



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 19.VI.1967 (P 121 223)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.XII.1968

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d 24/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Janina Piechaczek

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2-metylo-5-alkoksyindoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 2-metylo-5-alkoksyindoli, stanowiących cenne produkty pośrednie w syntezie związków organicznych. Służą one między innymi do otrzymywania podstawionych w pozycji 3 pochodnych indolu, znajdujących zastosowanie jako środki lecznicze o działaniu przeciwzapalnym, psychotropowym, analogi serotoniny, stymulatory wzrostu roślin i inne. Poza tym 2-metylo-5-alkoksyindole mogą być produktem wyjściowym do syntezy kwasów 2-metylo-5-alkoksyindolilo-3-octowych, stosowanych jako produkty pośrednie w syntezie leków o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych.

Związki, których wytwarzanie jest przedmiotem wynalazku nie są znane z wyjątkiem 2-metylo-5-metoksyindolu.

Według opisanych w literaturze sposobów 2-metylo-5-metoksyindol otrzymuje się przez ogrzewanie kwasu 2-metylo-5-metoksyindolilo-3-karboksylowego powyżej temperatury topnienia (C. D. Nenitzescu, Bull. soc. chim. Romania, 11, 37 (1929) lub w roztworze glicerynowym w temperaturze 140° z wydajnością 84,7% (A. N. Griniow, W. I. Szwedow i A. P. Terentiew, Z. Obszcz. Chimii, 26, 1449 (1956). Wyjściowy kwas otrzymuje się podczas zmydlenia jego estru etylowego z wydajnością 68,3%.

2-Metylo-5-metoksyindol otrzymywano również metodą Fischera przez cyklizację 4-metoksyfenylb-
hydrazonu acetonu (E. Späth i O. Brunner, Ber.,

2

58B, 518 (1925); N. B. Chapma, K. Clarke i H. Hughes, J. Chem. Soc., 1424 (1965).

Okazało się, że 2-metylo-5-alkoksyindole można otrzymywać z bardzo dobrą wydajnością, przekraczającą znacznie wydajności podane w literaturze, bezpośrednio z estrów kwasu 2-metylo-5-alkoksyindolilo-3-karboksylowego podczas ogrzewania ich w roztworze kwasu octowego w obecności kwasu siarkowego.

10 Sposobem według wynalazku ester alkilowy lub aryloalkilowy kwasu 2-metylo-5-alkoksyindolilo-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 ciągu kilkunastu lub kilkudziesięciu minut w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Następnie mieszaninę oziębia się, rozcieńcza wodą lub wylewa na lód i zobojętnia. Wydzielony produkt reakcji wyodrębnia się w znany sposób. Wydajność surowego produktu wynosi ponad 90%. Surowy 2-metylo-5-alkoksyindol można oczyścić przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem lub przez krystalizację z mieszaniny aceton-woda lub niższy alkohol alifatyczny-woda lub w znany sposób.

25 Przykład. Do roztworu 31,6 g estru etylowego kwasu 2-metylo-5-metoksyindolilo-3-karboksylowego w 72 ml lodowatego kwasu octowego dodano 15,2 g stężonego kwasu siarkowego, po czym

mieszaninę ogrzano do wrzenia i utrzymano w tej temperaturze pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę poreakcyjną ochłodzono, wylano na lód i zobojętniono stężonym roztworem wodorotlenku sodowego. Wytrącony produkt reakcji odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 20 g surowego 2-metylo-5-metoksyindolu o temperaturze topnienia 75—79°. Po krystalizacji z uwodnionego alkoholu etylowego związek wykazywał temperaturę topnienia 85°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-metylo-5-alkoksyindoli, **znamienny tym**, że ester alkilowy lub aryloalkilo-

wy kwasu 2-metylo-5-alkoksyindolilo-3-karboksylowego rozpuszcza się w kwasie octowym, dodaje się stężonego kwasu siarkowego, korzystnie w stosunku mol kwasu na mol estru, po czym mieszaninę ogrzewa się w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, ochładza, rozcieńcza wodą lub wylewa na lód i zobojętnia, a wytrącony produkt wyodrębnia się i oczyszcza przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem lub przez krystalizację z mieszaniny aceton-woda lub niższe alkohole alifatyczne-woda w znany sposób.