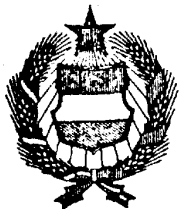


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

186036

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 209/12

A bejelentés napja: (22) 1982. II. 18. (21) 497.82

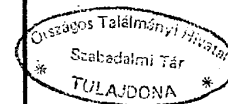
A bejelentés elsőbbsége: (33) JF

(32) 1981. II. 19.

(31) 23514/81

A közzététel napja: (41)(42) 1985. IX. 28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 14.



Feltaláló(k): (72)

Takanashi Hiroshi, kutatóvegyész, Kawagoe-shi, Kubo
Masaaki, kutatóvegyész, Sayama-shi, JP

Szabadalmaz: (73)

Kawaken Fine Chemicals CO., Ltd., Tokió, JP

(54)

Eljárás omega-indol-3-il-alkanol-származékok előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya javított eljárás az (I) általános képletű omega-indol-3-il-alkanol-származékok – a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport,

R_2 jelentése halogén- vagy hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkoxycsoport,

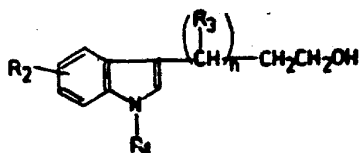
R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

n értéke 0 vagy 1 –

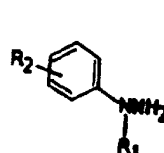
előállítására. Az eljárás abban áll, hogy valamely (II) általános képletű fenil-hidrazin-származékot – a képletben R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képletnél megadott – a (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képletű

oxacikloalkán-2-ol-származékok – a képletben R_3 és n jelentése az (I) általános képletnél megadott, míg R_4 1–6 szénatomos alkil- vagy acetilcsoportot jelent, R_5 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_6 hidrogénatomos vagy metilcsoportot jelent, k értéke 0, 1 vagy 2, l értéke 1 vagy 2 és m értéke 2, 3 vagy 4 – közül legalább eggyel reagáltatunk alkoholtartalmú oldószerben, a reagáltatást olyan mennyiségű erős sav jelenlétében végezve, amennyire szükség van ahhoz, hogy egy egy mól oxacikloalkán-2-ol-származékra vonatkoztatva legalább 1 mól fenil-hidrazin-származék az erős savval alkotott savaddícsó sója formájában legyen jelen.

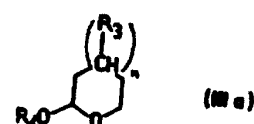
A találmány szerinti eljárással a célvegyületek egyetlen lépésben, jó hozammal állíthatók elő.



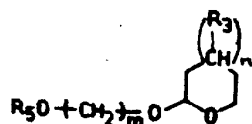
(I)



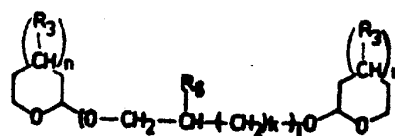
(II)



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

A találmány tárgya javított eljárás omega-indol-3-il-alkanol-származékok előállítására egy lépéses reakcióban.

Ismeretes, hogy természetes anyagokban különböző omega-indol-3-il-alkanol-származékok találhatók, és hogy ezek a vegyületek felhasználhatók különböző indol-származékok, indol-alkaloidok és gyógyszerek előállításában.

Az omega-indol-3-il-alkanol-származékok előállítására ugyanakkor sokféle módszer ismert. Ezek közül az úgynevezett Fischer-féle indol-szintézist hasznosítók a következők:

1) Egy helyettesített fenil-hidrazin-származék hidrokloridsójának és dihidrofuránnak a keverékét dioxánt tartalmazó vízben hosszabb időn át hevítik (Him. Hetrocicl. Szójegyin., 2. 1966-1967 /1972/).

2) Egy helyettesített fenil-hidrazin-származék és 2-hidroxi-tetrahidrofuran benzollal alkotott keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával forralják, a képződő vizet a reakcióelegyből azeotróp desztillálással eltávolítva. Ezután a kapott kondenzációs terméket megemelt hőmérsékleten és csökkentett nyomáson hőbontásnak vetik alá. (Him. Hetrocicl. Szójegyin., 1. 90-91 /1974/).

3) Egy helyettesített fenil-hidrazin-származék és alfa-formil-gamma-butirolakton keverékét egy hidratált alkoholban mint oldószerben hidrogén-klorid jelenlétében hosszabb időn át hevítik (Him. Heterocicl. Szójegyin., 8. 1083-1084 /1972/).

A fentiekben ismertetett módszerek azonban hátrányosak, minthogy a reakció végbemeneteléhez hosszabb időre van szükség, a reakciókörülmények bonyolultak és a kiindulási anyagok közül egyesek nehezen hozzáférhetők. Így ezek az ismert módszerek ipari szempontból nem kielégítőek.

Célul tűztük ki tehát olyan módszer kidolgozását, amellyel omega-indol-3-alkanol-származékok egyetlen reakciólépésben rövid idő alatt előállíthatók, környezeti szempontból kiindulási anyagokból kielégítő hozammal.

Felismertük, hogy ezek a célok biztosíthatók és az (I) általános képletű omega-indol-3-il-alkanol-származékok – a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport,

R_2 jelentése halogén- vagy hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkoxi-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és n értéke 0 vagy 1 –

a fentiekben felsorolt hátrányok nélkül előállíthatók, ha a találmány értelmében valamely (II) általános képletű fenil-hidrazin-származékot – a képletben R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képletnél megadott – a (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képletű oxacikloalkán-2-ol-származékok – a képletekben R_3 és n jelentése az (I) általános képletnél megadott, míg R_4 1–6 szénatomos alkil- vagy alkilcsoportot jelent, R_5 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, R_6 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, k értéke 0, 1 vagy 2, l értéke 1 vagy 2 és m értéke 2, 3 vagy 4 – közül legalább egyvel reagáltatunk alkoholtartalmú oldószerben, a reagáltatást olyan mennyiségű erős sav jelenlétében végezve, amennyire szükség van ahhoz, hogy egy mól oxacikloalkán-2-ol-származékra vo-

natkoztatva legalább 1 mól fenil-hidrazin-származék az erős savval alkotott savaddícsó sója formájában legyen jelen.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű omega-indol-3-il-alkanol-1-származékok előállítására fenil-hidrazinból vagy származékai-
ból kiindulva. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy valamely (II) általános képletű fenil-hidrazin-származékot a (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képletű oxacikloalkán-2-ol-származékok közül legalább egyvel reagáltatunk alkoholban mint oldószerben.

Az (I), (II), (IIIa), (IIIb) és (IIIc) általános képletekben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport,

R_2 jelentése halogén- vagy hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkoxi-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_4 1–6 szénatomos alkil- vagy alkilcsoportot jelent

R_5 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R_6 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, k értéke 0, 1 vagy 2, l értéke 1 vagy 2, m értéke 2, 3 vagy 4 és n értéke 0 vagy 1.

R_1 jelentésében az alkilcsoport például metil-, etil-, propil- vagy butilcsoportot jelent.

R_1 jelentésében a fenil-alkilcsoport jelentése például benzil- vagy fenetilcsoport lehet.

R_2 jelentésében az alkilcsoport például metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport lehet.

R_3 jelentésében a fenil-alkoxi-csoport például benziloxi- vagy fenetoxi-csoport lehet.

R_3 jelentésében az alkilcsoport például metil-, etil- vagy propilcsoport lehet.

R_4 jelentésében az alkilcsoport például metil-, etil-, propil-, butil-, pentil- vagy hexilcsoport lehet. R_4 jelentésében az alkilcsoport acetil- vagy propionil-csoport lehet.

R_5 jelentésében az alkilcsoport előnyösen 1–3 szénatomot tartalmaz és például metil-, etil- vagy propilcsoport lehet.

Így a találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt (II) általános képletű fenil-hidrazin-származékokra példaképpen megemlíthetjük a fenil-hidrazint, tozil-hidrazint, 4-benzil-fenil-hidrazint, benziloxi-fenil-hidrazint, klór-fenil-hidrazint és az 1-metil-fenil-hidrazint.

A (IIIa) általános képletű oxacikloalkán-2-ol-származékok közé tartoznak a 2-alkoxi- vagy aciloxi-tetrahidrofuran-, tetrahidropirán- és 4-metil-tetrahidropirán-származékok.

A (IIIb) általános képletű vegyületek közé tartoznak a 2-(alkoxi-alkilénoxi)-tetrahidrofuran-, 2-(alkoxi-alkilénoxi)-tetrahidropirán- és 2-(alkoxi-alkilénoxi)-4-metil-tetrahidropirán-származékok.

A (IIIc) általános képletű vegyületek közé tartoznak a 2,2-(alkilén-dioxi)-ditetrahidrofuran-, 2,2-(alkilén-dioxi)-ditetrahidropirán- és a 2,2-(alkilén-dioxi)-di-(4-metil-tetrahidropirán)-származékok.

Látható, hogy az oxacikloalkán-2-ol-származékokban az oxacikloalkán-gyűrű tetrahidrofuran- vagy tetrahidropirán-gyűrű. Az R_4O -képletű alkoxi-csoport például metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, pentoxi-

vagy hexoxicsoport, míg az aciloxicsoport például acetoxi- vagy propionoxi-csoport lehet.

Az $R_5O-(CH_2)_m-O$ általános képletű alkoxi-alkilén-oxicsoport például metoxi-etilénoxi-, etoxi-etilén-oxi-, propoxi-etilénoxi-, metoxi-propilénoxi-, propoxi-propilénoxi-, metoxi-butilénoxi-, etoxi-butilénoxi- vagy propoxi-butilénoxicsoport lehet.

Az $(O-CH_2-CH(R_6)-(CH_2)_k)_l-O$ általános képletű csoport etilén-dioxi-, propilén-dioxi- vagy butilén-dioxicsoportot jelenthet, ha l értéke 1.

Az $(O-CH_2-CH(R_6)-(CH_2)_k)_l-O$ általános képletű jellemezhető hidroxí-dialkilé-n-dioxicsoportokra – amelynek esetén $l = 2$ – példaképpen a hidroxí-dietilén-dioxi- vagy hidroxí-dipropilén-dioxicsoportot említhetjük.

A fenil-hidrazin-származék és az oxacikloalkán-2-il-származék közötti reagáltatást – miként említettük – olyan oldószerben hajtjuk végre, amely legalább egy alkohol típusú vegyületet tartalmaz. Az utóbbi lehet alifás monohidroxialkohol (például metanol, etanol, propanol vagy butanol), alifás dihidroxialkohol (például etilén-glikol vagy butanol), alifás dihidroxialkohol (például etilén-glikol vagy propilén-glikol), alifás éter-alkohol (például etilén-glikol-monometiléter vagy etilén-glikol-monoetiléter) vagy ezek közül legalább egynek vízzel alkotott elegye. A konkrét esetben alkalmazott oldószer típusát az előállítani kívánt omega-indol-3-il-alkanol-származék tulajdonságainak függvényében választjuk meg. Az oldószer tehát lehet egyetlen alkohol típusú vegyület, kettő vagy több ilyen típusú vegyület elegye vagy legalább egy ilyen típusú oldószer és víz elegye. A vízre vonatkoztatva az alkohol típusú vegyület súlyaránya előnyösen 1 : 10 vagy több.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati végrehajtása során egy mól oxacikloalkán-2-il-származékra vonatkoztatva a fenil-hidrazin-származékból előnyösen legalább 1 mól, különösen előnyösen 1,1–3,0 mól használunk. Ilyen esetben fontos, hogy a két vegyület reagáltatását legalább olyan mennyiségű erős sav jelenlétében végezzük, amely mennyiség biztosítja az adott erős savval alkotott savaddíciós só képződését a fenil-hidrazin-származék legalább akkora mennyisége esetén, amekkora megfelel egy mól oxacikloalkán-2-il-származékra vonatkoztatva legalább egy mól fenil-hidrazin-származéknak.

Erős savként például hidrogén-kloridot, kénsavat vagy p-touol-szulfonsavat vagy ezek keverékét, illetve olyan egyéb erős savat használhatunk, amely képes a (II) általános képletű fenil-hidrazin-származékokkal savaddíciós só képezni.

Ha egy mól oxacikloalkán-2-il-származékra vonatkoztatva több, mint egy mól fenil-hidrazin-származékot használunk, akkor előnyös, ha a savaddíciós só formájában lévő fenil-hidrazin-származéknak az ilyen sóvá át nem alakult fenil-hidrazin-származéknak vonatkoztatott molaránya 2 vagy több. Az erős savval alkotott savaddíciós sóvá át nem alakul fenil-hidrazin-származék szabad bázis formájában vagy pedig egy gyenge savval, például ecetsavval alkotott só formájában lehet.

Az erős sav jelenlétére tekintettel a reakcióelegy savas kémhatású, ami lényeges előfeltétele a fenil-hidrazin-származék és az oxacikloalkán-2-il-származék közötti reakció végbemenetelének.

Előnyös azonban, ha a reakcióelegyhez adandó

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

erős sav mennyisége nincs főlegben ahhoz a mennyiséghez képest, amely a reakcióelegyben lévő teljes fenil-hidrazin-származék mennyiségének erős savval alkotott savaddíciós sója előállításához szükséges.

Nem teljesen világos mindezekig annak az oka, hogy a fenil-hidrazin-származék és az oxacikloalkán-2-il-származék közötti reakciót miért gyorsítja, illetve segíti elő az erős sav korábban említett specifikus mennyisége. Azt azonban megállapítottuk, hogy ha a reakcióelegyben az erős sav mennyisége főlegben van ahhoz a mennyiséghez képest, amely a fenil-hidrazin-származéknak a reakcióelegyben lévő teljes mennyisége savaddíciós sóvá alakításához szükséges, akkor az oxacikloalkán-2-il-származék – amely intramolekuláris acetál típusú vegyület – bomlást szenved, és a bomlástermék polimerizálódik vagy kondenzációs polimerizálódást szenved, csökkentve ezáltal az előállítani kívánt omega-indol-3-il-alkanol-származék hozamát. Ha a reakcióelegy bázikus kémhatású, nem következik be reakció a fenil-hidrazin-származék és az oxacikloalkán-2-il-származék között. A nem kívánt mellékreakciók megelőzésével a fenil-hidrazin-származék az oxacikloalkán-2-il-származékkal csak akkor kondenzálható közvetlenül indolgyűrűt tartalmazó vegyületté, ha az erős savat olyan specifikus mennyiségben használjuk, amelyre a reakcióelegyben lévő egy mól oxacikloalkán-2-il-származékra vonatkoztatva legalább egy mól fenil-hidrazin-származék savaddíciós sóvá alakításához szükség van, és amely semmiképpen nem több, mint a fenil-hidrazin-származék teljes mennyiségének savaddíciós sóvá alakításához szükséges mennyiség.

A fenil-hidrazin-származék és az oxacikloalkán-2-il-származék közötti reagáltatást előnyösen 70 °C és 170 °C közötti hőmérsékleten a reakció teljessé válásához szükséges időn át, rendszerint legalább 30 perces, például 30 perc és néhány óra közötti reakcióidővel hajtjuk végre. Ha a reagáltatást 70 °C alatti hőmérsékleten hajtjuk végre, akkor a reakciósebesség nem megfelelő módon alacsony. A reakciósebesség maximális értékét 170 °C körül éri el, így ennél magasabb hőmérsékleten alkalmazása már nem növeli a reakciósebességet.

Ha a fenil-hidrazin-származék benzolgyűrűjéhez kapcsolódva éter típusú helyettesítőt, például metoxi- vagy benziloxicsoportot tartalmaz és megnövelt reakciósebességű, akkor előnyösen a reakcióhőmérséklet jelentősen alacsonyabb a többi fenil-hidrazin-származék esetén alkalmazottnál, azaz például 70 °C és 90 °C közötti.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati megvalósítása során eljárhatunk úgy is, hogy a fenil-hidrazin-származékot és az oxacikloalkán-2-il-származékot külön-külön feloldjuk egy adott mennyiségű, alkohol típusú oldószerben, majd az egyik így kapott oldatot csepenként hozzáadjuk a másikhoz, az elegy hőmérsékletét a kívánt értéken tartva.

Egy másik megvalósítási mód szerint a fenil-hidrazin-származékot és az oxacikloalkán-2-il-származékot egyidejűleg oldjuk fel, majd a kapott oldatot a kívánt hőmérsékletre melegítjük.

A találmány szerinti eljárással kapott termékeket, az omega-indol-3-il-alkanol-származékokat a szokásos módszerekkel különíthetjük el. Így például a reakcióelegyet vízzel és ezután egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel, például kloroformmal keverjük össze

a terméknek a szerves oldószerrel történő kivonása céljából. A kapott extraktumot a szerves oldószer eltávolítása céljából desztillálásnak vetjük alá, majd a desztillációs maradékot csökkentett nyomáson frakcionáltan desztilláljuk vagy átkristályosítjuk a tisztított céltermék elkülönítése céljából.

A találmány szerinti omega-indol-3-il-alkanol-származék típusa függ a kiindulási anyagként használt fenil-hidrazin-származéktól és oxacikloalkán-2-ol-származéktól. A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű omega-indol-3-il-alkanol-származékok közé tartozik a 2-(indol-3-il)-etanol (elterjedt triviális nevén: triptofol), továbbá (triviális neveken) a 4-metil-triptofol, 5-metil-triptofol, 6-metil-triptofol, 7-metil-triptofol, 5-klór-triptofol, 7-klór-triptofol, 5-brom-triptofol, N-metil-triptofol, N-fenil-triptofol, N-benzil-triptofol, 5-metoxi-triptofol, 5-benziloxi-triptofol, illetve a 3-(indol-3-il)-propanol és 3-(indol-3-il)-butanol.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. A példákban megadott százalékos hozamértékek a kiindulási anyagként alkalmazott oxacikloalkán-2-ol-származék mennyiségéből elméletileg számítható hozam és a konkrét hozam aránya alapján számított százalékos értékek.

1. példa

Keverés közben 2,17 g (15 millimól) fenil-hidra-

5

10

15

20

25

zin-hidroklorid 50 ml etilén-glikol-monometil-éterrel készült oldatát 123 °C-ra melegítjük, majd ezen a hőmérsékleten 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 1,02 g (10 millimól) 2-metoxi-tetrahydrofuran 20 ml etilén-glikol-monometil-éterrel készült oldatát. A reakcióelegyet az adagolás befejezését követően még 1 órán át keverjük, hőmérsékletét 122–124 °C-on tartva. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd 100 ml vízzel összekeverjük. Az egyesített extraktumot vízzel addig mossuk, míg a vizes fázis semleges lesz. A mosott extraktumból ezután a kloroformot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a visszamaradó barna olajos desztillációs maradékot csökkentett nyomáson frakcionált desztillálásnak vetjük alá. 2 mmHg nyomáson 167 °C és 173 °C közötti hőmérsékleten átdestilláló frakcióként triptofolt kapunk. 1,32 g mennyiségben, ami 82%-os hozamnak felel meg. Az így kapott triptofol olvadáspontja 56 °C.

2–8. példák

Ezekben a példákban az 1. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy erős savként, oxacikloalkán-2-ol-származékként és alkohol oldószerként az 1. táblázatban említetteket használjuk.

A képződött triptofol százalékos hozamát szintén az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

A példa sorszáma	Erős sav	Oxacikloalkán-2-ol-származék	Oldószer	Triptofol %-os hozama
2.	hidrogén-klorid	2-metoxi-tetrahydrofuran	n-hexanol	82
3.	hidrogén-klorid	2-metoxi-tetrahydrofuran	n-propanol	52
4.	hidrogén-klorid	2-propoxi-tetrahydrofuran	etilén-glikolmonometiléter	64
5.	kénsav	2-metoxi-tetrahydrofuran	etilén-glikolmonometiléter	50
6.	p-toluol-szulfonsav	2-propoxi-tetrahydrofuran	n-propanol	39
7.	hidrogén-klorid	2-acetoxi-tetrahydrofuran	etilén-glikolmonometiléter	56
8.	hidrogén-klorid	2-metoxi-tetrahydrofuran	n-propanol és víz elegye (7:3)	60

9. példa

Az 1. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy 2,89 g (20 millimól) fenil-hidrazin-hidroklorid 50 ml n-propanollal alkotott oldatát és 1,02 g (10 millimól) 2-metoxi-tetrahydrofuran 20 ml n-propanollal alkotott oldatát használjuk kiindulási anyagként. A képződött triptofol 0,5 mmHg nyomáson 160 °C és 165 °C közötti desztillátum-frakcióként különíthető el 0,84 g mennyiségben, ami 52%-os hozamnak felel meg. Olvadáspontja 57 °C.

10. példa

A 9. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy 12,5 millimól fenil-hidrazin-hidrokloridot használunk.

50

55

60

Az így kapott triptofol hozama 40%.

11. példa

8,5 g (58,5 millimól) fenil-hidrazin-hidroklorid 175 ml etilén-glikol-monometil-éterrel készült oldatához keverés közben 120 °C-on 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 5,02 g (39,2 millimól) 2-metoxi-4-metil-tetrahydropirán 25 ml etilén-glikol-monometil-éterrel készült oldatát, majd az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet keverés közben további 1 órán át forraljuk.

A reakció befejeződése után az oldószer felét desztillálással eltávolítjuk, majd a maradékot szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml vízzel elegyítjük és a kapott vizes elegyet 100–100 ml kloroformmal két-

szert extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel addig mossuk, míg a vizes fázis semleges lesz.

A mosott extraktumból ezután a kloroformot csökkentett nyomáson ledestilláljuk, majd a kapott barna színű olajos maradékot csökkentett nyomáson frakcionált desztillálásnak vetjük alá. A képződött 3-(indol-3-il)-butanol 0,5 mmHg nyomáson 182 °C és 185 °C közötti desztillálását, mennyisége 5,19 g (70%). Ez a vegyület szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú.

12. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy 2-metoxi-4-metil-tetrahidropirán helyett 4,55 g (29,2 millimól) mennyiségben 2-metoxi-tetrahidrofuránt használunk.

A képződött 3-(indol-3-il)propanolt frakcionált desztillálással különítjük el. 0,5 mmHg nyomáson 162 °C és 166 °C között 6,04 g (88%) termék desztillál át. Ez a vegyület szobahőmérsékleten folyékony

-halmazállapotú.

13–17. példák

5 A 11. példában ismertetett módon járunk el, a következő különbségekkel:

10 A 2. táblázatban feltüntetett, gyűrűben szubsztituált fenil-hidrazin-hidrokloridnak a 2. táblázatban megadott mennyisége 300 ml etilén-glikol-monometilé-
15 éterrel készült oldatához keverés közben az oldat forráspontjának hőmérsékletén 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 5,1 g (50 millimól) 2-metoxi-tetrahidrofurán 20 ml etilén-glikol-monometilé-
rel készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet keverés közben további 1 órán át forraljuk. A 2. táblázatban megnevezett terméket 0,5 mmHg nyomáson a 2. táblázatban megadott hőmérséklettartományban elkülönített desztillátum-frakcióként nyerjük. A 2. táblázatban megadjuk a százalékos hozamot és az olvadáspontot is.

2. táblázat

A példa sorszáma	A helyettesített fenil-hidrazin- -származék hidrokloridsója			Név	Forráspont	Termék	
	Mennyiség					Hozam	Olvadáspont
	R ₂	g	mmól				
13.	4-metil	11,9	75	5-metil-triptofol	154-158	84	53
14.	2-metil	11,9	75	7-metil-triptofol	155-160	51	82-83,5
15.	4-klór	13,43	75	5-klór-triptofol	172-180	58	74-76
16.	2-klór	13,43	75	7-klór-triptofol	172-177	72	34-35
17.	3-klór	13,43	75	6-klór-triptofol és 4-klór-triptofol keveréke	160-165 (1 mmHg)	85	—

18–20. példák

A példák mindegyikében a 3. táblázatban megadott N-helyettesített 1-fenil-hidrazin-hidroklorid-származéknak a 3. táblázatban megadott mennyiségű 470 ml etilén-glikol-monometilé-
40 terrel készült oldatához keverés közben 123 °C-on 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 8,16 g (80 millimól) 2-metoxi-tetrahidrofurán 30 ml etilén-glikol-monometilé-
45 terrel készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet ezután forráspontján további 1 órán át keverjük.

A reakció befejeződése után a reakcióelegyet betöményítjük eredeti térfogatának az oldószer desztillá-

lással történő eltávolítása útján, majd 100 ml vízzel elegyítjük és a kapott vizes elegyet 150–150 ml kloroformmal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel addig mossuk, míg a vizes fázis semleges lesz. A mosott extraktumból ezután a kloroformot csökkentett nyomáson ledestilláljuk, majd a desztillációs maradékot frakcionálásnak vetjük alá, a 3. táblázatban felsorolt termékeket elkülönítve desztillátum-frakcióként a 3. táblázatban megadott hőmérséklet-határok között a 3. táblázatban megadott nyomáson. A termékek hozamát ugyancsak a 3. táblázatban adjuk meg.

3. táblázat

A példa sorszáma	A helyettesített fenil-hidrazin-származék			Név	Termék		
	R ₁	Mennyiség			Forráspont Hőm. (°C)	Nyomás (mmHg)	%os hozam
		g	mmól				
18.	fenil	26,23	119	N-fenil-triptofol	187-195	0,5	67
19.	benzil	28,17	120	N-benzil-triptofol	187-196	2	58
20.	metil	19,04	120	N-metil-triptofol	145-150	1	62

21. példa

Keverés közben 76 °C-on 2,26 g (9 millimól) 4-benziloxi-fenil-hidrazin-hidroklorid 40 ml etanollal készült oldatához 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 0,61 g (6 millimól) 2-metoxi-tetrahidrofuran 20 ml etanollal készült oldatát, majd a reakcióelegyet keverés közben 76–78 °C-on tartjuk 1 órán át. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 50 ml vizet adunk, majd a kapott vizes elegyet 100–100 ml kloroformmal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot addig mossuk vízzel, míg a vizes fázis semleges lesz. A mosott extraktumból ezután csökkentett nyomáson végzett desztillálással a kloroformot eltávolítjuk, majd a visszamaradó barna színű olajos maradékot oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá. Így 0,71 g (44%) mennyiségben 93–93,5 °C olvadáspontú 5-benziloxi-triptofolt kapunk.

22. példa

Keverés közben 90 °C-on 21,6 g (0,15 mól) fenil-hidrazin-hidroklorid és 3,24 g (0,03 mól) fenil-hidrazin 90 ml víz és 90 ml n-propanol elegyével készült oldatához hozzáadjuk 2 óra leforgása alatt cseppenként 12,3 g (0,12 mól) 2-metoxi-tetrahidrofuran 20 ml víz és 20 ml n-propanol elegyével készült oldatát, majd a reakcióelegyet forráspontjának megfelelő hőmérsékleten 3 órán át keverjük.

Miután a reakció befejeződött, az oldószer eredeti térfogatának felét desztillálás útján eltávolítjuk. A visszamaradt reakcióelegyet 70–70 ml kloroformmal kétszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízzel mossuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó barna színű olajos desztillációs maradékot frakcionált desztillálásnak vetjük alá, 2 mmHg nyomáson 175 °C és 178 °C között 14,5 g (74%) 56 °C olvadáspontú triptofolt elkülönítve.

23. példa

Keverés közben 108 °C-on 24,5 g (0,17 mól) fenil-hidrazin-hidroklorid és 1,09 g (0,01 mól) fenil-hidrazin 40 ml víz és 120 ml etilénlikol elegyével készült oldatához 1,5 óra leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 2,3 g (0,12 mól) 2-metoxi-tetrahidrofuran 25 ml etilénlikollal készült oldatát, majd a reakcióelegyet keverés közben 3 órán át forraljuk. Miután a reakció teljes, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 300 ml vízzel elegyítjük. A kapott vizes elegyet 200–200 ml kloroformmal extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízzel mossuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó barna színű olajos desztillációs maradékot csökkentett nyomáson frakcionált desztillálásnak vetjük alá, 1,5–2,5 mmHg nyomáson 173–178 °C-on 11,2 g (58%) mennyiségben triptofolt elkülönítve.

Összehasonlító példa

A 22. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy 10,1 g (0,07 mól) fenil-hidrazin-hidrokloridot és 12,0 g (0,11 mól) fenil-hidrazint, vagyis 1 mól) 2-metoxi-tetrahidrofuranra vonatkoztatva 1 mólnál kisebb mennyiségben fenil-hidrazin-hidrokloridot használunk.

A képződött reakcióelegyben triptofol nem mutatható ki. Vékonnyrétegekromatográfiás elemzése szerint a reakcióelegy olyan vegyületet tartalmaz, amely feltételezhetően hidrazon-származék.

24. példa

6,51 g (45 millimól) fenil-hidrazin-hidroklorid 150 ml etilénlikol-monometiléterrel készült oldatához

5

keverés közben 123 °C-on 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 3,45 g (15 millimól) 2,2'-(butilén-dioxi)-ditetrahidrofuran 30 ml metilénlikol-monometiléterrel készült oldatát, majd a reakcióelegyet 122–124 °C-on további 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd 200 ml vízzel elegyítjük, és a kapott vizes elegyet 200–200 ml kloroformmal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel addig mossuk, míg a vizes fázis semleges lesz. A mosott extraktumot csökkentett nyomáson desztillálásnak vetjük alá az oldószer eltávolítása céljából, majd a kapott barna színű olajos desztillációs maradékot csökkentett nyomáson frakcionált desztillálásnak vetjük alá. 2 mmHg nyomáson 168 °C és 173 °C között 4,4 g (91%) 55 °C olvadáspontú triptofolt elkülöníthető el.

10

15

25. példa

6,51 g (45 millimól) fenil-hidrazin-hidroklorid 150 ml etilénlikol-monometiléterrel készült oldatához keverés közben 123 °C-on hozzáadjuk 1 óra leforgása alatt cseppenként 3,45 g (15 millimól) 2,2'-(etilén-dioxi)-ditetrahidropiran 30 ml etilénlikol-monometiléterrel készült oldatát, majd a reakcióelegyet 122–124 °C-on 2 órán át keverjük. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd 200 ml vízzel elegyítjük, és a kapott vizes elegyet 200–200 ml kloroformmal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel addig mossuk, míg a vizes fázis semleges lesz. A mosott extraktumból a kloroformot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a visszamaradó barna olajos maradékot csökkentett nyomáson frakcionált desztillálásnak vetjük alá. 1 mmHg nyomáson 181 °C és 185 °C között 4,9 g (93%) 3-(indol-3-il)-propán-1-ol különíthető el.

20

25

30

26. példa

Az 1. példában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy 2-metoxi-tetrahidrofuran helyett 1,46 g (10 millimól) 2-(metoxi-etilénoxi)-tetrahidrofuran használunk. 5 mmHg desztillációs nyomáson 192 °C és 197 °C között 6,04 g (77%) mennyiségben 56 °C olvadáspontú triptofolt különíthető el.

35

40

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű omega-indol-3-il-3-alkanol-származékok – a képletben

45

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, R_2 jelentése halogén- vagy hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxycsoport,

50

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

n értéke 0 vagy 1 –

előállítására fenil-hidrazinból vagy származékaiból, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely (II) általános képletű fenil-hidrazin-származékot – a képletben

55

R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képletnél megadott – a (IIa), (IIb) és (IIc) általános képletű oxacikloalkán-3-ol-származékok – a képletekben R_3 és n jelentése az (I) általános képletnél megadott, míg R_4 1–6 szénatomos alkil- vagy acilcsoportot jelent, R_5 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, k értéke 0, 1 vagy 2, l értéke 1 vagy 2 és m értéke 2, 3 vagy 4

60

— közül legalább eggyel reagáltatunk alkoholtartalmú oldószerben, a reagáltatást olyan mennyiségű erős sav jelenlétében végezve, amennyire szükség van ahhoz, hogy 1 mól oxacikloalkán-2-ol-származékra vonatkoztatva, legalább 1 mól fenil-hidrazin-származék az erős savval alkotott savaddíciós sója formájában legyen jelen.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_1 jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_1 jelentése fenilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_1 jelentése benzil- vagy fenetilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_2 jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_2 jelentése benziloxi- vagy fenetoxicsoprt.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (IIIa), (IIIb) vagy (IIIc) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_3 jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (IIIa) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_4 1–6 szénato-

mot tartalmazó alkilcsoportot jelent.

5 9. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (IIIa) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_4 acetyl- vagy propionilcsoportot jelent.

10 10. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént olyan (IIIb) általános képletű vegyületet használunk, amelynek képletében R_5 jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

15 11. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy erős savként hidrogén-klorid, kénsav és p-toluol-szulfonsav közül legalább egyet használunk.

20 12. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy kiindulási anyaggént oxacikloalkán-gyűrűként tetrahydrofuran- vagy tetrahidropirán-gyűrűt tartalmazó (IIIa), (IIIb) vagy (IIIc) általános képletű vegyületet használunk.

25 13. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy 1 mól (IIIa), 9iii) vagy (IIIc) általános képletű oxacikloalkán-2-ol-származékra vonatkoztatva 1,1–3,0 mól (II) általános képletű fenil-hidrazin-származékot használunk.

30 14. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az erős savval alkotott savaddíciós sóvá alakított fenil-hidrazin-származékot a szabad bázisos formában lévő fenil-hidrazin-származékra vonatkoztatott mólarányát legalább 2-re állítjuk be.

35 15. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy oldószerként alifás monohidroxialkoholok, alifás dihidroxialkoholok és alifás éter-alkoholok közül legalább egyet vagy ezek közül az oldószerek közül legalább egynek vízzel alkotott elegyét használjuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a reagáltatást 70 °C és 170 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

