

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59222

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 2

Zgłoszono: 09.V.1967 (P 120 452)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d 21/56

Opublikowano: 5.II.1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Jerzy Wrotek, mgr Janina Piechaczek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2-metylo-5-hydroksyindolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-metylo-5-hydroksyindolu z niższego estru alkilowego kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego:

2-Metylo-5-hydroksyindol stosowany jest jako antyutleniacz. Według opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 2.787.551 związek ten dodany w ilości 0,01—0,02% do benzyny otrzymanej z krakingu lub do tłuszczów wielokrotnie zwiększa okres indukcji. Poza tym 2-metylo-5-hydroksyindol jest cennym produktem pośrednim szeroko stosowanym w syntezie organicznej. Służy on między innymi do otrzymywania podstawionych w pozycji 3 pochodnych indolu, z których wiele wykazuje działanie fizjologiczne i posiada zastosowanie jako środki lecznicze o działaniu przeciwzapalnym, psychotropowym, analogi serotoniny, stymulatory wzrostu roślin i inne.

Znany jest sposób otrzymywania 2-metylo-5-hydroksyindolu przez ogrzewanie estru etylowego kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego z alkaliem. Reakcję przeprowadza się w atmosferze azotu lub w obecności substancji redukcyjnych, w czasie stosunkowo długim, gdyż wynoszącym od 75 minut do kilku godzin. Mieszanina poreakcyjna zawiera również kwas 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowy, który utrudnia wyodrębnienie 2-metylo-5-hydroksyindolu.

Stwierdzono, że 2-metylo-5-hydroksyindol można otrzymać z dobrą wydajnością podczas krótkotrwałego ogrzewania niższych estrów alkilowych kwa-

2

su 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego w roztworze kwasu octowego i w obecności kwasu siarkowego. W tym przypadku nie ma potrzeby stosowania substancji zapobiegających utlenieniu, ani też prowadzenia reakcji w atmosferze azotu, a wyodrębnienie jest łatwiejsze ze względu na brak kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego w produktach reakcji.

Według wynalazku niższy ester alkilowy kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego rozpuszcza się w kwasie octowym, do otrzymanego roztworu dodaje się stężonego kwasu siarkowego, korzystnie w stosunku mol kwasu na mol estru, po czym mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia.

Czas ogrzewania nie powinien przekraczać 30 minut, ze względu na możliwość zesmolenia produktów reakcji; zazwyczaj wystarcza ogrzewanie w ciągu kilkunastu minut.

Następnie mieszaninę poreakcyjną oziębia się, rozcieńcza wodą i zobojętnia, na przykład za pomocą węglanu lub kwaśnego węglanu metalu alkalicznego, a wytrącony 2-metylo-5-hydroksyindol wyodrębnia się i oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny chloroformu z eterem naftowym lub w znany sposób.

Przykład I. Do roztworu 11 g estru etylowego kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego w 25 ml lodowatego kwasu octowego dodano 5,5 g stężonego kwasu siarkowego. Miesza-

nę reakcyjną ogrzano do wrzenia i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 15 minut, po czym ochłodzono, dodano 150 ml wody i zobojętniono węglanem sodowym. Wytrącony produkt reakcji odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 5,5 g surowego 2-metylo-5-hydroksyindolu. Po krystalizacji z mieszaniny chloroformu z eterem naftowym związek wykazywał temperaturę topnienia 134°.

Przykład II. A. Ester n-propylowy kwasu β -aminokrotonowego. Acetylooctan n-propylu wyszczyniono gazowym amoniakiem. Następnie mieszaninę reakcyjną poddano destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany nowy związek ester n-propylowy kwasu β -aminokrotonowego w stanie czystym wykazuje temperaturę wrzenia 88,5°/4 mm Hg i n_D^{22} 1,4922.

Analiza:

Dla wzoru $C_7H_{13}NO_2$ (143,19) —

Obliczono: 58,72% C, 9,15% H, 9,78% N;

otrzymano: 58,96% C, 9,13% H 9,62% N.

B. Ester n-propylowy kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego. Do roztworu 21,6 g (0,2 mola) p-benzochinonu w 200 ml chlorku etylenu dodano 28,6 g (0,2 mola) estru n-propylowego kwasu β -aminokrotonowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do wrzenia i oddestylowano w ciągu około 30 minut 140 ml rozpuszczalnika wraz z wodą wydzieloną podczas kondensacji. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, wydzielone kryształy odsączono, przemyto eterem dwuetylowym i wysuszono. Otrzymano 16 g surowego estru n-propylowego kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego stanowiącego nowy związek, który po krystalizacji z mieszaniny etanol-woda (1:1) wykazywał temperaturę topnienia 192,5—193°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{13}H_{15}NO_3$ (233,26) —

Obliczono: 66,93% C, 6,48% H, 6,01% N;

otrzymano: 66,99% C, 6,71% H, 6,20% N.

C. 2-Metylo-5-hydroksyindol. Do roztworu 4,7 g n-propylowego kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego w 10 ml lodowatego kwasu octowego dodano 2 g stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do wrzenia i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 15 minut, po czym ochłodzono, dodano 50 ml wody i zobojętniono węglanem sodowym. Wytrącony produkt reakcji odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2,3 g surowego 2-metylo-5-hydroksyindolu o temperaturze topnienia 128—131°C. Po krystalizacji z mieszaniny chloroformu z eterem naftowym związek wykazywał temperaturę topnienia 134°C.

2-Metylo-5-hydroksyindol można również przekrystalizować z wody.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-metylo-5-hydroksyindolu z estru kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego, **znamienny tym**, że niższy ester alkilowy kwasu 2-metylo-5-hydroksyindolilo-3-karboksylowego rozpuszcza się w kwasie octowym, dodaje stężonego kwasu siarkowego, korzystnie w stosunku mol kwasu na mol estru, po czym mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia, ochładza, rozcieńcza wodą i zobojętnia, a wytrącony 2-metylo-5-hydroksyindol wyodrębnia się i oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny chloroformu z eterem naftowym lub w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że mieszaninę ogrzewa się w czasie nie dłuższym niż 30 minut.