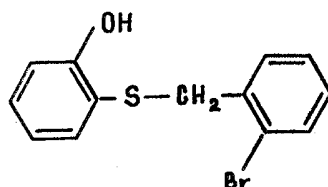
Způsob přípravy látky I, který je předmětem tohoto vynálezu, spočívá v třístupňovém postupu, který vychází z kondenzační reakce dvou známých výchozích látek, a to 2-methoxythiofenolu (F. Mauthner, Ber. Deut. Chem. Ges. **39**, 1348, **1906**) a 2-brombenzylbromidu (R. L. Letsinger a I. H. Skoog, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5176, **1955**). Reakce se uskuteční zahříváním obou komponent v ethanolickém roztoku za přítomnosti alkalického hydroxidu. Produktem je nový 2-methoxyfenyl-2'-brombenzylsulfid vzorce II.



(II)

2

V druhém stupni se látka vzorce II demethyluje na nový 2-hydroxyfenyl-2'-brombenzylsulfid vzorce III. Demethylaci lze provést různými způsoby, např. bromidem boritým v methylenchloridu. Nejvýhodnější však byla shledána demethylace kyselinou bromovodíkovou ve směsi kyseliny octové a acetanhydridu. Nový 2-hydroxyfenyl-2'-brombenzylsulfid má vzorec III.



(III)

V závěrečném stupni se látka vzorce III cykлизuje varem s uhlíkatým draselným a mědí v dimethylformamidu. Resultuje žádaná tricyklická látka I jako kapalina s t. v. 123 °C/27 Pa. Je charakterisována analysou a její identita bezpečně potvrzena pomocí ¹H-NMR spektra.

Další podrobnosti provedení způsobu přípravy látky I podle tohoto vynálezu vyplývají z dále uvedeného příkladu provedení, který je ovšem jen ilustrací možností vynálezu a není jeho účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad

K roztoku 17,2 g hydroxidu sodného v 640 ml ethanolu se přidá 60,1 g 2-methoxythiofenolu a potom se za míchání přikape během 20 minut při teplotě maximálně 56 °C 107,3 g 2-brombenzylbromidu v dusíkové atmosféře. Směs se potom vaří v dusíkové atmosféře 10 hodin pod zpětným chladičem. Ethanol se oddestiluje, zbytek se zředí 260 ml vody a produkt se izoluje extrakcí benzenem. Po vysušení extraktu síranem sodným se benzen odpaří a zbytek se destiluje za sníženého tlaku. Získá se 112 g (85 %) žádaného 2-methoxyfenyl-2'-brombenzylsulfidu (II) s t. v. 157 °C/13 Pa.

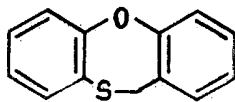
K roztoku 50 g předešlého sulfidu ve 100 ml acetanhydridu se přidá 2,0 g fosforanu sodného a přikape se 100 ml 50% kyseliny bromovodíkové. Přidá se ještě 100 ml kyseliny octové a směs se vaří v dusíkové atmosféře 4 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se směs rozloží vodou a extrahuje

benzenem. Extrakt se promyje vodou a kyselý produkt se převede protřepáním s 5% roztokem hydroxidu sodného do vodné fáze. Alkalický roztok se oddělí, okyslí 3N kyselinou chlorovodíkovou a uvolněný produkt se znovu extrahuje benzenem. Po vysušení extraktu síranem sodným se benzen odpaří. Získá se 11,5 g (25 %) surového 2-hydroxyfenyl-2'-brombenzylsulfidu, který destiluje při 153 °C/107 Pa.

K roztoku 10,0 g předešlého fenolsulfidu ve 200 ml dimethylformamidu se přidá 1,0 g čerstvě vyredukované mědi a 4,6 bezvodého uhličitanu draselného a směs se v dusíkové atmosféře vaří 6 hodin pod zpětným chladičem (160 °C). Potom se za sníženého tlaku odpaří dimethylformamid a zbytek se rozřepe mezi 150 ml vody a 150 ml benzenu. Směs se před rozdělením zfiltruje, z filtrátu se oddělí benzenová vrstva, vysuší se síranem sodným a zpracuje destilací. Získá se 4,15 g (57 %) žádaného 11H-dibenz(b, f)-1,4-oxathiepinu (I) s t. v. 123 °/27 Pa.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nového 11H-dibenz(b, f)-1,4-oxathiepinu vzorce I,



(I)

vyznačující se tím, že se 2-methoxythiofenol přivede k reakci s 2-brombenzylbromidem působením alkalického hydroxidu ve vroucím ethanolu, získaný 2-methoxyfenyl-2'-brombenzylsulfid se demethyluje a vzniklý 2-hydroxyfenyl-2'-brombenzylsulfid se cyklisuje varem s alkalickým uhličitanem a mědí v dimethylformamidu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se demethylační stupeň provede vařením s kyselinou bromovodíkovou ve směsi acetanhydridu a kyseliny octové.