



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.VI.1967 (P 121 225)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 31.III.1971

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d, 27/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Janina Piechaczek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasów 2-metylo-5-alkoksy-3-indolilo- octowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów 2-metylo-5-alkoksy-3-indoliloctowych, w których grupa alkoksylowa zawiera 1—5 atomów węgla. Kwasy te mogą być stosowane jako produkty pośrednie w syntezie środków leczniczych.

Związki będące przedmiotem wynalazku nie są znane z wyjątkiem kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego.

Znany jest sposób otrzymywania kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego polegający na zmydleniu jego estrów (E. Shaw, J. Am. Chem. Soc., 77, 4319 [1955]). Wyjściowe estry tego kwasu otrzymuje się metodą Fischera przez cyklizację 4-metoksyfenylohydrazonów estrów kwasu lewulinowego. Estry te są trudno dostępne, gdyż sposób ich otrzymywania wymaga wieloetapowej syntezy.

Stwierdzono, że kwasy 2-metylo-5-alkoksy-3-indoliloctowe można wytworzyć w prostszy sposób i z wysoką wydajnością bliską wydajności teoretycznej wykorzystując do ich syntezy łatwo dostępne 2-metylo-5-alkoksyindole, które można otrzymać np. według sposobu podanego w opisie patentowym nr 60638 wychodząc z 2-metylo-5-hydroksyindolu, stanowiącego dzięki temu surowiec wyjściowy dla otrzymywania każdego z kwasów 2-metylo-5-alkoksy-3-indoliloctowych, lub według sposobu podanego w opisie patentowym nr 56413 wychodząc z estrów kwasu 2-metylo-5-alkoksyindolilo-3-karboksylowego.

2

Według wynalazku zasadę Mannicha, uzyskaną w znany sposób z 2-metylo-5-alkoksyindolu, aldehydu mrówkowego i aminy drugorzędowej, ewentualnie sól tej zasady z kwasem względnie sól czwartorzędową tej zasady zawiesza się lub rozpuszcza w wodzie oraz/lub w rozpuszczalniku organicznym, dodaje cyjanku nieorganicznego, zwłaszcza cyjanku metalu alkalicznego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną, korzystnie od kilku do kilkudziesięciu godzin w temperaturze wrzenia. Następnie mieszaninę ochładza się, ewentualnie oddziela rozpuszczalnik organiczny i pozostałość rozpuszcza w wodzie, oddziela się części nierozpuszczalne, a roztwór wodny zakwasza mocnym kwasem mineralnym. Wytrącony osad kwasu 2-metylo-5-alkoksyindolilo-3-octowego oddziela się, przemylwa i suszy, ewentualnie krystalizuje z wody lub oczyszcza w znany sposób.

Przykład I. Do roztworu 0,9 g cyjanku sodowego w 30 ml wody dodano 1 g 2-metylo-3-dwumetyloaminometylo-5-metoksyindolu, otrzymanego w znany sposób z 2-metylo-5-metoksyindolu, aldehydu mrówkowego i dwumetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do wrzenia i utrzymywano w tej temperaturze pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 godzin. Następnie mieszaninę ochłodzono, odsączono części nierozpuszczalne i przesącz zakwaszono 2n kwasem solnym. Wydzielony produkt reakcji odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 0,9 g kwasu 2-metylo-5-meto-

ksy-3-indolilooctowego o wysokim stopniu czystości i temperaturze topnienia 158—160°C. W celu dodatkowego oczyszczenia produkt przekrystalizowano z wody.

Przykład II. 2-metylo-5-etoksyindol, otrzymany metodą podaną w opisie patentowym nr 56413, przeprowadzono w znany sposób działaniem dwumetyloaminy i formaliny w odpowiednią zasadę Mannicha. Otrzymany po krystalizacji surowego produktu z mieszaniny acetonu z n-heksanem 2-metylo-3-dwumetyloaminometylo-5-etoksyindol wykazywał temperaturę topnienia 140—142°C (produkt świeżo krystalizowany). Surowy 2-metylo-3-dwumetyloaminometylo-5-etoksyindol oczyszczony przez krystalizację z mieszaniny acetonu z wodą wykazywał tę samą temperaturę topnienia.

Analiza dla wzoru $C_{14}H_{20}N_2O$ (232,33)

Obliczono: 72,38% C, 8,68% H, 12,06% N;

otrzymano: 71,91% C, 8,95% H, 12,08% N.

Przerabiając dalej 2-metylo-3-dwumetyloaminometylo-5-etoksyindol w sposób podany w przykładzie I otrzymano kwas 2-metylo-5-etoksy-3-

-indolilooctowy, który po krystalizacji z wody wykazywał temperaturę topnienia 142,5—143,5°C.

Analiza dla wzoru $C_{13}H_{15}NO_3$ (233,27)

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

otrzymano: 66,69% C, 6,42% H, 5,93% N.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasów 2-metylo-5-alkoksy-3-indolilooctowych, **znamienny tym**, że zasadę Mannicha, otrzymaną w znany sposób z 2-metylo-5-alkoksyindolu, aldehydu mrówkowego i aminy drugorzędowej, ewentualnie sól tej zasady z kwasem względnie sól czwartorzędową tej zasady, zawiesza się lub rozpuszcza w wodzie oraz/lub w rozpuszczalniku organicznym, dodaje cyjanku nieorganicznego, zwłaszcza cyjanku metalu alkalicznego i ogrzewa mieszaninę, po czym ochładza się ją, ewentualnie oddziela rozpuszczalnik organiczny, a pozostałość rozpuszcza w wodzie, roztwór wodny produktu reakcji po oddzieleniu części nierozpuszczalnych zakwasza się mocnym kwasem mineralnym, a wydzielony produkt wyodrębnia się i oczyszcza przez krystalizację z wody lub w inny znany sposób.