



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 01.VI.1965 (P 109 339)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 15. IX. 1967

Kl. 12 o, 11

MKP C 07

UKD

d 27/56

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Stefan Sabiniewicz, Zofia Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania estrów kwasu (2-metylo-3-karboksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych estrów kwasu (2-metylo-3-karboksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe lub różne

rodniki alkilowe i aryloalkilowe, z wyjątkiem przypadku, gdy R_1 i R_2 są jednakowe i oznaczają rodniki etylowe.

Pochodne 5-hydroksyindolu, np. serotonina, 5-hydroksytryptofan, wykazują czynność fizjologiczną. Z tej grupy związków wywodzą się między innymi stymulatory wzrostu roślin i środki lecznicze. Kwas 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksyindolilo-3-octowy jest znanym środkiem przeciwzapalnym.

Jedynym znanym przedstawicielem tej grupy związków jest ester etylowy kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego czyli ester o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki etylowe. Ester ten otrzymał z bardzo małą wydajnością C. D. Nenitzescu [Bull. Soc. Chim., Romania, 11, 37 (1929)] przez kondensację p-benzochinonu z estrem etylowym kwasu N-(karboetoksymetylo)- β -aminokrotonowego czyli estru o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki etylowe.

Sposobem według wynalazku estry kwasu (2-metylo-3-karboksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane

znaczenie, otrzymuje się przez kondensację p-benzochinonu z estrami kwasu N-/karboksymetylo/- β -aminokrotonowego o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają podane znaczenie, w roztworze rozpuszczal-

2

nika organicznego w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Szczególnie korzystne okazało się stosowanie rozpuszczalnika organicznego tworzącego azotrop z wodą, zwłaszcza chlorku etylenu, przy równoczesnym usuwaniu wody reakcyjnej ze środowiska reakcji przez destylację azotropową. Dzięki temu można uzyskać produkt ze stosunkowo wysoką jak dla tego rodzaju kondensacji wydajnością, wynoszącą około 30%.

Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej wytrącony osad oddziela się i oczyszcza w znany sposób.

Przykład I. Do roztworu 8,6 g (0,08 mola) p-benzochinonu w 32 ml chlorku etylenu dodano roztwór 24,3 g (0,1 mola) estru etylowego kwasu N-(karbo-n-butyloksymetylo)- β -aminokrotonowego w 50 ml chlorku etylenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do wrzenia i oddestylowano w ciągu 1 godziny 58 ml chlorku etylenu wraz z wydzieloną podczas reakcji wodą. Pozostałość pozostawiono na 24 godziny w temperaturze 0°, odsączono wydzielone kryształy i przemyto je mieszaniną benzenu z eterem naftowym w stosunku objętościowym 1:1. Otrzymano 6,2 g estru n-butyłowego kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego, co stanowi 23,3% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji z chlorku etylenu temperatura topnienia czystego produktu wynosiła 128—129°.

Przykład II. Do roztworu 3,04 g (0,028 mola)

p-benzochinonu w 12 ml chlorku etylenu dodano roztwór 6,6 g (0,033 mola) estru etylowego kwasu N-(karbometoksymetylo)- β -aminokrotonowego w 17 ml chlorku etylenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do wrzenia i oddestylowano w ciągu 1 godziny 20 ml chlorku etylenu wraz z wydzieloną podczas reakcji wodą. Pozostałość pozostawiono na 24 godziny w temperaturze 0°, następnie dodano 100 ml eteru i po dokładnym wymieszaniu odsączono wydzielone kryształy. Po dodatkowym przemyciu eterem otrzymano 2,5 g estru metylowego kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego, co stanowi 30,8% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji z etanolu temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosiła 186–187°.

Sposobem według wynalazku otrzymano szereg innych związków, których dane analityczne zestawione są w poniższej tablicy.

wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe lub aryloalkilowe, z wyjątkiem przypadku, gdy R_1 i R_2 są jednakowe i oznaczają etyl, **znamienny tym**, że p-benzochinon kondensuje się z estrami kwasu N-(karboksymetylo)- β -aminokrotonowego o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej wymienione znaczenie, w podwyższonej temperaturze, w rozpuszczalniku organicznym, po czym wytrącony produkt kondensacji wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się rozpuszczalnik tworzący azeotrop z wodą, w szczególności chlorek etylenu i usuwa się wodę reak-

R_1	R_2	temperatura topnienia °C	Obliczono %			Otrzymano %		
			C	H	N	C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9
—CH ₃	—C ₂ H ₅	194—195	61,85	5,88	4,81	61,66	5,65	4,95
—C ₂ H ₅	—CH ₃	186—187	61,85	5,88	4,81	61,74	5,93	5,13
—C ₂ H ₅	—n—C ₃ H ₇	158—159	63,93	6,63	4,39	63,80	6,68	4,68
—C ₂ H ₅	—n—C ₄ H ₉	128—129	64,85	6,95	4,20	64,81	6,68	3,98
—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	184—185	68,65	5,76	3,81	68,59	5,67	3,59

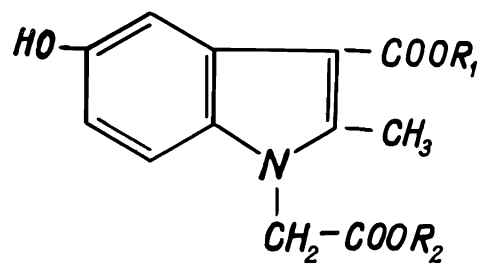
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania estrów kwasu (2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindolilo-1)-octowego o

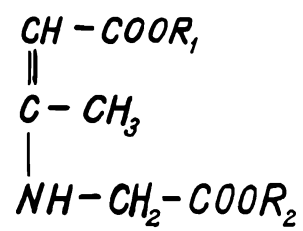
cyjną ze środowiska reakcji przez destylację azeotropową.

Dokonano jednej poprawki





Wzór 1



Wzór 2