

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Państw. SŁUŻBOWY

OPIS PATENTOWY

65813

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 17.X.1969 (P 136 377)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.VII.1972

Kl. 12p,2

MKP C07d 27/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: Paweł Nantka-Namirski, Zofia Ozdowska

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania oksymów pochodnych 3-formyloindolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania oksymów pochodnych 3-formyloindolu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkoksylową lub aralkoksylową, a R_2 oznacza niższą grupę alkoksylową. Wymienione oksymy stanowią produkty pośrednie w syntezie związków o przypuszczalnym działaniu leczniczym i są związkami nowymi z wyjątkiem oksymu 5-benzylloksy-2-karbetoksy-3-formyloindolu.

Znany sposób otrzymywania oksymu 5-benzylloksy-2-karbetoksy-3-formyloindolu polega na ogrzewaniu 5-benzylloksy-2-karbetoksy-3-formyloindolu z trzykrotnym nadmiarem chlorowodoru hydroksyloaminy w obecności pirydyny w środowisku bezwodnego etanolu w ciągu 2 godzin, po czym po krystalizacji z etanolu otrzymuje się produkt z wydajnością 83% J. Org. Chem. 24, 179 (1959). Sposób ten wymaga stosunkowo długiego czasu ogrzewania z dużym nadmiarem soli hydroksyloaminy, a ponadto użycie pirydyny utrudnia oczyszczenie produktu.

Stwierdzono, że niedogodności tych można uniknąć jeżeli reakcję oksymowania przeprowadzi się nie w etanolu, lecz w mniej polarnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak eter cykliczny.

Według wynalazku pochodną 3-formyloindolu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, poddaje się działaniu soli hydroksyloaminy w obecności soli metali alkalicz-

2

nych słabego kwasu, takiego jak kwas węglowy lub kwas octowy, lub wolnej hydroksyloaminy w środowisku eteru cyklicznego, takiego jak dioksan lub czterowodorofuran, w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym mieszaninę oziębia się, rozcieńcza się wodą, a wytrącony oksym ewentualnie oczyszcza się w znany sposób.

W tych warunkach czas reakcji wynosi zaledwie około kilku minut, a wydajność produktu krystalizowanego wynosi około 90%. Produkt surowy jest dostatecznie czysty i może być użyty bez krystalizacji do dalszej syntezy.

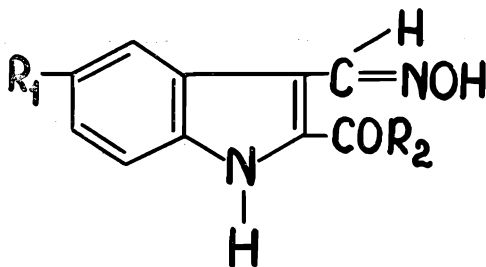
Przykład I. 0,7 g (0,01 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszczono w 2 ml wody, do otrzymanego roztworu dodano roztworu 0,82 g bezwodnego octanu sodowego w 2 ml wody oraz 2,47 g (0,01 mola) 5-metoksy-2-karbetoksy-3-formyloindolu w 40 ml dioksanu. Mieszaninę ogrzewano w ciągu 5 minut w temperaturze 85°C, po czym oziębiono do temperatury pokojowej. Po dodaniu około 150 ml wody roztwór z wytrąconym osadem oziębiono do temperatury 0°C, osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2,6 g surowego oksymu 5-metoksy-2-karbetoksy-3-formyloindolu, który po przekrystalizowaniu z toluenu i przemyciu eterem naftowym wykazywał temperaturę topnienia 220—222°C. Ogólna wydajność 90%.

Analiza dla wzoru: $C_{13}H_{14}N_2O_4$
 obliczono: C 59,6%; H 5,3%; N 10,8%
 otrzymano: C 60,0%; H 5,8%; N 10,7%

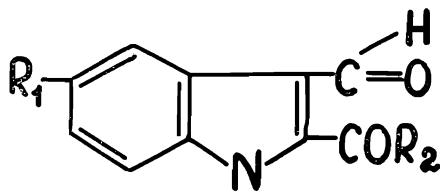
Przykład II. 0,7 g (0,01 mola) chlorowodorku hydroksyloaminy rozpuszczono w 2 ml wody, do otrzymanego roztworu dodano roztworu 0,82 g bezwodnego octanu sodowego w 2 ml wody oraz 3,2 g (0,01 mola) 5-benzylloksy-2-karbetoksy-3-formyloindolu w 40 ml dioksanu. Mieszaninę ogrzewano w ciągu 5 minut w temperaturze 100°C, po czym oziębiono do temperatury pokojowej. Po dodaniu około 150 ml wody roztwór z wytrąconym osadem oziębiono do temperatury 0°C, osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,0 g surowego oksymu 5-benzylloksy-2-karbetoksy-3-formyloindolu, który po przekrystalizowaniu z toluenu wykazywał temperaturę topnienia 219—220°C. Ogólna wydajność 90%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania oksymów pochodnych 3-formyloindolu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkoksylową lub aralkoksylową, a R_2 oznacza niższą grupę alkoksylową **znamienny tym**, że pochodne 3-formyloindolu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie poddaje się działaniu soli hydroksyloaminy w obecności soli metali alkalicznych słabego kwasu, takiego jak kwas węglowy lub kwas octowy, lub wolnej hydroksyloaminy w środowisku eteru cyklicznego, takiego jak dioksan lub czterowodorofuran, w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym mieszaninę oziębia się, rozcieńcza się wodą, a wytrącony oksym ewentualnie oczyszcza się w znany sposób.



Wzór 1



Wzór 2