

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

243589
(11) (B1)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 C 49/78

(22) Přihlášeno 24 01 85
(21) (PV 515-85)

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 11 87

[75]
Autor vynálezu

ČERVENÁ IRENA ing. CSc.; JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.;
POMYKÁČEK JOSEF; PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc., PRAHA

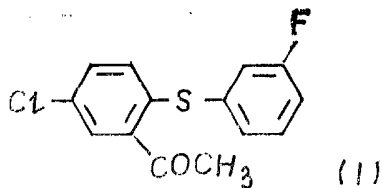
[54] Způsob přípravy nového 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu

1

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nového 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu, který je meziproduktem výroby psychotropních a neurotropních léčiv. Způsob přípravy spočívá v reakci 2,5-dichloracetofenonu s 3-fluorthiofenolem při 130 až 140 °C za přítomnosti uhličitanu draselného a mědi buď bez prostředí, nebo za použití dimethylformamidu jako ředidla reakční směsi. Hlavní část produktu se získá krystalizací surové látky z ethanolu; další část se získá z matečného louhu destilací nebo chromatografií.

2

Vynález se týká způsobu přípravy nového 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu vzorce I



Látka vzorce I je meziproduktem výroby psychotropně a neurotropně účinných léčiv a proto je technicky významná. V literatuře zatím nebyla popsána.

Způsob přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v substituční reakci 2,5-dichloracetofenonu [Rajšner M. et al., Collect. Czech. Commun. **43**, 1276, 1978] s 3-fluorthiofenolem [Rajšner M., Protiva M., Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 2021, 1967]. Ze dvou atomů chloru v molekule 2,5-dichloracetofenonu je reaktivní pouze atom chloru v o-poloze ke ketoskupině; atom chloru v m-poloze je v podstatě nereaktivní. Touto diferenciací lze dosáhnout selektivního průběhu reakce. I tak však reakce vyžaduje značně ostré podmínky. Pro nukleofilní substituční reakci je předpokladem vytvoření 3-fluorthiofenolátového aniontu, čehož se dosáhne prací za přítomnosti bezvodého uhlíčitanu draselného. Reakce probíhá až za silně zvýšené teploty, při 130 až 140 °C. Dosáhne se toho buď při práci v tavenině, tj. bez použití ředidla, nebo za použití dimethylformamidu jako ředidla. Ke zduhu reakce je dále zapotřebí přítomnost malého množství jenně práškovité mědi jako katalyzátoru. Vzhledem k citlivosti výchozího 3-fluorthiofenolu vůči vzdušnému kyslíku, zvláště za použité vysoké teploty, je výhodné pracovat v inertní atmosféře a tím zabránit nežádoucímu vzniku bis(3-fluorfenyl)disulfidu.

Žadáný produkt vzorce I je krystalická látka, avšak jeho krystalizace ze surových produktů probíhá nesnadně. Krystalizací značně usnadní očkovaní malým množstvím krystalického produktu. Očko lze získat buď destilací vzorku, kterou resultuje vysoce čistý a snadno krystalující produkt, nebo chromatografií vzorku surové látky na sloupci kysličníku hlinitého. Oba právě uvedené postupy jsou též vhodné k získání dalšího podílu čistého produktu z matečných louhů po I. produktu. Teplota varu látky vzorce I je 145 až 150 °C/33 Pa, resp. 160 až 164 °C/107 Pa; teplota tání čisté látky je 53 až 54 °C (látka krystaluje z ethanolu).

Dále uvedené příklady provedení popisují podrobnosti jednotlivých modifikací způsobu přípravy látky I podle tohoto vynálezu. Výtěžky při práci v tavenině se pohybují mezi 60 a 70 %; při práci v dimethylformamidu je výtěžek nižší (50 %). Účelem příkladů je ilustrovat některé možnosti postupu podle vynálezu, avšak není jejich úče-

lem vynález na tyto možnosti omezovat, ani všechny možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad 1

Ke směsi 32,5 g 3-fluorthiofenolu a 45 g 2,5-dichloracetofenonu se přidá 1,1 g práškovité mědi a 56 g uhlíčitanu draselného. Směs se za míchání zahřívá v lázni o teplotě 140 až 160 °C po dobu 3,5 h. Po ochlazení na 50 °C se směs extrahuje 100 ml benzenem, nerozpuštěné podíly se odsají a promyjí benzenem. Odpařením benzenového extraktu se získá 68,1 g odparku, který se rozpustí ve 300 ml horkého ethanolu. Roztok se zfiltruje s aktivním uhlím, filtrát se zahustí za sníženého tlaku na celkový objem 120 ml a ponechá se krystalovat stáním při teplotě místnosti po dobu 12 h. Získá se 38,1 g (54 %) látky vzorce I tající při 48,5 až 52 °C. Rekrystalizací z ethanolu se získá analytický produkt s t. t. 53 až 54 °C.

Příklad 2

Ke směsi 106 g 3-fluorthiofenolu, 4 g mědi a 145,6 g 2,5-dichloracetofenonu se v dusíkové atmosféře přidá 190 g čerstvě vyžehnaného uhlíčitanu draselného. Směs zežlutne a dojde k exothermní reakci, která se projeví samovolným stoupnutím teploty na 80 °C. Po 20 min směs samovolně ztuhne. Po umístění v lázni, jejíž teplota se vystupňuje na 150 až 155 °C, směs opět zřídne, takže se dá míchat: její vnitřní teplota je 128 až 135 °C. Při této teplotě se za míchání udržuje po dobu 6,5 h. Po ochlazení na 50 °C se přidá 300 ml benzenu a směs se míchá 15 min, nerozpuštěná část se potom odsaje a promyje dvakrát 75 ml benzenem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 1 l ethanolu, roztok se zfiltruje s 20 g aktivního uhlí a filtrát se znovu odpaří za sníženého tlaku; zbytek váží 216 gramů. Rozpustí se za horka ve 240 ml ethanolu, po ochlazení se naočkuje krystalkem látky I a ponechá krystalovat přes noc v chladničce.

Vykrystalovaný produkt se odsaje, promyje trochou ethanolu a vysuší ve vakuu; získá se 114,1 g látky tající při 51 až 53 °C. Matečné louhy se odpaří a zbytek se destiluje ve vakuu. Po oddělení 8,0 g předků se jímá hlavní podíl v množství 45,9 g vroucí při 160 až 162 °C/93 Pa. Destilát ihned krystaluje na látku tající při 49 až 52 °C. Celkový výtěžek je tedy 160 g (69 %).

Příklad 3

Analogickým způsobem jako v příkladu 2 se zpracuje směs 41,9 g 3-fluorthiofenolu, 57,5 g 2,5-dichloracetofenonu, 1,5 g mědi a 72 g uhlíčitanu draselného. Analogickým zpracováním se jako první produkt získá

43,3 g látky tající při 51,5 až 52,5 °C. Matečný louh se po odpaření ethanolu nanese pomocí benzenu na sloupec 480 g neutrálního kysličníka hlinitého (aktivita II).

Chromatografuje se nejdříve za eluce petroletherem. Takto se odstraní 11,9 g méně polárních a nekystalujících podílů. Potom se benzenem eluuje 8,3 g žádané látky tající při 51 až 52 °C. Celkový výtěžek: 51,6 g (61 %).

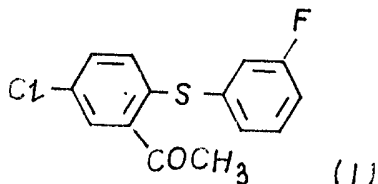
Příklad 4

Směs 180 g uhličitanu draselného, 380 ml dimethylformamidu, 51 g 3-fluorthiofenolu, 5 g mědi a 75,2 g 2,5-dichloracetofenonu se míchá v dusíkové atmosféře po dobu 5 h

v lázni vyhřáté na 140 až 150 °C. Po ochlazení na 100 °C se přidá 10 g aktivního uhlí, zfiltruje se a z filtrátu se dimethylformamid zcela oddestiluje ve vakuu. Zbytek (125 g) se nanese pomocí benzenu na sloupec 420 g silikagelu a chromatografuje se při eluci benzenem. Získá se 90,8 g homogenního olejovitého produktu, který se rozpustí v 85 mililitrech ethanolu a ponechá krystalovat. Vykřystaluje 24,3 g I. produktu tajícího při 51 až 52 °C. Matečný louh se odpaří a zbytek se destiluje ve vakuu. Získá se 30,4 g II. produktu s b. v. 160 až 164 °C/107 Pa, který po ochladnutí krystalický tuhne a taje při 52 °C. Celkem se tedy získá 54,7 g (50 %) žádané látky I.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nového 2-(3-fluorfenylthio)-5-chloracetofenonu vzorce I



vyznačující se tím, že se k reakci přivede 2,5-dichloracetofenon s 3-fluorthiofenolem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že reakce se provede při reakční teplotě 130 až 140 °C, za přítomnosti uhličitanu draselného a mědi bez použití ředidla.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provede podobně, jak je uvedeno v bodu 2, avšak za použití dimethylformamidu jako ředidla.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že reakce se provede v inertní atmosféře, s výhodou dusíkové.