

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49228

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.XI.1962 (P 100 124)

Pierwszeństwo: 23.XI.1961 dla zastrz. 2 i 3
Szwajcaria

Opublikowano: 10.IV.1965

Kl. 12 p, 2

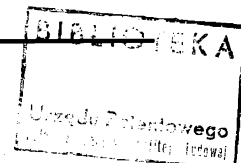
MKP

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Albert Hofmann, dr Franz Troxler

Właściciel patentu: Sandoz, Aktiengesellschaft, Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu



1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , oznacza wodór albo niższą grupę alkilową, a R_2 i R_3 są takie same lub różne, a każdy z nich może oznaczać wodór lub niższą grupę alkilową. Zasadowy łańcuch boczny może znajdować się w położeniu 4, 5, 6 lub 7 pierścieni indolu.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez zredukowanie związku nitrowego o ogólnym wzorze 2, nitrylu o ogólnym wzorze 3 lub też amidu kwasu indoliloctowego o ogólnym wzorze 4, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 mają wyżej podane znaczenie. W produkcji redukcji o ogólnym wzorze 5 ewentualnie alkiluje się zasadową grupę aminową, a otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól za pomocą nieorganicznego lub organicznego kwasu.

Korzystnie jest, jeżeli w sposobie według wynalazku zastosuje się jako substancję wyjściową związek o ogólnym wzorze 2, 3 lub 4, w którym R_1 oznacza wodór, grupę metylową lub etylową, a R_2 i R_3 oznaczają wodór albo grupę metylową. Szczególnie korzystne jest stosowanie jako substancji wyjściowej związku nitrowego o wzorze 2, w którym R_1 oznacza wodór, grupę metylową lub etylową.

Według wynalazku związek o wzorze 2, 3 lub 4 rozpuszcza się w alifatycznym lub cyklicznym bezwodnym eterze, takim jak eter etylowy, czterohydrofuran lub dioksan, a następnie redukuje

2

kompleksowymi wodorokami metali alkalicznych, na przykład wodorokiem litowo-glinowym, w temperaturze pokojowej lub nieco wyższej. Utworzony związek kompleksowy i nadmiar środka redukującego rozkłada się przez dodanie niższego alkoholu, takiego jak metanol lub etanol, a następnie wyodrębnia oraz oczyszcza produkt reakcji według znanych metod. W przypadku nitrylu można redukcję prowadzić również w roztworze metanолоwym przez wytrząsanie z wodorem w obecności niklu Raney'a, korzystnie z dodatkiem amoniaku.

Pierwszorzędowa grupa aminowa związku o wzorze 5 może być metylowana. W tym celu poddaje się ją reakcji w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak eter, benzen, chloroform itd. w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak wodorotlenek sodowy, węgiel sodowy, węgiel potasowy lub trójetyleamina, z estrem etylowym kwasu chloromrówkowego i redukuje uzyskany uretan za pomocą wodoru litowo-glinowego w środowisku eteru, czterohydrofuranu lub dioksanu, przy podwyższonej temperaturze.

W celu wytworzenia związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 i/lub/ R_3 oznaczają reszty lub grupy alkilowe, za wyjątkiem grupy metylowej, poddaje się reakcji związek o ogólnym wzorze 5, który ewentualnie przy zasadowym atomie azotu jest podstawiony resztą alkilową z odpowiednim halogenem kwasu karboksylowego lub jego bezwodnikiem, a wytworzony amid kwasowy redu-

kuje się, przy czym otrzymuje się odpowiednią pochodną alkioloaminową. Redukcję prowadzi się korzystnie za pomocą kompleksowych wodoroków metali alkalicznych, takich jak na przykład wodorok litowo-glinowy.

W przypadku, gdy substancje wyjściowe mają w łańcuchu bocznym podstawnik alkiolowy (R_1) uzyskuje się sposobem według wynalazku związki mające niesymetryczny atom węgla. W wyniku tego otrzymuje się po redukcji racemiczną tryptaminę, którą następnie można rozszczepić na optyczne antypody, według znanych w zasadzie metod, na przykład przez przeprowadzenie w sól z optycznie czynnym kwasem i rozdzielenie powstałych diastereoizomerycznych soli za pomocą frakcjonowanej krystalizacji.

Substancje wyjściowe, które również dotąd nie były znane, można wytwarzać na przykład w następujący sposób: W celu uzyskania związku nitrowego o wzorze 2 wychodzi się z kwasu indolo-4-, -5-, -6- lub -7-karboksylowego, który przeprowadza się w odpowiedni aldehyd i poddaje otrzymany związek reakcji z nitroalkanem o ogólnym wzorze 6. Kwas można przeprowadzić w aldehyd na przykład przez redukcję, korzystnie za pomocą wodoroku litowo-glinowego w środowisku eteru, czterohydrofuranu lub dioksanu w temperaturze pokojowej lub nieco wyższej, a powstały związek hydroksymetylowy następnie utlenia się do aldehydu, korzystnie przez wytrząsanie z nadmiarem nadmanganianu potasowego w środowisku acetonowym. Reakcję z nitroalkanem prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie w obecności środka kondensującego takiego jak octan sodowy lub piperydyna.

W celu uzyskania nitrylu o wzorze 3 można podobnie jak wyżej opisano wychodzić z kwasu indolokarboksylowego, który redukuje się najpierw do odpowiedniego związku hydroksymetylowego, a następnie poprzez pochodną chlorowcometylową uzyskuje pochodną cyjanometylową, to znaczy nitryl o wzorze 3. Redukcję kwasu indolokarboksylowego prowadzi się korzystnie za pomocą wodoroku litowo-glinowego w sposób wyżej opisany. Następnie związek hydroksymetylowy poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, trójbromkiem fosforu lub innymi środkami chlorowującymi, a powstały związek chlorowcometylowy poddaje reakcji z cyjankiem alkaliów w roztworze wodnym lub wodno-alkoholowym. Wyodrębnianie produktu, ewentualnie oczyszczanie przeprowadza się znanymi metodami.

W celu uzyskania amidu kwasu indoliloctowego o wzorze 4 można wyjść również z nitrylu o wzorze 3, który zmydla się w celu otrzymania kwasu indoliloctowego. Zmydlenie prowadzi się na przykład za pomocą wodorotlenków alkaliów. Kwas indoliloctowy przeprowadza się w chlorek kwasowy, korzystnie przez wytrząsanie z pięciochlorkiem fosforu w środowisku eteru, w temperaturze pokojowej lub też podczas chłodzenia. Związek ten poddaje się reakcji z aminą o wzorze 7.

Związki o wzorze 1 nie były dotychczas opisane w literaturze. Są to w temperaturze pokojowej stałe krystaliczne substancje, które tworzą z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami krysta-

liczne, często łatwo rozpuszczalne w wodzie sole. Z odczynnikami Keller'a (chlorek żelazowy w kwasie octowym lodowatym i stężonym kwasie siarkowym) oraz z odczynnikami Van Urk'a dają charakterystyczne reakcje barwne.

Nowe związki wykazują w czasie doświadczeń przeprowadzanych na zwierzętach użyteczne właściwości farmakodynamiczne. Stwierdzono działanie sympatykomimetyczne, na przykład wzmożenie efektów adrenalinowych na wyizolowanych organach, jak również dodatnie działanie inotropowe na wyodrębnionym preparacie z przedsionka serca (świnki morskiej), ponadto rozszerzenie źrenic i wyprostowanie włosów (mysz), hipotermię (królik) i stymulację centralnego układu nerwowego (mysz, królik, kot). Działanie to jest stosunkowo intensywne, ponieważ u poszczególnych związków występuje ono już przy podaniu 1% dawki śmiertelnej. U narkotyzowanego zwierzęcia wywołują one zmarszczenie skóry w okolicy karku jak również polepszenie efektu serotoninowego na skórze karku u kota. Działają broncholitycznie (kot, świnka morska). Związki te uwalniają katecholaminę, co uwiadacza się u narkotyzowanego i spinalizowanego zwierzęcia poprzez początkowy wzrost ciśnienia krwi. W drugiej fazie może wystąpić u zwierzęcia efekt obniżenia ciśnienia. Nowe związki wykazują antagonizm wobec działania rezerpiny (depresyjnego, wywołującego skurcze i uwalniającego aminę) i hamują monoaminooksydazę. Właściwości te są u takich związków najsilniejsze, które mają zasadowy łańcuch boczny w położeniu 6.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można stosować między innymi do leczenia astmy i chorób krążenia, a na skutek ich oddziaływania na centralny układ nerwowy i działania antydepresyjnego — do leczenia psychoz, neuroz, a zwłaszcza stanów depresyjnych. Korzystnie jest stosować je w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli, które są odpowiednie jako leki. Związki te stanowią jednak również cenne półprodukty do wytwarzania leków.

W niżej podanych przykładach, które wyjaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jednak jego zakresu podano temperatury w stopniach Celsjusza, przy czym temperatury topnienia i wrzenia są skorygowane.

Przykład I 6-/2'-amino-propylo-/indol. 2,4 g 6-/2'-metylo-2'-nitrowinylo-/indolu miesza się w 160 ml czterohydrofuranu w ciągu 4½ godziny z 5 g wodoroku litowoglinowego w temperaturze pokojowej. Przez wkroplenie metanolu rozkłada się związek kompleksowy i nadmiar środka redukującego. Po dodaniu nasyconego roztworu siarczanu sodowego całość sączy się, a przesącz wytrząsa z mieszaniną eteru i roztworu kwasu winowego. Fazę wodną alkalinizuje się ługiem sodowym i wytrząsa z chloroformem. Roztwór chloroformowy zagęszcza się. Zasada krystalizuje z chloroformu w postaci graniastostupów o temperaturze topnienia 137—139°.

Barwna reakcja Keller'a: brunatnoczerwona, fioletowawa,

Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona.

6-/2'-amino-propylo/-indol przeprowadza się w dwumaleinian. Ma on postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 131—133° (z mieszaniny metanolu i eteru).

6-/2'-metylo-2'-nitro-winylo/-indol wytwarza się w następujący sposób: Zmydla się ester etylowy kwasu indolo-6-karboksylowego do kwasu. Temperatura topnienia tego związku po wykrystalizowaniu z metanolu wynosi 254—257°. Związek ten przeprowadza się w 6-hydroksymetyloindol za pomocą wodoru litowoglinowego i utlenienia do aldehydu indolu-6 za pomocą nadmanganianu potasowego w środowisku acetonowym. Związek ma postać sześcioboków, o temperaturze topnienia 127—129° (z chloroformu). Aldehyd ogrzewa się z nitroetanem i octanem amonowym w ciągu 2½ godziny do temperatury 105°. Po rozcieńczeniu wodą wytrąca się czerwony związek nitrowinyłowy w postaci kryształów o kształcie klinów, o temperaturze topnienia 138—150° (z chloroformu).

Rozdzielenie racemicznego 6-/2'-aminopropylo/-indolu na optyczne antypody przebiega w następujący sposób: 14,26 g 6-/2'-aminopropylo/-indolu i 31,5 g jednowodzianu kwasu dwubenzoił-D-winowego rozpuszcza się w 1100 ml etanolu na gorąco i pozostawia w spokoju w temperaturze pokojowej w celu krystalizacji. Wykrystalizującą i wzbogaconą w formę +/- sól kwasu dwubenzoił-D-winowego i 6-/2'-aminopropylo/-indolu przekrystalizowuje się jeszcze dwukrotnie z 100-krotnej ilości etanolu. Sól kwasu dwubenzoił-D-winowego i (-)-6-/2'-aminopropylo/-indolu krystalizuje w postaci graniastosłupów o temperaturze topnienia 183—185° $[\alpha]_D^{21} = -83,5^\circ$ (metanol).

Po zagęszczeniu ługu macierzystego pierwszego krystalizatu do około 300 ml krystalizuje sól wzbogacona w formę (+). Sól tę rozpuszcza się w 100-krotnej ilości etanolu, następnie odparowuje do 1/5 objętości i pozostawia w spokoju w temperaturze pokojowej w celu krystalizacji. Tak otrzymana sól kwasu dwubenzoił-D-winowego i (+)-6-/2'-aminopropylo/-indolu krystalizuje w postaci łódeczek o temperaturze topnienia 182—184°

$[\alpha]_D^{21} = -79,5^\circ$ (metanol).

Przez zalkalizowanie roztworów wodnych enancjomorficznych soli za pomocą wodorotlenku alkaliów, wytrząsanie zasad z chloroformem i następującą po tym krystalizację z chloroformu otrzymuje się czystą postać (+)-6-(2'-aminopropylo)-indolu o temperaturze topnienia 166—168° i czystą postać (-)-6-(2'-aminopropylo)-indolu o temperaturze topnienia 166—168°. Związki te wykazują skręcenia płaszczyzny polaryzacji o +33° lub o -33° (c = 1 w metanolu). Przeprowadza się je w odpowiednie dwumaleiniany. Dwumaleinian (+)-6-(2'-aminopropylo)-indolu ma po krystalizacji z mieszaniny metanolu i estru octowego temperaturę topnienia 133—135°.

$[\alpha]_D^{22} = +20^\circ$ (c = 1 w wodzie).

Przykład II 4-(2'-amino-propylo)-indol. 1,8 g 4-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol miesza się w 100 ml czterohydrofuranu z 3,38 g wodoru litowoglinowego w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Dalszy przerób jest analogiczny jak to opisano w przykładzie I. Uzyskuje się substancję kry-

staliczną w postaci graniastosłupów o temperaturze topnienia 157—159° (po krystalizacji z mieszaniny kwasu octowego i estru etylowego). Barwna reakcja Keller'a: brunatnoczerwona. Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona-fioletowawa.

4-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol uzyskuje się w znany sposób z aldehydu indolu-4 przez ogrzewanie go w ciągu 6 godzin z nitroetanem i octanem amonowym. Przez wytrząsanie z mieszaniną chloroformu i wody oraz odparowaniu roztworu chloroformowego uzyskuje się czerwony związek nitrowinyłowy, który przerabia się dalej bezpośrednio.

Przykład III 4-(2'-aminobutylo)-indol. 1,34 g 4-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-indolu poddaje się reakcji w środowisku 80 ml 4-hydrofuranu z 2,75 g wodoru litowoglinowego w ciągu 4,5 godzin podczas mieszania, w temperaturze pokojowej. Dalszy przerób prowadzi się tak jak to opisano w przykładzie I. Uzyskuje się produkt w postaci precyków o temperaturze topnienia 104—106° (z mieszaniny eteru i eteru naftowego). Barwna reakcja Kellera: brunatno-czerwona. Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona-fioletowawa.

4-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-indol wytwarza się w znany sposób z aldehydu indolu-4 przez ogrzewanie do temperatury 110° z nitropropanem i octanem amonowym. Przez wytrząsanie produktu z mieszaniną chloroformu i wody i po rozdzieleniu fazy chloroformowej i wodnej przez odparowanie roztworu chloroformowego otrzymuje się surowy związek nitrowinyłowy. Związek ten chromatografuje się na 50 częściach tlenku glinu z benzenem, a następnie przerabia bezpośrednio dalej.

Przykład IV 4-(2'-aminoetylo)-indol. 2 g 4-cyjanometylo-indolu uwodarnia się wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności 1 g niklu Raney'a w środowisku 50 ml metanolu wysyconego amoniakiem. Po zakończeniu pochłaniania wodoru produkt odsąca się od katalizatora i odparowuje do suchości. Uzyskuje się igły o temperaturze topnienia 94—96° z eteru.

Barwna reakcja Keller'a: brunatno-czerwona. Barwna reakcja Van Urk'a: koloru czerwonego wina.

4-(2'-aminoetylo)-indol przeprowadza się w dwuszcawian o temperaturze topnienia 207—208° (po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru).

Substancja wyjściowa, 4-cyjanometyloindol, jest już opisana w literaturze.

Przykład V 4-(2'-N-monometyloaminoetylo)-indol. 2,7 g monometyloamidu kwasu indolilo-(4)-octowego ogrzewa się w 150 ml dioksanu z 3 g wodoru litowo-glinowego w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Dalszy przerób przeprowadza się tak jak to opisano w przykładzie I. Surowy 4-(2'-N-monometyloaminoetylo)-indol przeprowadza się bezpośrednio w dwuszcawian, mający postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 193—195°. (Z mieszaniny metanolu i eteru).

Barwna reakcja Keller'a: jasnobrązowa. Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona (krew gołębia).

Substancję wyjściową, — monometyloamid kwasu indolilo-(4)-octowego, wytwarza się w następujący

sposób: kwas indolilo-(4)-octowy zawiesza się w eterze i przeprowadza w chlorek kwasowy za pomocą pięciopochłorku fosforu. Przez wkroplenie eterowego roztworu monometyloaminy przereagowuje on bezpośrednio do monometyloamidu kwasu indolilo-(4)-octowego. Związek ten wyodrębia się z mieszaniny reakcyjnej przez wytrząsanie z mieszaniną chloroformu i wody i zagęszczanie roztworu chloroformowego. Po przekrystalizowaniu z chloroformu związek ten wykazuje temperaturę topnienia 149—152°. Kwas indolilo-(4)-octowy jest już w literaturze opisany.

Przykład VI 4-(2'-N,N-dwumetyloamino-etylo)-indol. Ogrzewa się 4 g dwumetyloamidu kwasu indolilo-(4)-octowego w 180 ml czterohydrofuranu z 5 g wodoru litowoglinowego w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną i dalej pracuje się analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I. Surowy 4-(2'-N,N-dwumetyloamino-etylo)-indol przeprowadza się bezpośrednio w metanosulfonian. Ma on postać poliedrów o temperaturze topnienia 148—150° (po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru).

Barwna reakcja Keller'a: jasnobrązowa. Barwna reakcja Van Urk'a: kolor czerwonego wina.

Dwumetyloamid kwasu indolilo-(4)-octowego wytwarza się tak jak to podano w przykładzie V z kwasu indolilo-(4)-octowego poprzez chlorek kwasowy przez wkroplenie eterowego roztworu dwumetyloaminy. Związek ten ma postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 138—142° (z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego).

Przykład VII 7-(2'-aminopropilo)-indol 2,66 g 7-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indolu miesza się w 175 ml czterohydrofuranu w ciągu 1 godziny z 6 g wodoru litowoglinowego w temperaturze 50°. Po wkropleniu metanolu rozkłada się nadmiar środka redukującego i związek kompleksowy. Następnie dodaje się nasycony roztwór siarczynu sodowego i sączy. Przefiltruje wytrąca się z roztworem kwasu winowego i eterem. Fazę wodną, zalkalizowaną za pomocą ługu sodowego wytrąca się z chloroformem, a roztwór chloroformowy suszy i zagęszcza. Uzyskany 7-(2'-aminopropilo)-indol przeprowadza się bezpośrednio w dwumaleinian. Ma on postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 171—173° (po przekrystalizowaniu mieszaniny estru octowego i eteru). Barwna reakcja Keller'a: czerwona.

7-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol wytwarza się w następujący sposób: kwas indolo-7-karboksylowy estryfikuje się z dwuazometanem do estru metylowego kwasu indolo-7-karboksylowego. Ma on postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 47—49° (z mieszaniny benzenu i eteru naftowego). Z estru otrzymuje się przez redukcję za pomocą wodoru litowo-glinowego 7-hydroksymetyloindol. Kryształy mają postać lanc o temperaturze topnienia 55—56° (z mieszaniny eteru i eteru naftowego). Związek ten utlenia się do 7-formyloindolu za pomocą nadmanganianu potasowego w środowisku acetonu. Ma on postać sztabek o temperaturze topnienia 87—88° z eteru. 7-formyloindol ogrzewa się z octanem amonowym w środowisku nitroetanu w ciągu 6 godzin do wrzenia, roztwór zagęszcza, za-

daje wodą i odsącza wytrącony 7-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol. Ma on postać oranżowych kryształów o kształcie ostrzy ostateczków i temperaturze topnienia 126—129° (z mieszaniny eteru i eteru naftowego).

Przykład VIII 6-(2'-aminoetylo)-indol 1,82 g surowego 6-(2'-nitrowinylo)-indolu miesza się w 100 ml czterohydrofuranu z 3,8 g wodoru litowo-glinowego w ciągu 2 i 1/2 godziny w temperaturze 50°. Dalszy przerób przebiega w sposób analogiczny jak w przykładzie VII. Surowy 6-(2'-aminoetylo)-indol przeprowadza się bezpośrednio w dwumaleinian. Ma on postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 152—161° (z estru octowego).

Barwna reakcja Keller'a: lila. Barwna reakcja Van Urk'a: kolor czerwonego wina.

6-(2'-nitrylowinylo)-indol wytwarza się w następujący sposób: kwas indolo-6-karboksylowy zadaje się dwuazometanem w celu uzyskania estru metylowego tego kwasu, ester redukuje za pomocą wodoru litowo-glinowego do 6-hydroksymetyloindolu, mającego postać małych sztabek, o temperaturze topnienia 62—63° (z mieszaniny benzenu i eteru naftowego). Następnie przeprowadza się utlenianie za pomocą nadmanganianu potasowego w środowisku acetonowym. Uzyskuje się 6-formyloindol pod postacią sześciątów, o temperaturze topnienia 127—129° (z chloroformu). 6-formyloindol, octan amonowy i nitrometan ogrzewa się 30 minut do temperatury 110°. Po wytrząsaniu z mieszaniną estru octowego i wody oraz odparowaniu roztworu w estrze octowym uzyskuje się surowy 6-(2'-nitrowinylo)-indol. Po roztarciu z eterem uzyskuje się produkt w postaci oranżowych kryształów, o temperaturze topnienia 158—160°.

Przykład IX 6-(2'-aminobutylo)-indol 1,1 g 6-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-indolu miesza się w 85 ml czterohydrofuranu z 2,4 g wodoru litowoglinowego w ciągu 2 i 1/2 godziny w temperaturze 50°. Dalszy przerób przebiega analogicznie jak w poprzednich przykładach. 6-(2'-aminobutylo)-indol przeprowadza się bezpośrednio w dwumaleinian. Ma on postać graniastosłupów, o temperaturze topnienia 138—139° po krystalizacji z mieszaniny estru octowego i eteru. Barwna reakcja Keller'a: fioletowa. Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona.

6-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-indol wytwarza się w następujący sposób: ogrzewa się 6-formyloindol, octan amonowy i 1-nitropropan 6 godzin do temperatury 130°. Przez wytrząsanie z estrem octowym i wodą uzyskuje się surowy 6-(2'-etylo-2'-nitrowinylo)-indol, który chromatografuje się na 50 częściach tlenku glinu z benzenem. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 130—132°.

Przykład X 5-(2'-aminopropilo)-indol 3,37 g 5-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indolu w 200 ml czterohydrofuranu miesza się z 3,16 g wodoru litowo-glinowego 1 godzinę w temperaturze 50°. Dalszy przerób przebiega analogicznie jak w wyżej opisanych przykładach. Związek ten ma postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 81—83° (z mieszaniny benzenu i eteru naftowego).

Barwna reakcja Keller'a: jasnioletowa. Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona.

5-(2'-aminopropyl)-indol przeprowadza się bezpośrednio w dwuszczawian, w postaci niecharakterystycznych kryształów o temperaturze topnienia 183—201° (z mieszaniny metanolu i eteru).

5-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol wytwarza się w następujący sposób:

Kwas indol-5-karboksylowy zadaje się dwuazometanem. Otrzymuje się ester metylowy tego kwasu pod postacią graniastosłupów o temperaturze topnienia 124—126° (z chloroformu). Związek ten redukuje się za pomocą wodoru litowo-glinowego do 5-hydroksymetyloindolu, który występuje w postaci igieł o temperaturze topnienia 73—75° (z benzenu). Związek ten utlenia się za pomocą nadmanganianu potasowego w środowisku acetonowym do 5-formyloindolu. Ma on postać płytek o kształcie łódeczek i o temperaturze topnienia 90—101° (z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego). 5-formyloindol ogrzewa się z octanem amonowym i nitroetanem 2 i 1/2 godziny do wrzenia, zagęszcza roztwór, zadaje wodą i przesącza wytrącony 5-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol. Ma on postać żółtych igieł o temperaturze topnienia 136—138° (z chloroformu).

Przykład XI 4-(2'-metyloaminopropyl)-indol. 4-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol redukuje się za pomocą wodoru litowo-glinowego w czterohydrofuranie w celu otrzymania 4-(2'-aminopropyl)-indolu, mającego postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 157—159° (z estru octowego). 2,75 g produktu rozpuszcza się w 70 ml chloroformu i pokrywa warstwą 30 ml wody. Do tego dodaje się podczas silnego mieszania 4,27 ml estru etylowego kwasu chloromrówkowego w temperaturze 0°, po czym powoli wkrapla 42,7 ml 1-n ługu sodowego. Po 30 minutach wytrząsa się najpierw produkt z mieszaniną chloroformu i rozcieńczonego kwasu solnego, a roztwór chloroformowy wytrząsa następnie z wodą. W czasie odparowywania wysuszonego roztworu chloroformowego uzyskuje się 4-(2'-etoksykarbonyloaminopropyl)-indol w postaci oleju, który przerabia się dalej bezpośrednio.

3,96 g 4-(2'-etoksykarbonyloaminopropyl)-indolu w 100 ml czterohydrofuranu ogrzewa się 1 godzinę do wrzenia z 3,07 g wodoru litowo-glinowego. Dalszy przerób przeprowadza się jak w poprzedzającym przykładzie. Uzyskuje się graniastosłupy o temperaturze topnienia 106—107° (z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego).

Barwna reakcja Keller'a: jasnobrazowo-fioletowa. Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona.

Przykład XII 6-(2'-metyloaminopropyl)-indol. 6-(2'-metylo-2'-nitrowinylo)-indol redukuje się za pomocą wodoru litowo-glinowego w czterohydrofuranie do 6-(2'-aminopropyl)-indolu mającego postać graniastosłupów o temperaturze topnienia 137—139° (z chloroformu). 2,75 g tego związku rozpuszcza się w 60 ml chloroformu i zalewa warstwą z 30 ml wody. Podczas silnego mieszania dodaje się 4,27 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w temperaturze 0° i wkrapla 42,7 ml 1-n ługu sodowego. Po 30 minutach wytrząsa się najpierw

z mieszaniną chloroformu i rozcieńczonego kwasu solnego, a następnie warstwę chloroformową wytrząsa z wodą. Po odparowaniu osuszonego roztworu chloroformowego pozostaje 6-(2'-etoksykarbonyloaminopropyl)-indol w postaci oleju, który przerabia się bezpośrednio.

3,9 g tego oleju i 90 ml czterohydrofuranu ogrzewa się do wrzenia 2 godziny z 3 g wodoru litowo-glinowego. Przez wkroplenie metanolu rozkłada się związek kompleksowy i nadmiar środka redukującego. Po dodaniu nasyconego roztworu siarczanu sodowego sączy się i wytrząsa przesącz z mieszaniną roztworu kwasu winowego i eteru. Fazę wodną alkalizuje się za pomocą ługu sodowego, wytrząsa z chloroformem, a roztwór chloroformowy suszy i odparowuje. Produkt ma kształt niecharakterystycznych kryształów o temperaturze topnienia 101—104° (z eteru). Barwna reakcja Keller'a: lila. Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona.

Przykład XIII 6-(2'-dwumetyloaminopropyl)-indol. Rozpuszcza się 4 g 6-(2'-aminopropyl)-indolu w 100 ml chloroformu i wprowadza warstwę z 40 ml wody. Podczas energicznego mieszania dodaje się 4,5 ml estru etylowego kwasu chloromrówkowego w temperaturze 0°, po czym wkrapla roztwór 1,84 g wodorotlenku sodowego w 50 ml wody. Po 30 minutach całość wytrząsa się z mieszaniną chloroformu i rozcieńczonego kwasu solnego. Warstwę chloroformową przemywa się wodą. Po odparowaniu wysuszonego roztworu chloroformowego uzyskuje się 6-(2'-etoksykarbonyloaminopropyl)-indol w postaci oleju, który rozpuszcza się w 120 ml czterohydrofuranu i ogrzewa otrzymany roztwór z 4,36 g wodoru litowo-glinowego w ciągu 1 i 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Po wkropleniu metanolu rozkłada się związek kompleksowy i nadmiar środka redukującego. Po dodaniu nasyconego roztworu siarczanu sodowego sączy się i przesącza wytrząsa z roztworem kwasu winowego i eterem. Fazę wodną alkalizuje się ługiem sodowym, wytrząsa z chloroformem, suszy roztwór chloroformowy i odparowuje.

Otrzymany 6-(2'-metyloaminopropyl)-indol rozpuszcza się w 100 ml chloroformu, na utworzony roztwór wprowadza warstwę z 40 ml wody. Podczas energicznego mieszania dodaje się 3,98 ml estru etylowego kwasu chloromrówkowego w temperaturze 0°, a następnie dodaje roztwór 1,59 g wodorotlenku sodowego w 40 ml wody. Po 30 minutach wytrząsa się całość najpierw mieszaniną chloroformu i rozcieńczonego kwasu solnego, a następnie roztwór chloroformowy z wodą. Po odparowaniu wysuszonego roztworu chloroformowego uzyskuje się 6-[2'-(N-etoksykarbonylo-N-metylo)-aminopropyl]-indol w postaci oleju. 4,98 g tego oleju w 120 ml czterohydrofuranu ogrzewa się z 5,05 g wodoru litowo-glinowego 1 i 1/2 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Dalszy przerób prowadzi się tak jak podano wyżej, przy czym otrzymuje się 6-(2'-dwumetyloaminopropyl)-indol, w postaci drobnych igiełek o temperaturze topnienia 124—125° (z mieszaniny chlorku metylenu i estru octowego).

Barwna reakcja Keller'a: koloru czerwonego wina.

Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona.

Przykład XIV 6-(2'-etyloamino-propylo)-indol. 2,3 g 6-(2'-aminopropylo)-indolu, 4,6 ml pirydyny i 9,2 ml bezwodnika octowego miesza się, przy czym powstaje bezbarwny roztwór i wywiązuje się ciepło. Po 2 i 1/2 godzinnym pozostawieniu w temperaturze pokojowej roztwór odparowuje się i wytrząsa pozostałość z estrem octowym i wodą. Po odparowaniu osuszonego roztworu w estrze octowym otrzymuje się 6(2'-acetyloaminopropylo)-indol, który przerabia się bezpośrednio dalej. Roztwór 2,8 g tego związku z 80 ml dioksanu ogrzewa się z 2,5 g wodoru litowo-glinowego 1 i 1/2 godziny do temperatury 80° i przerabia w sposób opisany w przykładzie XIII.

Uzyskuje się związek w postaci igieł, o temperaturze topnienia 90—93° (z mieszaniny eteru i eteru naftowego).

Barwna reakcja Keller'a: czerwona — brunatnawa.

Barwna reakcja Van Urk'a: czerwona.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_2 i R_3 są takie same lub różne i każdy z nich może oznaczać wodór lub niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że związek nitrowy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, nityl o ogólnym wzorze 3 lub amid kwasu indo-

lilooctowego o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, redukuje się, a w produkcie reakcji o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, ewentualnie alkiluje się zasadową grupę aminową i wytworzony produkt racemiczny ewentualnie rozszczepia się na jego optyczne antypody, i (lub) przez reakcję z nieorganicznym lub organicznym kwasem przeprowadza w odpowiednią sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się kompleksowymi wodorkami metali alaklicznych.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się związek o ogólnym wzorze 2, 3 lub 4, w którym R_1 oznacza wodór, grupę metylową — albo etylową, a R_2 i R_3 oznaczają wodór albo grupę metylową.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w produkcie redukcji o ogólnym wzorze 5 ewentualnie poddaje się zasadową grupę aminową reakcji z estrem etylowym kwasu chloromrówkowego, a powstały uretan redukuje się do odpowiedniej pochodnej metyloaminowej.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w produkcie redukcji o ogólnym wzorze 5 ewentualnie poddaje się reakcji zasadową grupę aminową z haloidkiem kwasu karboksylowego lub też bezwodnikiem takiego kwasu, a powstały amid kwasu karboksylowego redukuje się do odpowiedniej pochodnej alkiloaminowej.

