

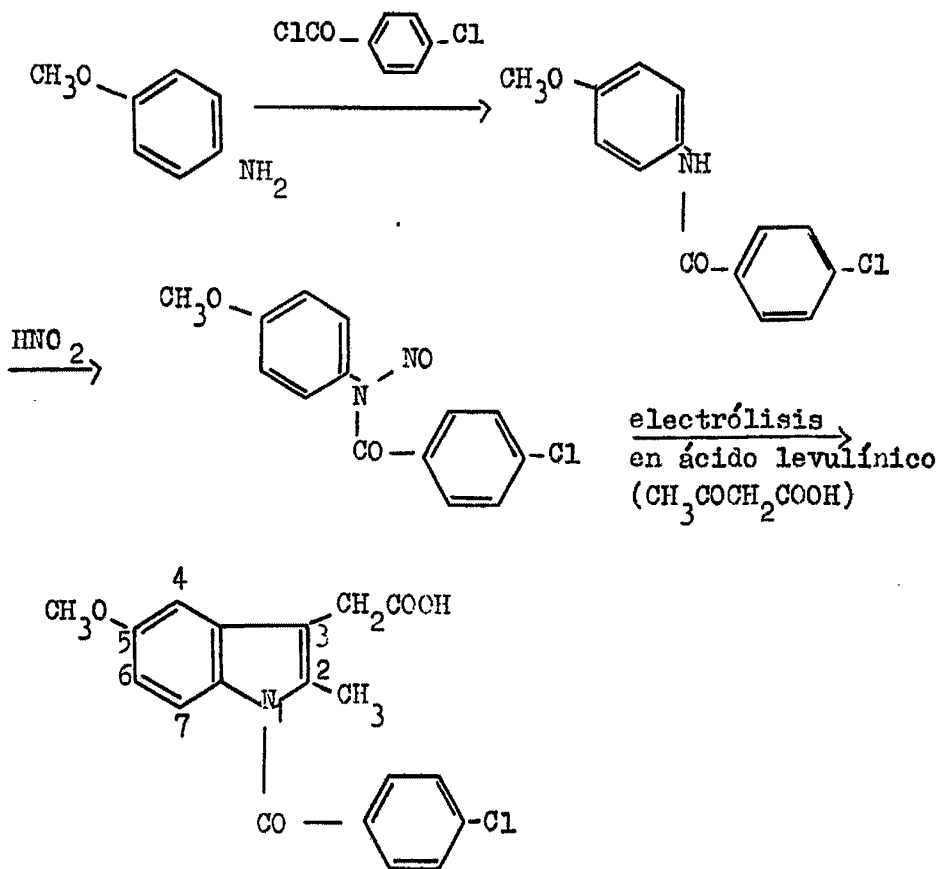


374751

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la síntesis del ácido 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-indol-3-acético con un nuevo procedimiento que permite una reducción del número de los pasos y que presenta la ventaja de partir de materias primas de síntesis bastante simple. - - - - -

El esquema de síntesis seguido es: - - - - -



374751

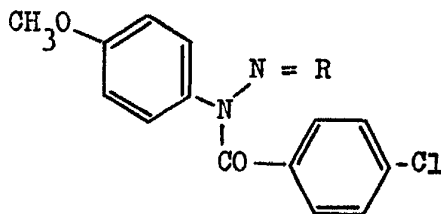
11D



Acido 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-indol-3-
-acético. - - - - -

5. En una de las síntesis descritas anteriormente, por ejemplo, es necesario sintetizar en cuatro pasos, el núcleo del ácido 2-metil-5-metoxi-indol-3-acético, proteger entonces el carboxilo por esterificación, acilar en presencia de soda mida o sodio hidruro con el cloruro del ácido p-clorobenzoico en posición 1 y liberar nuevamente el grupo carboxílico en condiciones tales que no saponifiquen el radical p-clorobenzoilico introducido.
10. - - - - -

Otra síntesis parte en cambio de la p-metoxifenilhidracina, que se obtiene de la p-anisidina en dos o más pasos; el derivado hidracínico va protegido en el grupo -NH₂ y acilado con el cloruro del ácido p-clorobenzoico en piridina en el grupo -NH, de modo que dé:
15. - - - - -



en la que R es generalmente un grupo alquilidén del tipo =CH-alquilo. - - - - -

El producto obtenido es saponificado y ciclizado con ácido levulínico para dar el producto final deseado. - -

20. En cambio, la síntesis descrita en este procedimiento tiene la ventaja de realizar la acilación con el cloruro del ácido p-clorobenzoico sobre la p-anisidina y por tan-

374751

1101



to sin ninguna dificultad y sin necesidad de proteger otros grupos funcionales. La acilación tiene lugar con un rendimiento cuantitativo y el producto obtenido es bastante estable. La nitración es bastante simple y puede realizarse con sodio nitrito en ácido acético o con nitrito de isoamilo y da lugar al producto: $\overline{\text{N}}\text{-(p-clorobenzoil)-N-nitroso}\overline{\text{p-metoxi-anilina}}$ que no había sido descrito anteriormente, por cuanto saben los inventores. - - - - -

5.

10.

15.

La reducción del grupo nitroso tiene lugar bastante fácilmente con el método electrolítico que, como es conocido, es poco costoso y que puede ser conducido, en este caso, usando el ácido levulínico como electrolito. A medida que se produce la reducción tiene lugar la reacción de condensación sin ni siquiera la necesidad de calentar el medio dada la exotermicidad de la reacción. Los ejemplos que siguen describen pero no limitan la presente invención. - - - - -

EJEMPLO 1

$\overline{\text{N}}\text{-(p-clorobenzoil)-N-nitroso}\overline{\text{p-metoxi-anilina}}$

20.

25.

12,3 kg de p-anisidina se disuelven en piridina anhidra (8 kg) y se les adicionan, a porciones bajo agitación y enfriando exteriormente, 17,5 kg de cloruro del ácido p-clorobenzóico. Se deja bajo agitación durante 3 h, se calienta durante 1 h a 60° y se vierte sobre hielo triturado. Se centrifuga y se seca en horno al vacío el producto obtenido. Se obtienen 25 kg con un rendimiento del 95,5%. P.f. 209-211°. - - - - -

374751



EJEMPLO 2

\overline{N} -(p-clorobenzoil)-N-nitroso/p-metoxi-anilina

25 kg de \overline{N} -(p-clorobenzoil)/p-metoxi-anilina se disuelven a 60° en 500 l de ácido acético glacial y se les

5. adicionan 12 kg de sodio nitrito, a pequeñas porciones. Se enfria a t.a. Precipita un sólido voluminoso que se filtra y se lava con agua fría. Se obtienen 20 kg de producto después de secado a no más de 35° al vacío. - - - - -

La nitración puede ser efectuada también con nitrito

10. de isoamilo. - - - - -

EJEMPLO 3

Acido 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-indol-3-acético

El aparato para la reducción electrolitica está constituido por un cátodo de plomo y un ánodo de grafito y una

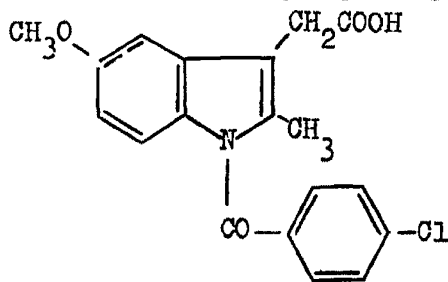
15. membrana de amianto teflonado que separa la parte anódica, en la que se invierten 50 kg de ácido levulínico, de la parte catódica que contiene 30 kg de ácido levulínico. - - - - -

20 kg de \overline{N} -(p-clorobenzoil)-N-nitroso/p-metoxi-anilina se disuelven en 20 kg de ácido levulínico a 40° y se adicionan lentamente a la parte catódica, mientras se aplica una

20. diferencia de potencial a los dos electrodos. Se controla la temperatura de modo que no supere los 75°. Después de 12 h se recoge la parte catódica caliente y se diluye con 30 kg de agua caliente. Cristaliza por enfriamiento el ácido 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-indol-3-acético con p.f. 159-160°.

25. Se obtienen 23 kg del producto. - - - - -

374751



2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE ACIDOS ORGANICOS". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de siete hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 11 DIC. 1969

P. A. M. CURELL SUÑOL

Por Poder
Firmado: F. Cortijos