



Patent dodatkowy
do patentu: _____

Zgłoszono: 17. VII. 1965 (P 121 905)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 8. III. 1968

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d

UKD

27/56

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Witold Hahn, mgr Maria Nowaczyk,
mgr Romuald Bartnik, dr Halina Zawadzka

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Łódź
(Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych indolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych indolu o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza pierścień benzo-(b)-cykloheksenowy, benzo-(b-4,5)-azacykloheksenowy lub cykloheksenowy, n oznacza liczbę 1 lub 2, takich, jak kwas beta-(1,2-benzo-3,4-dwuwodorokarbazolilo-9)-propionowy, beta-(3-acetylo-1,2-benzo-3,4-dwuwodoro-gamma - karbolinylo - 9) - propionowy i (1,2,3,4-czterowodorokarbazolilo-9)-octowy.

Nowe te związki stanowią półprodukty do wytwarzania substancji, które mogą znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym ze względu na wykazywane różnokierunkowe działanie fizjologiczne na zwierzęta.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym A i n mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się z dobrymi wydajnościami w stosunkowo prosty sposób, jeżeli alfa-cyanoetylo-fenylodhydrazynę podda się reakcji z alfa-tetranolem lub 1-acetylo-4-keto-1,2,3,4-czterowodorochinoliną albo też alfa-cyjanometylofenylodhydrazynę podda się reakcji z heksanonem w środowisku etanolu przy udziale kwasu solnego, a następnie otrzymane produkty w postaci krystalicznej o wzorach 3, 4 lub 5 podda się hydrolizie w wodnych środowiskach metanolu lub etanolu wobec wodorotlenku alkalicznego w podwyższonej temperaturze, po czym z produktów po reakcyjnych oddestylowuje alkohol, pozostałość rozpuści w wodzie i po usunięciu smolistych zanieczyszczeń utworzone sole w wodnych roztworach prze-

2

prowadzi się w wolne kwasy przez zakwaszenie tych roztworów kwasem octowym do wartości pH = 6.

W tym celu 1 mol związku o wzorze 2, w którym n oznacza 1 lub 2, i 1 mol ketonu takiego, jak alfa-tetralon, 1-acetylo-4-keto-1,2,3,4-czterowodorochinolina lub heksanon, w nadmiarze 96 procentowego etanolu miesza się i ogrzewa do temperatury wrzenia, po czym przerywa ogrzewanie i do ochłodzonej mieszaniny wolno wkrapla się 1 mol stężonego kwasu solnego przy ciągłym mieszaniu w taki sposób, aby reakcja zachodziła równomiernie przy słabym wrzeniu środowiska reakcji, a następnie masę reakcyjną ogrzewa i utrzymuje jeszcze w stanie wrzenia w ciągu 0,5—1 godziny, po czym odstawia do krystalizacji. Wydzielony krystaliczny osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu metanolu lub etanolu.

Otrzymany nitryl o wzorze 3, 4 lub 5 w środowisku nadmiaru około 75 procentowego metanolu lub etanolu i w obecności nadmiaru wodorotlenku sodu lub potasu miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu 10—15 godzin. Po tym czasie z masy po reakcyjnej oddestylowuje się alkohol, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i przemawia roztwór małą ilością eteru w celu usunięcia smolistych zanieczyszczeń. Z oczyszczonej warstwy wodnej wytrąca się utworzony kwas przez zakwaszenie jej lodowatym kwasem octowym do wartości pH = 6. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego roztworu metanolu lub etanolu.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku.

Przykład I. Do kolby, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz, termometr i chłodnicę zwrotną wprowadza się 161 g alfa-cyanoetylofenylohydrazyny, 146 g alfa-tetralonu i 500 ml 96 procentowego etanolu, a następnie mieszaninę podgrzewa do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, po czym przerywa ogrzewanie i po jej ochłodzeniu powoli wkrapla 100 ml stężonego kwasu solnego w taki sposób, aby w wyniku zachodzącej egzotermicznej reakcji masa reakcyjna łagodnie wrzała. Po zakończeniu wkraplania kwasu solnego masę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu pół godziny, po czym rozwój odstawia do krystalizacji. Następnie krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z 75 procentowego metanolu. Uzyskuje się 171 g związku o wzorze 3, to jest 9-(beta-cyanoetylo)-1,2-benzo-3,4-dwuwodorokarbazolu, o temperaturze topnienia 154—155°C.

Następnie 272,3 g związku o wzorze 3 i 400 g wodorotlenku potasu w 4 litrach 75 procentowego metanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu 12 godzin. Po tym czasie oddestylowuje się metanol, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i przemywa roztwór wodny małą ilością eteru w celu pozbycia się smolistych zanieczyszczeń. Z oczyszczonej warstwy wodnej odpędza się resztki eteru, po czym wodny roztwór zakwasza się kwasem octowym do wartości pH = 6. Wydzielony osad otrzymanego kwasu odsącza się i przekrystalizowuje z rozcieńczonego metanolu. Uzyskuje się kwas beta-(1,2-benzo-3,4-dwuwodorokarbazolilo-9)-propionowy o temperaturze topnienia 188—190°C, z wydajnością 88 procent.

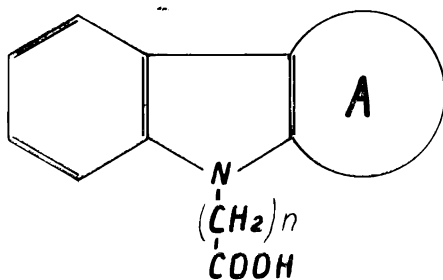
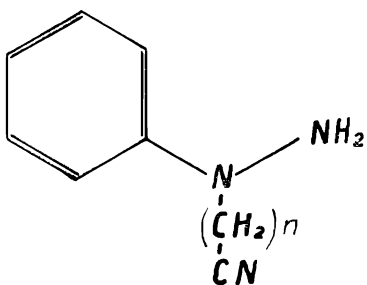
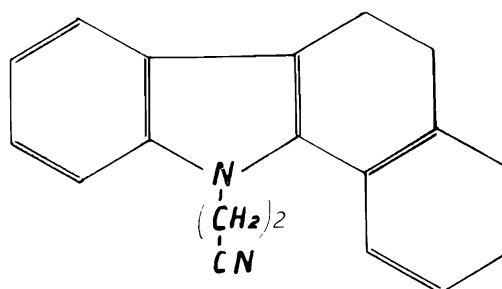
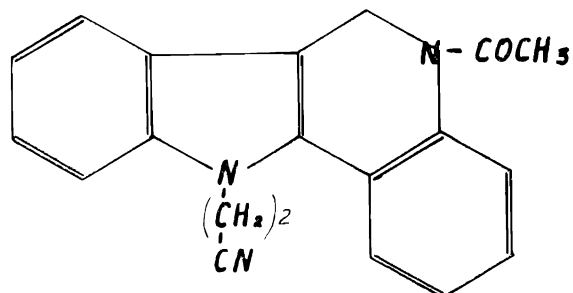
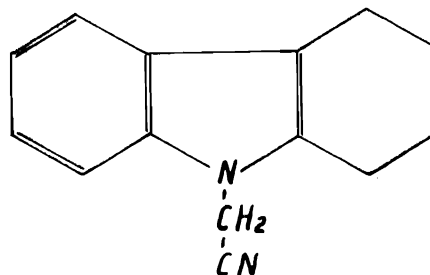
Przykład II. Postępując analogicznie, jak w przykładzie I, kondensuje się 161 g alfa-cyanoetylofenylohydrazyny z 189 g N-acetylo-4-keto-1,2,3,4-czterowodorochinoliny i uzyskuje się związek o wzorze 4, to jest 9-(beta-cyanoetylo)-3-acetylo-1,2-benzo-3,4-dwuwodoro-gamma-karbolinylo-9)-propionowy, z wydajnością 80 procent, z której po hydrolizie otrzymuje się kwas beta-(3-acetylo-1,2-benzo-3,4-dwuwodoro-gamma-karbolinylo-9)-propionowy o temperaturze topnienia 219—222°C.

Przykład III. Przeprowadzając proces w ana-

logiczny sposób, jak w przykładzie I, kondensuje się 147 g alfa-cyjanometylo-fenylohydrazyny z 98 g cykloheksanonu i uzyskuje związek o wzorze 5, to jest 9-cyjanometylo-1,2,3,4-czterowodorokarbazol, z wydajnością 60 procent. Zaś związek o wzorze 5, poddany hydrolizie, przekształca się w kwas (1,2,3,4-czterowodorokarbazolilo-9)-octowy o temperaturze topnienia 176—177°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych indolu o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza pierścień benzo-(b)-cykloheksenowy, benzo-(b-4,5)-azacykloheksenowy lub cykloheksenowy, n oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, takich jak kwas beta - (1,2-benzo - 3,4 - dwuwodorokarbazolilo-9)-propionowy, beta-(3-acetylo-1,2-benzo-3,4-dwuwodoro-gamma-karbolinylo-9)-propionowy i (1,2,3,4-czterowodorokarbazolilo-9)-octowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym n oznacza liczbę 2, kondensuje się z alicyklicznym lub azaalicyklicznym ketonem takim, jak alfa-tetralon lub 1-acetylo-4-keto-1,2,3,4-czterowodorochinolina, albo też związek o wzorze ogólnym 2, w którym n oznacza liczbę 1, kondensuje się z alicyklicznym ketonem takim, jak heksanon, w roztworze etanolowym, przy czym w trakcie reakcji dodaje się kwas solny, a reagenty stosuje się w ilościach równomolowych, a następnie otrzymany produkt kondensacji poddaje się hydrolizie w wodnym środowisku etanolu lub metanolu w obecności wodorotlenku alkalicznego i po oddestylowaniu alkoholu i rozpuszczeniu w wodzie utworzoną sól przeprowadza się w wolny kwas przez zakwaszenie roztworu kwasem octowym lodowatym do wartości pH = 6, po czym wytrącony produkt o wzorze 1, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a n oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, ewentualnie poddaje się rekrystalizacji, korzystnie z wodnego roztworu metanolu lub etanolu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji prowadzi się w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu 0,5—1 godziny, a reakcję hydrolizy prowadzi się w temperaturze wrzenia środowiska reakcji w ciągu 10—15 godzin.

**WZÓR 1****WZÓR 2****WZÓR 3****WZÓR 4****WZÓR 5**