

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48229

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 05. IV. 1960 (P 96 947)

Pierwszeństwo: 21. VIII. 1959 dla zas. rz.
1 i 2
24. II. 1960 dla zastrz. 3
Szwajcaria

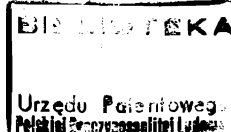
Opublikowane: 10. VI. 1964

Kl. I2 p 2

MKP C 07 d 28/56

UKD

Właściciel patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazyleja (Szwajcaria)



Sposób wytwarzania nowych zasadowych pochodnych indolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych zasadowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub grupę aralkilową, R_2 — wodór, grupę alkilową lub aralkilową, R_3 i R_4 oznaczać mogą takie same lub różne podstawniki, przy czym każdy z nich oznaczać może atom wodoru lub niższą grupę alkilową, polegającego na tym, że stosuje się jako substancję wyjściową acetonitryl indolilu-3 o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, a R_1 , oznacza grupę aralkilową, zwłaszcza benzyłową, nityl redukuje za pomocą kompleksowych wodoroków litowców albo bezpośrednio, przy czym uzyskuje się związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 oznaczają po jednym atomie wodoru, albo też po przeprowadzeniu w amid kwasowy o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, który wytwarza się przez alkaliczne zmydlenie, przeprowadzenie kwasu karboksylowego w haloidek kwasowy albo azydek kwasowy i jego reakcję ze związkiem azotowym o wzorze 5 i w tak uzyskanym produkcie reakcji o wzorze 3 ewentualnie uwalnia się funkcyjną grupę wodorotlenową od grupy aralkilowej lub od grupy benzyłowej przez kwaśną hydrolizę lub za pomocą katalitycznie wzbudzonego wodoru lub też za pomocą metalicznych litowców w środowisku amoniaku i (lub) wytworzony związek przeprowadza się w sól za pomocą nieorganicznego lub

2

organicznego kwasu.

W celu wytworzenia podstawionych w położeniu 1 grupą alkilową lub aralkilową związków o wzorze 1 (R_2 oznacza grupę alkilową lub aralkilową) stosuje się zazwyczaj jako substancję wyjściową związki, które zawierają pożądane podstawniki, a więc odpowiednio podstawione w położeniu 1 pochodne 4-aralkoksyindolu. Podstawnik R_2 można jednak również wprowadzić dopiero później do cząsteczki na przykład do związku o wzorze 3, w którym R_2 oznacza wodór. Przy wyborze jednej lub drugiej metody kierować się należy stojącymi do dyspozycji substancjami wyjściowymi lub też względami preparatywnymi.

a) Praktycznie przeprowadza się sposób według wynalazku stosując jako substancję wyjściową acetonitryl indolilu-3 o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę aralkilową, a zwłaszcza grupę benzyłową, a R_2 — wodór, niższą grupę alkilową lub aralkilową. Można na przykład nityl zmydlić przez traktowanie alkaliem i uzyskać w ten sposób odpowiedni kwas karboksylowy, a ten ostatni przeprowadzić w chlorek kwasowy za pomocą chlorku tionylu lub pięciochloru fosforu. Kwas karboksylowy można zestryfikować również dwuazoalkanem, poddać go reakcji z bezwodną hydrazyną ogrzewając do wrzenia, w celu otrzymania hydrazynu kwasowego, a związek ten za pomocą kwasu azotowego prze-

prorowadzić w azydek kwasowy. Chlorek kwasowy lub azydek kwasowy celowo nie wyodrębnia się, lecz traktuje bezpośrednio amoniakiem lub pierwszorzędową albo drugorzędową aminą alkilową, na przykład w środowisku eterowym. Nie podstawiony amid kwasowy o wzorze 4, w którym R_3 i R_4 oznaczają wodór, można również wytworzyć z nityrylu o wzorze 2, za pomocą łagodnego zmydlenia alkalicznego. Wytworzony amid kwasowy o wzorze 4 redukuje się w środowisku eteru, czterohydrofuranu lub dioksanu zwłaszcza za pomocą wodoru litowoglinowego przy temperaturze 35°C – 60°C. Optymalny czas reakcji wynosi 2–5 godzin. Stosując dłuższe czasy reakcji lub wyższe temperatury odszczepia się stosowaną korzystnie jako grupę ochronną grupę benzylową. Na żądanie można grupę ochronną funkcyjnej grupy wodorotlenowej R_1 , odszczepić od pochodnej indolu o wzorze 3 za pomocą jednej z wyżej podanych metod.

Acetonitryl 4-benzyloksyindolilu-(3) jest związkiem znanym (A. Stoll i współpracownicy, Helv. Chim. Acta 38, 1452 (1955), natomiast podstawione w położeniu 1 pochodne tego związku są związkami nowymi. Wytwarzanie ich odbywa się analogicznie do metod opisanych w wyżej podanej literaturze, stosując jako substancję wyjściową odpowiednio podstawioną w położeniu 1 pochodną 4-benzyloksyindolu. Związek ten poddaje się reakcji Mannich'a z formaldehydem i drugorzędową aminą uzyskując związek 1,4-dwupodstawiony o charakterze graminy i traktuje go haloidkiem alkilowym, a wytworzony związek czwartorzędowy zadaje się cyjankiem litowców. Według wynalazku wytworzyć można jednak również wymienione nowe połączenia o wzorze 2, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową, jeżeli pożądaną podstawnik R_2 wprowadza się do acetonitrylu 4-benzyloksyindolilu w następujący sposób:

Nitryl w ciekłym amoniaku traktuje się jodkiem alkilowym lub aralkilowym w obecności amidku litowców, albo też w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie w obecności dwumetyloformamidu traktuje się ten związek haloidkiem alkilowym lub aralkilowym w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza w temperaturze 50–100°C i w obecności akceptora protonowego, korzystnie wodoru sodowego,

b) Jeżeli z nityrylu o ogólnym wzorze 2 chce się otrzymać związki o ogólnym wzorze 1, w którym łańcuch boczny zawiera wolną grupę aminową (R_3 i R_4 oznaczają wodór) można nityryl ten zmydląć do kwasu karboksylowego w sposób podany w punkcie a). Kwas ten przeprowadza się w amid kwasowy za pomocą amoniaku poprzez chlorek kwasowy lub azydek kwasowy. Można również nityryl zmydląć bezpośrednio do amidu kwasowego, a amid ten zredukować. W tym przypadku sposób według wynalazku umożliwi stosowanie krótszej i łatwiejszej drogi. W tym celu redukuje się nityryl o wzorze 2 bezpośrednio do związków o wzorze 3, z których ewentualnie odszczepia się grupę R_1 , chroniącą funkcyjną grupę hydroksylową. Redukcję tę można na przykład przeprowa-

dzać za pomocą wodoru litowoglinowego, lub korzystnie środowiska przez wytrząsanie z wodorem w obecności niklu Raney'a w środowisku metanolowego amoniaku.

5 Nowe opisane w niżej podanych przykładach zasadowe pochodne indolu są w temperaturze pokojowej stałymi krystalicznymi związkami. W organicznych rozpuszczalnikach rozpuszczają się one średnio lub łatwo, w wodzie natomiast trudno. Z 10 nieorganicznymi lub organicznymi kwasami tworzą trwałe, krystaliczne w temperaturze pokojowej, sole rozpuszczające się na ogół łatwo w wodzie. Z odczynnikami Keller'a [chlorek żelazowy 15 (3) zawierającym kwas octowy lodowaty i stężony kwas siarkowy] dają dodatnią reakcję barwną, Reakcja barwna Urk'a (p-dwumetyloaminobenzaldehyd i rozcieńczony kwas siarkowy) jest na ogół pozytywna.

Nowe zasadowe pochodne indolu odznaczają się 20 interesującymi właściwościami farmakodynamicznymi u zwierząt. Powodują one w szczególności stymulację centralnego sympatycznego układu nerwowego, która przejawia się w rozszerzeniu 25 żrenicy, wzroście ciśnienia krwi, wzroście temperatury ciała i wzroście poziomu cukru we krwi jak również w hamowaniu czynności jelit. Dalej wykazują one wyraźne właściwości antagonistyczne wobec serotoniny i przenoszą odruchy rdzeniowe. Równocześnie substancje te działają w małym 30 stopniu uspokajająco i obniżają pobudliwość. Ponadto mogą one obniżać uspokajające i pobudzające kurczliwość działanie rezerpiny.

Wskutek ich centralnego oddziaływania na 35 wegetatywny układ nerwowy i ich zdolność obniżania pobudliwości, jak również właściwości antagonistyczne wobec rezerpiny mogą być one stosowane do leczenia wszelkiego rodzaju schorzeń psychicznych, jak przede wszystkim nerwic 40 wywołanych przymusem, jak również stanów depresyjnych, zmiany nastrojów i napadów lękowych na podłożu nerwicowym i psychozowym. Związki te wykazują bardzo małą toksyczność. Są praktycznie biorąc ilościowo resorbowane przez 45 organizm i mogą być zatem stosowane przede wszystkim doustnie jak również dobrze mogą być podawane podskórnym, domięśniowo lub dożylnie. Mogą być stosowane w terapii, lecz również przedstawiają wartościowe produkty pośrednie do otrzymywania leków.

50 W następujących przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając zakresu wynalazku, podane są wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia są niekorygowane.

55 Przykład I. 3-(2'-metyloaminoetylo)-4-benzyloksyindol.

5,8 g 4-benzyloksyindolilu-(3)-acetonitrylu ogrzewa się do wrzenia z 12 g ługu potasowego w 36 ml etanolu i 28 ml wody pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Następnie dodaje się 15 ml 60 lodowatego kwasu octowego i odsącza wytrącony kwas 4-benzyloksyindolilu-(3)-octowy. Przekryształizowanie z wodnego roztworu metanolu daje 65 słupki i płytki o temperaturze topnienia 186–189°.

1,76 g kwasu 4-benzylloksyindolilo-(3)-octowego miesza się chłodząc z 1,48 g pięcioclororku fosforu w 50 ml eteru, aż całkowicie przejdzie do roztworu, następnie wkrapla się mieszaninę 5 ml metyloaminy i 10 ml eteru i wytrząsa się z wodą i chloroformem. Pozostały po odparowaniu chloroformu jednometylowy amid kwasu 4-benzylloksyindolilo-(3)-octowego krystalizuje z benzenu w sześciokątnych płytkach, o temperaturze topnienia 150–153°.

Do roztworu 1,55 g jednometyloamidu kwasu 4-benzylloksyindolilo-(3)-octowego w 40 ml czterohydrofuranu wkrapla się 1,35 g wodoru litoglinowego w 40 ml czterohydrofuranu, miesza 17 godzin w temperaturze łaźni 42°, dodaje metanolu i nasyconego roztworu siarczanu sodowego, sączy i przesącz wytrząsa z eterem i roztworem kwasu winowego. Uwolniony w zwykły sposób z roztworu kwasu winowego i wydzielony zasadowy produkt redukcji 3-(2'-metyloaminoetylo)-4-benzylloksyindolu, krystalizuje z eteru w maszynych, czworokątnych płytkach, o temperaturze topnienia 105–106°.

Barwna reakcja Kellera: oliwkowobrunatna

Barwna reakcja van Urka: niebieska.

Przykład II. 3-(2'-metyloaminoetylo)-4-hydroksyindol-3-(2'-metyloaminoetylo)-4-benzylloksyindol otrzymuje się w sposób opisany w wyżej podanym przykładzie; maszynne czworokątne płytki, o temperaturze topnienia 105–106° po krystalizacji z eteru.

Roztwór 3-(2'-metyloaminoetylo)-4-benzylloksyindolu w 10 ml metanolu wytrząsa się z wodorem i 150 mg katalizatora palladowego na nośniku z tlenku glinowego aż do ustania pochłaniania wodoru, sączy, odparowuje przesącz do suchości i przeprowadza niekrystalizujący 3-(2'-metyloaminoetylo)-4-hydroksyindol w obojętny szczawian: temperatura topnienia 150–152°.

Barwna reakcja Kellera: oliwkowozielona, szara. Barwna reakcja van Urka: niebieska

Szczawian 3-(2'-metyloaminoetylo)-4-hydroksyindolu wykazuje temperaturę topnienia 150–152°.

Przykład III. 3-(2'-etyloaminoetylo)-4-benzylloksyindol.

Jak opisano w przykładzie I, 4-benzylloksyindolilo-(3)-acetonitryl zmydla się do kwasu 4-benzylloksyindolilo-(3)-octowego i ten przy zastosowaniu monoetyloaminy zamiast monoetyloaminy przeprowadza się w jednoetyloamid kwasu 4-benzylloksyindolilo-(3)-octowego. Z benzenu krystalizują słupki o temperaturze topnienia 155–156°.

Jednoetyloamid kwasu 4-benzylloksyindolilo-(3)-octowego redukuje się teraz według przykładu I za pomocą wodoru litowoglinowego do 3-(2'-etyloaminoetylo)-4-benzylloksyindolu. Krystalizuje z eteru, igły o temperaturze topnienia 97–100°.

Barwna reakcja Kellera: oliwkowobrunatna

Barwna reakcja van Urka: niebieska

Przykład IV. 3-(2'-etyloaminoetylo)-4-hydroksyindol.

3-(2'-etyloaminoetylo)-4-benzylloksyindol, otrzymany w sposób podany w powyższym przykładzie krystalizuje z eteru w postaci igieł o temperaturze topnienia 97–100°.

Produkt ten poddaje się odbenzylowaniu jak opisano w przykładzie II. Zasady nie można krystalizować. Obojętny szczawian: małe słupki i płytki krystalizujące z mieszaniny metanol/acet-

5 ton. Temperatura topnienia 218–222°

Barwna reakcja Kellera: oliwkowozielona, potem szara

Barwna reakcja van Urka: niebieska

Szczawian 3-(2'-etyloaminoetylo)-4-hydroksyindolu po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i acetonu, tworzy słupki i płytki o temperaturze topnienia 218–222°.

Przykład V. 1-n-butylo-3-(2'-aminoetylo)-4-benzylloksyindol.

15 Do zawiesiny 2 g wodoru sodowego w 200 ml toluenu dodaje się mieszając w atmosferze azotu gorący roztwór 15 g 4-benzylloksyindolu w mieszaninie 75 ml toluenu i 10 ml dwumetyloformamidu. Miesza się 1 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, następnie wkrapla 10,5 g bromku n-butylo i pozostawia mieszaninę reakcyjną na 20 godzin w temperaturze 60°. Nadmiar wodoru sodowego rozkłada się przez dodatek metanolu, wytrącony bromek sodowy odsącza, przesącz odparowuje i pozostałość chromatografuje na kolumnie z tlenkiem glinowym za pomocą chloroformu. Otrzymany oleisty 1-n-butylo-4-benzylloksyindol krzepnie w lodówce w temperaturze + 5°. Temperatura wrzenia 170–175° (0,1 mm Hg).

30 Barwna reakcja Kellera: ciemno oliwkowozielona Barwna reakcja van Urka: czerwono fioletowa.

Do roztworu 13,25 g 1-n-butylo-4-benzylloksyindolu w 80 ml kwasu octowego lodowatego i 80 ml etanolu, wkrapla się w temperaturze 0–10°, 29,4 g 33%-owego roztworu etanolowego dwumetyloaminy i traktuje następnie w temperaturze 0° mieszaniną 4,4 g 38%-owego roztworu formaldehydu i 10 ml lodowatego kwasu octowego. Pozostawia się na 15 godzin w temperaturze pokojowej, rozcieńcza 1 litrem wody, zakwasza silnie 1-n kwasem solnym i przesącza przez talk. Następnie oziębia, alkalizuje się 40%-owym ługiem sodowym i wyklóca z chloroformem. Wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje i pozostałość chromatografuje chloroformem na kolumnie z tlenkiem glinowym.

13,74 g otrzymanej 1-n-butylo-4-benzylloksyigraminy rozpuszcza się w 200 ml eteru i w temperaturze 0–5° powoli wkrapla do 250 ml jodku metylu; miesza się jeszcze 1 godzinę w tej temperaturze i następnie pozostawia na 60 godzin w lodówce w temperaturze + 5°. Następnie odparowuje się w próżni w temperaturze 40° do suchości i jeszcze suszy w tej temperaturze 3 godziny pod wysoką próżnią. Do otrzymanego jodometylanu 1-n-butylo-4-benzylloksyigraminy dodaje się 18 g cyjanku sodowego i 350 ml wody i ogrzewa 18 godzin mieszając, w temperaturze 80°. Ekstrahuje się chloroformem, roztwór chloroformowy suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i pozostałość chromatografuje benzenem na kolumnie z tlenkiem glinowym. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzen/eter naftowy 1-n-butylo-4-benzylloksyindolilo-(3)-acetonitryl topnieje w 65 temperaturze 67–69°.

Barwna reakcja Kellera: brunatna

Barwna reakcja van Urka: ujemna.

Do wrzącego roztworu 3,4 g wodoru litowoglinowego w 175 ml eteru dodaje się mieszając w atmosferze azotu roztwór 5,6 g 1-n-butylo-4-benzylloksy-indolilo- (3)-acetonitrylu w 175 ml eteru i ogrzewa się 1 1/2 godziny do wrzenia. Następnie rozkłada się kompleks i nadmiar wodoru litowoglinowego metanolem i nasyconym roztworem siarczanu sodowego, przesącza, przemywa przesącza eterem i wytrząsa z kwasem winowym. Następnie kwaśny roztwór alkaliczuje się rozcieńczonym ługiem sodowym, energicznie wytrząsa wielokrotnie z eterem, suszy połączone wyciągi eterowe nad siarczanem sodowym i odparowuje eter. Pozostały surowy produkt chromatografuje się na kolumnie z tlenkiem glinowym, przy czym 1-n-butylo-3-(2'-aminoetylo)-4-benzylloksyindol wymywa się z przesącza benzenem z dodatkiem 1% metanolu.

4,266 g tak otrzymanego czystego indolu rozpuszcza się w 20 ml etanolu i dodaje do roztworu 1,43 g kwasu szczawowego w 15 ml metanolu. Kwaśny szczawian 1-n-butylo-3-(2'-aminoetylo)-4-benzylloksyindolu krystalizuje w postaci skupień szczotkowych o temperaturze topnienia 180–182°.

Barwna reakcja Kellera: żółtobrunatna.

Barwna reakcja van Urka: ujemna.

Kwaśny szczawian 1-n-butylo-3-(2'-aminoetylo)-4-benzylloksyindolu po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 180–182°.

Przykład VI. 1-n-butylo-3-(2'-aminoetyl)-4-hydroksyindol.

6,988 g 4-benzylloksy-indolilo-3 (3)-acetonitrylu, 800 mg wodoru sodowego, 80 ml toluenu i 20 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się razem, mieszając w ciągu 2 godzin, w temperaturze 60°. Po dodaniu 6 g bromku n-butyli utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 60° w ciągu dalszych 15 godzin. Nadmiar wodoru sodowego rozkłada się przez dodatek 5 ml metanolu, wyklóca mieszaninę reakcyjną ze 100 ml wody i ekstrahuje trzykrotnie chloroformem. Połączone wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do suchości. Pozostałość chromatografuje się benzenem na kolumnie z tlenkiem glinowym. 1-n-butylo-4-benzylloksy-indolilo (3)-acetonitryl krystalizuje z mieszaniny benzen/eter naftowy.

Temperatura topnienia: 67–69°

Barwna reakcja Kellera: brunatna

Barwna reakcja van Urka: ujemna.

Przeprowadzenie 1-n-butylo-4-benzylloksy-indolilo (3) - acetonitrylu w indol odbywa się w taki sam sposób jak opisano w przykładzie V. Czysty indol, wydzielany w postaci kwaśnego szczawianu; kwaśny szczawian 1-n-butylo-3-(2'-aminoetylo)-4-benzylloksy-indolu krystalizuje z metanolu w postaci skupień szczotkowych o temperaturze topnienia 180–182°.

Barwna reakcja Kellera: żółtobrunatna

Barwna reakcja van Urka: ujemna.

4,234 g kwaśnego szczawianu 1-n-butylo-3-(2'-aminoetylo)-4-benzylloksy-indolu rozpuszcza się

w 150 ml metanolu i wytrząsa z wodorem i 3 g katalizatora palladowego na nośniku z tlenku glinu aż do ustania pochłaniania wodoru. Odsącza się katalizator i zateża przesącza do początku krystalizacji, przy czym wykrywa się szczawian 1-n-butylo-3-(2'-aminoetylo)-4-hydroksy-indolu o temperaturze topnienia 271–273°.

Barwna reakcja Kellera: oliwkowozielona

Barwna reakcja van Urka: jasnooliwkowozielona.

10 Szczawian 1-n-butylo-3-(2'-aminoetylo)-4-hydroksyindolu: Kryształy po przekrystalizowaniu z metanolu wykazują temperaturę topnienia 271–273°.

15 Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, zasadowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub niższą grupę aralkilową, a R_2 – wodór, grupę alkilową lub aralkilową, a R_3 i R_4 oznaczać mogą takie same lub różne podstawniki, przy czym każdy z nich może oznaczać atom wodoru lub niższą grupę alkilową, znamienny tym, że stosuje się jako substancję wyjściową acetonitryl indolilo-(3) o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza grupę aralkilową, a zwłaszcza benzylową, nityl redukuje się za pomocą kompleksowych wodorów litowców bądź to bezpośrednio, przy czym uzyskuje się związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 oznaczają po jednym atomie wodoru, bądź też po przeprowadzeniu w amid kwasowy o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, który wytwarza się przez alkaliczne zmydlenie, przeprowadzenie kwasu karboksylowego w haloidek kwasowy albo azydek kwasowy i jego reakcję ze związkiem azotowym o wzorze 5, w uzyskanym produkcie reakcji o wzorze 3 uwalnia się funkcyjną grupę wodorotlenową od grupy aralkilowej lub od grupy benzylowej przez kwaśną hydrolizę lub za pomocą katalitycznie wzbudzonego wodoru, albo za pomocą metali alkalicznych w środowisku amoniaku, i (lub) wytworzony związek przeprowadza w sól za pomocą nieorganicznego lub organicznego kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że acetonitryl indolilo-(3) o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, zmydla się przez traktowanie alkaliem do odpowiedniego kwasu karboksylowego, kwas ten przeprowadza w haloidek lub azydek kwasowy, traktuje za pomocą związku azotowego o ogólnym wzorze 5, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a wytworzony amid kwasowy o ogólnym wzorze 7, w którym R_2 , R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, redukuje się korzystnie za pomocą wodoru litowoglinowego i w produkcie reakcji odszczepia się ewentualnie resztę benzylową od funkcyjnej grupy hydroksylowej przez hydrolizę hydrogenolizę, na przykład przez traktowanie bromowodorem w lodowatym kwasie octowym

lub wodorem w obecności katalizatora palladowego lub też za pomocą sodu w ciekłym amoniaku.

3. Sposób według zastrz. 1 w przypadku wytwarzania nowych zasadowych związków indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub grupę benzyłową, R_2 — niższą grupę alkilową, a R_3 i R_4 oznaczają po jednym atomie wodoru, znamienny tym, że acetonitryl indolilu-(3) o ogólnym wzorze 6, w którym R_2

ma wyżej podane znaczenie, redukuje się bezpośrednio, korzystnie za pomocą wodoru litowoglinowego, a w produkcie reakcji ewentualnie odszczepia się resztę benzyłową przez hydrolizę lub hydrogenolizę, na przykład przez traktowanie za pomocą bromowodoru w lodowatym kwasie octowym albo za pomocą wodoru w obecności katalizatora palladowego albo też za pomocą sodu w środowisku ciekłego amoniaku.

