

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

65770

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p, 2

Zgłoszono: 17.I.1968 (P 124 729)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 27/56

Opublikowano: 20.VI.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Janina Piechaczek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania podstawionych w pozycji 1 kwasów 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania podstawionych w pozycji 1 kwasów 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub alkenyowy. Są to związki nowe nie opisane w literaturze.

Kwasy karboksylowe szeregu indolu są związkami fizjologicznie czynnymi o działaniu przeciwpalnym, przeciwgorączkowym i przeciwbólowym. Kwasy otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być również cennymi produktami wyjściowymi do syntezy związków o wielokierunkowym działaniu fizjologicznym, np. do syntezy związków o potencjalnym działaniu na układ nerwowy, działających na układ krążenia, do syntezy analogów serotoniny, stymulatorów wzrostu roślin itd.

Stwierdzono, że związki, których sposób otrzymywania jest przedmiotem wynalazku, można otrzymać w prosty sposób oraz z wysoką wydajnością przez alkaliczną hydrolizę łatwo dostępnych 1-alkilo- lub 1-alkenylo-2-metylo-3-karboalkoksy-5-hydroksyindoli o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, a R' oznacza niższy rodnik alkilowy. Hydroliza kwaśna tych związków nie prowadzi do celu, gdyż jak stwierdzono następujące przy tym dekarboksylacja i zesmolenie produktu.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 2, w którym R i R' mają podane wyżej znaczenie, poddaje się hydrolizie za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego, w środowisku

2

rozpuszczalnika organicznego, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w atmosferze gazu obojętnego, np. azotu.

Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i sący. Przesącza zakwasza się do reakcji kwaśnej wobec wskaźnika Kongo. Wytrącony osad odsącza się, przemycza wodą i suszy. Otrzymuje się w ten sposób kwasy o wzorze ogólnym 1 z wysoką, często ilościową wydajnością i o wysokim stopniu czystości. W celu dodatkowego oczyszczenia można otrzymane związki przekrystalizować, np. z mieszanin etanolu z wodą lub acetonu z wodą.

Sposób otrzymywania związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2, w którym R i R' mają podane wyżej znaczenie, opisany jest w publikacji Wrotek J., Łukasiewicz Z., Sabiniewicz S., Roczniki Chem., 41, 1391 (1967) oraz w opisie patentowym nr 54192.

Podczas ogrzewania podstawionych w pozycji 1 kwasów 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowych o wzorze ogólnym 1 przy oznaczaniu temperatury topnienia następuje dekarboksylacja i w związku z tym temperatury topnienia tych związków zależą w znacznym stopniu od szybkości ogrzewania. Przy powolnym, standardowym ogrzewaniu produkty rozkładu zdążą nagromadzić się w znacznym stopniu i oznaczona w ten sposób temperatura topnienia jest temperaturą topnienia mieszaniny odpowiedniego kwasu oraz produktów jego rozkładu. Tak oznaczona temperatura topnie-

nia jest zazwyczaj niższa o kilka, a nawet o kilkanaście stopni od temperatury topnienia substancji poddanej szybkiemu ogrzewaniu (około 10°C/min.). W związku z tym uważamy za celowe podanie dla związków, których sposób otrzymywania jest przedmiotem wynalazku, temperatury topnienia oznaczonej podczas szybkiego ogrzewania próbki (około 10°C/min.), obok temperatury topnienia oznaczonej w sposób standardowy.

Przykład. Do roztworu 7,24 g (0,025 mola) 1-/3-metylobutylo/-2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolu w 100 ml etanolu dodano 15,6 g (0,125 mola) 45% roztworu wodorotlenku potasowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w atmosferze azotu w temperaturze wrzenia w ciągu 16 godzin, po czym oddestylowano etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 250 ml wody i przesączono. Przesącz zakwaszono 2n kwasem solnym do reakcji kwaśnej wobec wskaźnika Kongo. Wydzielony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 6,5 g kwasu 1-/3-metylobutylo/-2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksyowego. Po krystalizacji z mieszaniny aceton-woda

związek topniał z rozkładem, podczas którego następowało wydzielanie się dwutlenku węgla, w temperaturze 169°C (szybkie ogrzewanie) i 159–160°C (powolne ogrzewanie).

Postępując analogicznie otrzymano szereg nowych, nieopisanych w literaturze kwasów o wzorze ogólnym 1, w którym znaczenie podstawnika R oraz właściwości fizykochemiczne zestawiono w tabelicy.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania podstawionych w pozycji 1 kwasów 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylo- wych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub alkenylo-owy, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, a R' oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się hydrolizie za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego w środowisku rozpuszczalnika organicznego w podwyższonej temperaturze, korzystnie w atmosferze gazu obojętne- go.

Tablica

R	Temperatura topnienia °C		Analiza							
	szybkie ogrzewanie	wolne ogrzewanie	Obliczono %			Otrzymano %			Równoważnik	
			C	H	N	C	H	N	Obliczono	Otrzymano
—CH ₃	188	176—177	64,38	5,40	6,83	64,53	5,59	6,70	205,21	205,83
—C ₂ H ₅	167	160—161	65,74	5,98	6,39	65,57	5,89	6,39	219,23	217,95
—n—C ₃ H ₇	181	168—169	66,93	6,48	6,01	66,82	6,72	6,00	233,26	233,43
—n—C ₄ H ₉	179	167—168	67,99	6,93	5,66	68,17	7,17	5,79	247,28	247,54
—n—C ₅ H ₁₁	182	170—171	68,94	7,33	5,36	68,97	7,31	5,51	261,31	260,83
(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂	169	159—160	68,94	7,33	5,36	68,95	7,69	5,55	261,31	262,06
—CH ₂ —CH=CH ₂	167	161—162	67,52	5,67	6,06	67,35	5,61	6,07	231,24	230,84

