

**POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA**



**URZĄD  
PATENTOWY  
PRL**

# OPIS PATENTOWY

**65815**

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 17.X.1969 (P 136 378)

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 3-formyloindoli

1

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

Znany sposób wytwarzania 5-benzylloksy-2-karbetoksy-3-formyloindolu polega na działaniu tlenochloru fosforu na 5-benzylloksy-2-karbetoksyindol w roztworze dwumetyloformamidu, który służy zarazem jako reagent i jako rozpuszczalnik, przy czym otrzymuje się produkt surowy o temperaturze topnienia 240—242°C z wydajnością 96% [J. Org. Chem. 24, 179 (1959)]. Sposób wymaga użycia bezwodnego dwumetyloformamidu, co jest kłopotliwe z uwagi na znaczną higroskopijność tego związku.

Stwierdzono, że 3-formyloindole o wzorze 1 można otrzymać z większą czystością i z większą wydajnością, jeżeli zamiast dwumetyloformamidu zastosuje się formylomorfolinę, związek nie stosowany dotąd w reakcji wprowadzania grupy formylowej.

Według wynalazku indol o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają podane wyżej znaczenie, poddaje się działaniu tlenochloru fosforu w obecności formylomorfoliny w roztworze eteru cyklicznego, takiego jak dioksan lub czterowodorofuran

2

w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym produkt wyodrębnia się w znany sposób, na przykład przez wylanie mieszaniny do wodnego roztworu octanu sodowego.

Otrzymuje się 3-formyloindol z wydajnością bliską 100% o wysokiej czystości, który w stanie surowym może być użyty do dalszej syntezy.

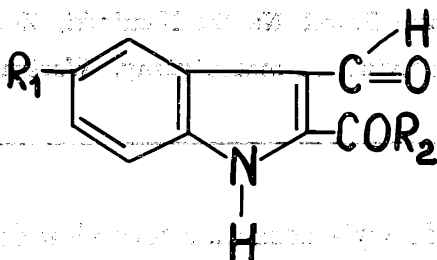
Przykład I. Do 10 ml formylomorfoliny oziębionej do temperatury 0°C dodano powoli przy mieszaniu 3 ml tlenochloru fosforu w ciągu 10 minut. Roztwór mieszano w ciągu dalszych 30 minut, po czym dodano w jednym rzucie roztwór 2,95 g (0,01 mola) 5-benzylloksy-2-karbetoksyindolu w 40 ml suchego dioksanu i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie wylano mieszaninę do roztworu 9 g bezwodnego octanu sodowego w 50 ml wody, do którego dodano 50 g lodu. Po dokładnym wymieszaniu i stopieniu się lodu osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,2 g surowego 5-benzylloksy-3-formylo-2-karbetoksyindolu o temperaturze topnienia 243—245°C, co odpowiada wydajności 99%.

Przykład II. Do 10 ml formylomorfoliny oziębionej do temperatury 0°C dodano powoli przy mieszaniu 3 ml tlenochloru fosforu w ciągu 10 minut. Roztwór mieszano w ciągu dalszych 20 minut, po czym dodano w jednym rzucie roztwór 2,18 g (0,01 mola) 5-metoksy-2-karbetoksyindolu w

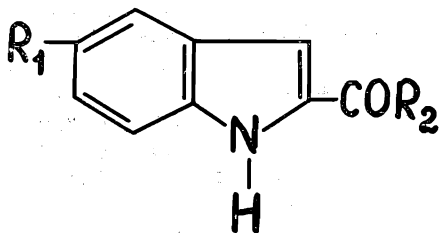
40 ml suchego dioksanu i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie wylano mieszaninę do roztworu 9 g bezwodnego octanu sodowego w 50 ml wody, do którego dodano 50 g lodu. Po dokładnym wymieszaniu i stopieniu się lodu osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2,45 g surowego 5-metoksy-3-formylo-2-karbetoksyindolu o temperaturze topnienia 240—242°C, co odpowiada wydajności 99%. Po krystalizacji z toluenu i przemyciu eterem naftowym związek ten wykazywał temperaturę topnienia 242—244°C.

Analiza dla wzoru  $C_{13}H_{13}NOH$   
obliczono: C 63,1%; H 5,2%; N 5,7%  
otrzymano: C 63,3%; H 5,3%; N 5,7%

Sposób wytwarzania 3-formyloindoli o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  oznacza niższą grupę alkoksylową lub aralkoksylową, a  $R_2$  oznacza niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że indol o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają podane wyżej znaczenie, poddaje się działaniu tlenochlorku fosforu w obecności formylomorfoliny w roztworze eteru cyklicznego, takiego jak dioksan lub czterowodorofuran, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym produkt wyodrębnia się w znany sposób.



Wzór 1



Wzór 2