



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.VIII.1965 (P 110 569)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.XII.1967

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d

UKD

27/56

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Zofia Łukasiewicz, Stefan Sa-
biniewicz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 1-alkilo (lub 1-alkenylo)-2-metylo-3-karboalkoksy-5-hydroksyindoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-alkilo-(lub 1-alkenylo)-2-metylo-3-karboalkoksy-5-hydroksyindoli o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R₁ oznacza rod-
nik alkilowy, a R₂ oznacza rodnik alkilowy lub
alkenyłowy. Związki te wykazują czynność fizjolo-
giczną, podobnie jak i inne pochodne 5-hydroksy-
indolu, np. serotonina, 5-hydroksytryptofan oraz
kwas 1-(p-chlorobenzoylo)-2-metylo-5-metoksyin-
dolilo-3-octowy, który jest znanym środkiem prze-
ciwzapalnym.

W literaturze opisane są wyłącznie metody o-
trzymywania 1-alkilo-2-metylo-3-karboalkoksy-5-
hydroksyindoli. Otrzymuje się je przez konden-
sację estrów kwasów N-alkilo-β-aminokrotono-
wych z p-benzochinonem.

Stwierdzono, że pochodne 5-hydroksyindolu bę-
dące przedmiotem wynalazku można również o-
trzymywać w sposób prosty i z dobrą wydajnością
przez równoczesną kondensację estrów kwasu a-
cetylooctowego z aminami pierwszorzędowymi
i z p-benzochinonem przy usuwaniu wody reak-
cyjnej metodą azeotropową.

Według wynalazku roztwór równoważnych lub
prawie równoważnych ilości estru kwasu acetylo-
octowego, pierwszorzędowej aminy alifatycznej i
p-benzochinonu w rozpuszczalniku organicznym
dającym z wodą mieszaninę azeotropową, zwłaszcza
w chlorku etylenu, poddaje się krótkotrwałemu
ogrzewaniu w temperaturze wrzenia oddestylowu-

2

jąc równocześnie część rozpuszczalnika, a wraz z
nim wodę reakcyjną. Można również ogrzewać
najpierw roztwór estru kwasu acetylooctowego i
pierwszorzędowej aminy alifatycznej oddestylowu-
jąc część rozpuszczalnika, a następnie wprowadzić
do mieszaniny p-benzochinon i ogrzewać dalej
oddestylowując równocześnie wodę reakcyjną ze
środowiska reakcji przez destylację azeotropową.
Po oziębieniu mieszaniny wytrąca się produkt,
który wyodrębnia się i oczyszcza w znany spo-
sób.

Przykład I. Do roztworu 6,5 g (0,5 mola)
estru etylowego kwasu acetylooctowego w 60 ml
chlorku etylenu dodano 3 g (0,05 mola) n-propy-
loaminy i ogrzewano 30 minut w temperaturze
wrzenia, po czym oddestylowano w ciągu 1 go-
dziny 30 ml chlorku etylenu wraz z wydzieloną
podczas kondensacji wodą. Następnie do miesza-
niny reakcyjnej dodano roztwór 5,4 g (0,05 mo-
la) p-benzochinonu w 20 ml chlorku etylenu i po-
nownie oddestylowano w ciągu 1 godziny 35 ml
rozpuszczalnika wraz z wydzieloną podczas reak-
cji wodą. Pozostałość pozostawiono na 24 godziny
w temperaturze 0°. Wydzielone kryształki odsąco-
no i przemyto eterem. Otrzymano 8,5 g (65,1%
wydajności teoretycznej) 1-n-propylo-2-metylo-3-
karboetoksy-5-hydroksyindolu o temperaturze
topnienia 174—176°. Po krystalizacji z mieszaniny
etanol-woda temperatura topnienia wynosiła 176—
177°.

Przykład II. Do 6,5 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu acetylooctowego dodano 3 g (0,05 mola) n-propyloaminy oraz roztwór 5,4 g (0,05 mola) p-benzochinonu w 80 ml chlorku etylenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin, oddestylowując równocześnie 65 ml chlorku etylenu wraz z wydzieloną podczas reakcji wodą. Postępując dalej jak w

przykładzie I otrzymano 1-n-propylo-2-metylo-3-karboetoksy-5-hydroksyindol.

Postępując analogicznie z innymi aminami pierwszorzędowymi otrzymano szereg nowych 1-alkilo (lub 1-alkenylo)-2-metylo-3-karboalkoksy-5-hydroksyindoli, których zestawienie obejmuje następująca tablica.

R ₁	R ₂	Temperatura topnienia w °C	Obliczono %			Otrzymano %		
			C	H	N	C	H	N
— C ₂ H ₅	— n — C ₃ H ₇	176—177	68,94	7,33	5,36	68,99	7,41	4,95
— C ₂ H ₅	— n — C ₅ H ₁₁	134—135	70,56	8,01	4,84	70,79	8,13	4,75
— C ₂ H ₅	— (CH ₂) ₂ CH (CH ₃) ₂	155—155,5	70,56	8,01	4,84	70,43	8,04	5,55
— C ₂ H ₅	— CH ₂ — CH = CH ₂	139—140	69,48	6,61	5,40	69,19	6,42	5,24

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-alkilo-(lub 1-alkenylo)-2-metylo-3-karboalkoksy-5-hydroksyindoli o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy, R₂ oznacza rodnik alkilowy lub alkenylowy, **znamienny tym**, że ester kwasu acetylooctowego, aminę pierwszo-

rzędową i p-benzochinon ogrzewa się w środowisku rozpuszczalnika organicznego tworzącego z wodą mieszaninę azeotropową, zwłaszcza w roztworze chlorku etylenu, oddestylowując równocześnie część rozpuszczalnika wraz z wodą powstałą w reakcji, po czym mieszaninę oziębia się, a produkt wyodrębnia i oczyszcza w znany sposób.

