

283

PATENTE DE INVENCION

409283

Case No. 24.043/C.

f.c. 16-7-75

| | |
|-----------|------|
| Int. Cl.: | C07D |
| | |
| | |

Memoria Descriptiva

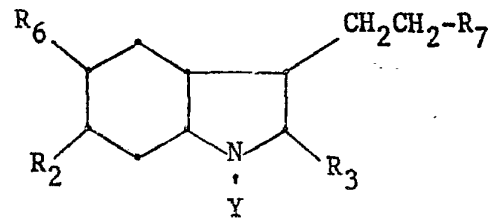
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ACILO-3-INDOLINAS.

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de 1-acilo-3-indolina, de fórmula:

409283



(I)

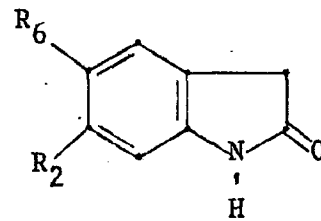
5.

en la que R_2 es hidrógeno, alcoxi inferior o nitro, R_3 es hidrógeno o metilo, R_6 es hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi inferior, nitro, acetamido o metilendioxi cuando se toma junto con R_2 , R_7 es cloro, bromo, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, e Y es alcanoilo inferior o benzoilo.

10.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15.



II

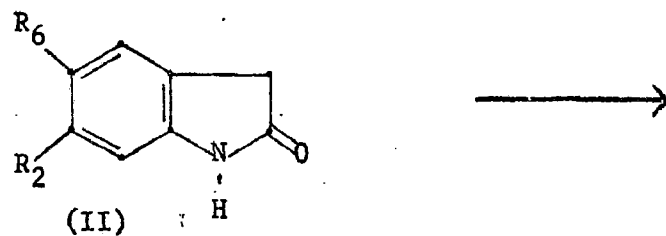
20.

en la que R_2 y R_6 se definen como anteriormente, con un éster oxalato para formar el correspondiente éster de isatilidina, el cual se reduce para formar el correspondiente 3-indolina-etanol, tras lo cual se acila para formar el correspondiente 1-acil-3-indolinaetanol.

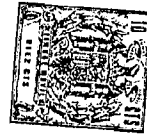
25.

El procedimiento de la invención, transcurre según el siguiente esquema de reacción:

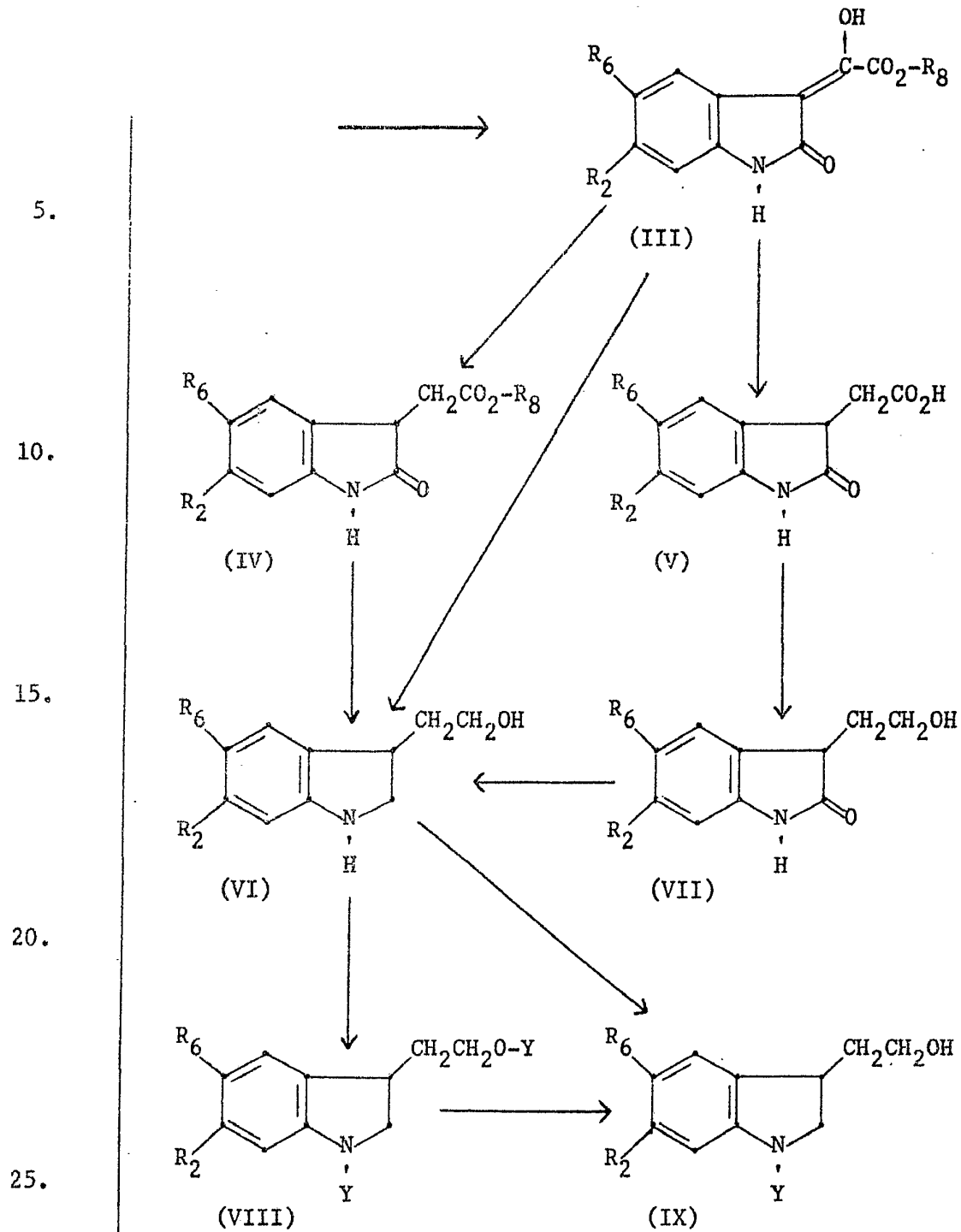
30.



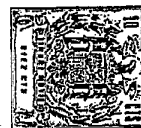
(II)



409283



en donde R_2 , R_6 e Y se definen como anteriormente y R_8 es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo-alquilo inferior, tal como bencilo, α -fenetilo y β -fenetilo.



409283

- La condensación de un oxindol (II) con un éster de oxalato (tal como oxalato de dimetilo, oxalato de diisopropilo, oxalato de dibencilo, etc.), proporciona el correspondiente isatiliden éster (III). Esta última sustancia puede convertirse en los 1-acilo-3-indolina etanoles (IX) mediante diversas rutas. Reducción de Clemensen del isatiliden éster (III) da el éster oxindolacético (IV). La reducción con diborano del éster oxindolacético (IV) da el indolina etanol (VI). Alternativamente, el isatiliden éster (III) puede convertirse directamente en el indolin etanol (VI) por reducción con diborano en exceso. Cuando el grupo esterificante (R_g) es bencilo, hidrogenación catalítica del isatiliden éster (III) utilizando un catalizador de paladio sobre carbón proporciona el ácido oxindolacético (V). Esta última sustancia puede convertirse en los indolina etanoles (VI). Por lo tanto, tratamiento de (V) con cloroformiato de alquilo inferior produce un anhídrido carbónico mixto. Reducción de este anhídrido carbónico con borohidruro de sodio proporciona el oxindoliletanol (VII). El tratamiento de (VII) con diborano proporciona el indolina etanol (VI). La conversión de (VI) en los útiles 1-acilo-3-indolina etanoles (IX) puede lograrse por ya sea dos procedimientos. Así, tratamiento de (VI) con un haluro de acilo (YCl o YBr) o un anhídrido de acilo (Y_2O) bajo las condiciones de Schotten-Bauman proporciona el 1-acilo-3-indolina etanol (IX) directamente. Alternativamente, el tratamiento del indolina etanol (VI) con un haluro de acilo o un anhídrido de acilo en piridina produce el O,N-diacil derivado (VIII). El grupo O-acilo puede eliminarse selectivamente para dar el 1-acilo-3-in-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

409283



dolina etanol (IX). El metóxido de sodio en metanol es particularmente útil para esta des-O-acilación. Las soluciones de amoníaco o trietilamina en metanol también pueden ser útiles para esta desacilación selectiva.

5.

EJEMPLO 1

Preparación de 3-(2-hidroxietyl)-2-indolina

10. A una solución de 2,35 g. de ácido oxindol-3-acético [*J. Am. Chem. Soc.* 75, 5305 (1953)] en 18 ml de tetrahidrofurano a -5° C. en una atmósfera de argón se agrega 1,71 ml de trietilamina y luego 1,53 ml de clorocarbonato de etilo, La mezcla se agita a -5° C. durante 30 minutos y luego se filtra. El filtrado se agrega gota a gota a una solución fría de 1,16 g. de borohidruro de sodio y 18 ml de agua, y la solución luego se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se

15. vuelve fuertemente ácida con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con solución de cloruro de sodio saturada, solución de hidróxido de sodio y con solución de cloruro de

20. sodio saturada. El extracto orgánico se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida dejando una goma clara que se cristaliza con éter y se recristaliza con acetona-éter de petróleo (30 - 60° C.) proporcionando 3-(2-hidroxietyl)-2-indolinona, p.f. 111 - 112° C.

25.

EJEMPLO 2

Preparación de la 3-indolinaetanol

30. Una solución de 531 mg de 3-(2-hidroxietyl)-2-indolinona en 35 ml de tetrahidrofurano se purifica con argón y se agregan 6,5 ml de borano 1M en tetrahidrofurano. La solución se calienta bajo reflujo durante 18 horas,



5. luego el solvente se separa bajo presión reducida. El vidrio residual se disuelve en 35 ml de metanol y se calienta bajo reflujo durante 4 horas. El metanol se elimina bajo presión reducida y la goma residual se disuelve en 25 ml de acetato de etilo. La solución orgánica se extrae con dos porciones de 15 ml de ácido clorhídrico 1N. El extracto ácido se vuelve alcalino con hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida proporcionando 3-indolinaetanol con un aceite.

EJEMPLO 3

Preparación de 1-acetil-3-indolinaetanol

15. A una suspensión de 11,3 g. de ácido 1-acetil-3-indolinacético [J. Org. Chem. 28, 2794 (1963)] en 90 ml de tetrahidrofurano a 0° C. se agrega 9,0 ml de dietilamina. La solución resultante se agita a -5° C. y se agrega gota a gota 6,3 ml de clorocarbonato de etilo. La mezcla de reacción se deja elevar a 28° C. durante un periodo de 30 minutos y luego se filtra libre del clorhidrato de trietilamina. El filtrado claro se agrega gota a gota a una solución de 5,25 g. de borohidruro de sodio en 90 ml de agua agitada en un baño de hielo y la agitación se continua durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita nuevamente en un baño de hielo y se acidifica con ácido clorhídrico 1N. La solución ácida se extrae con acetato de etilo y el extracto orgánico se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada, se seca con sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida dejando una goma clara que pesa 5,2 g. El producto
- 20.
- 25.
- 30.

409283⁻⁷⁻



5. crudo se disuelve en cloruro de metileno y se hace pasar a través de una columna de silicato de magnesio sintético recogiendo aquella fracción eluida por 2:8-acetona:metileno cloruro. La goma resultante se cristaliza con éter etílico proporcionando 2,5 g. de 1-acetil-3-indolinaetanol, p.f. 49 - 52° C.

EJEMPLO 4

Preparación de 1-acetil-3-indolinaetanol

10. A una suspensión de 4,38 g. de ácido 1-acetil-3-indolinacético en 45 ml de tetrahidrofurano a 19° C. se agrega gota a gota 25 ml de borano 1M en tetrahidrofurano. La solución se agita durante 1 hora, luego se diluye con 20 ml de agua y 30 ml de solución de cloruro de sodio saturada. La mezcla se extrae con éter y el extracto orgánico se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada y solución de cloruro de sodio saturada, luego se extrae con solución de ácido clorhídrico 6N. El extracto ácido se vuelve alcalino con solución de hidróxido de sodio 10N y se extrae con éter. El extracto de éter se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida proporcionando 3,02 g. de 1-acetil-3-indolinaetanol como una goma de suficiente pureza para reacciones subsiguientes.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 5

25. Preparación de etil 5,6-dimetoxi-2-oxo- Δ ^{3, α} -indolina-glicolato

30. A una solución de 4,82 g. de 5,6-dimetoxioindol [J. Am. Chem. Soc. 77, 3844 (1955)] en 50 ml de dimetilformamida agitada en un baño de hielo en una atmósfera de argón se agrega 1,25 g. de hidruro de sodio en disper-



5. sión de aceite (concentración de 60,2 %). La mezcla se agita durante 30 minutos y luego se agrega gota a gota una solución de 5,35 g. de oxalato de dietilo en 25 ml de dimetilformamida. La solución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluye con 150 ml de agua. La solución acuosa se agita en un baño de hielo y se acidifica con ácido clorhídrico. El sólido colorado resultante se recoge y se recrystaliza con acetona proporcionando etil 5,6-dimetoxi-2-oxo- $\Delta^{3,\alpha}$ -indolinaglicolato, p.f. 183 - 185° C.
10. desc.

EJEMPLO 6

Preparación de etil 5,6-dimetoxi-2-oxo-3-indolinacetato

15. A una suspensión de 0,73 g. de etil 5,6-dimetoxi-2-oxo- $\Delta^{3,\alpha}$ -indolinglicolato en 50 ml de ácido acético se agrega amalgama de cinc recientemente preparada (a partir de 11 g. de cinc y 1,1 g. de cloruro mercurico). La mezcla se agita bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfría y se filtra y el filtrado se reduce en volumen hasta 10 ml bajo presión reducida. El residuo se diluye con 50 ml de agua y se extrae con éter. El extracto de éter se lava con solución de carbonato de sodio saturada y solución de cloruro de sodio saturada, luego se seca con sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La masa sólida resultante se cristaliza con acetona-éter de petróleo (30 - 60° C.) proporcionando etil 5,6-dimetoxi-2-oxo-3-indolinacetato, p.f. 123 - 124° C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 7

Preparación de 5,6-dimetoxi-3-indolinaetanol

30. A una solución de 1,95 g. de etil 5,6-dimetoxi-2-oxindolinacetato en 100 ml de tetrahidrofurano agitada

409283

- 9 -



5. en un baño de hielo en una atmósfera de argón se agregan 40 ml de borano 1M en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y luego se calienta bajo reflujo durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se calienta a 100° C. con 100 ml de ácido clorhídrico 1N. La solución ácida se enfría y se lava con acetato de etilo, luego se enfría en un baño de hielo y se hace alcalina con solución de hidróxido de sodio acuoso. La solución alcalina se extrae con acetato de etilo, El extracto orgánico se lava con cloruro de sodio saturado, se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida proporcionando 1,23 g. de 5,6-dimetoxi-3-indolinaetanol como una goma.
- 10.

EJEMPLO 8

15. Preparación de 5,6-dimetoxi-3-indolinaetanol

- A una solución parcial de 2,93 g. de etil 5,6-dimetoxi-2-oxo- $\Delta^{3,\alpha}$ -indolinaglicolato en 150 ml de tetrahidrofurano agitada a -5° C. en una atmósfera de argón se agregan 80 ml de una solución 1M de borano en tetrahidrofurano. La solución se agita a -5° C. durante 1 hora, se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y finalmente se calienta a temperatura de reflujo durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se calienta con 100 ml de hidróxido de sodio 1N sobre un baño de vapor durante 1 hora. La solución alcalina enfriada se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se extrae con ácido clorhídrico 1N. El extracto de ácido clorhídrico se hace alcalino con hidróxido de sodio 5N, se extrae con acetato de etilo y el extracto se evapora bajo presión reducida proporcionando
- 20.
- 25.
- 30.



0,82 g. de 5,6-dimetoxi-3-indolinaetanol.

EJEMPLO 9

Preparación de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-indolinaetanol

5. Una solución de 1,23 g. de 5,6-dimetoxiindolina-3-etanol en 60 ml de ácido clorhídrico de 0,5N se vuelve alcalina con hidróxido de sodio 10N. La mezcla se agita en un baño de hielo y se agregan gota a gota 2 ml de anhídrido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos manteniendo la alcalinidad mediante la adición de solución de hidróxido de sodio. Se agregan 12 ml adicionales de anhídrido acético y la mezcla se agita durante 1 hora. La solución se extrae con acetato de etilo y los extractos se lavan con solución de cloruro de sodio saturada, se secan con sulfato de magnesio y se evaporan bajo presión reducida. La goma residual se cristaliza con acetona-éter de petróleo (30 - 60° C.) proporcionando 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-indolinaetanol, p.f. 148 - 150° C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 10

Preparación de 4,5-metilendioxi-2-nitrofenilacético ácido

20. Una suspensión de 25 g. de ácido 4,5-metilendioxi-2-nitrofenilacético [*J. Org. Chem.* 17, 568 (1952)] en 110 ml de ácido acético se agita a 15° C. mientras que se agregan 40,5 ml de ácido nítrico concentrado en porciones manteniendo la temperatura a 40° C. La mezcla se agita durante 40 minutos adicionales, luego se agrega 800 ml de agua helada. El ácido 4,5-metilendioxi-2-nitrofenilacético se recoge como 24,5 g. de cristales amarillos, p.f. 185 - 188° C.
- 25.

EJEMPLO 11

30. Preparación de metil 4,5-metilendioxi-2-nitrofenil-acetato

409283



5. Una solución de 25 g. de ácido 4,5-metilendioxi-2-nitrofenilacético y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado en 500 ml de metanol se calienta a temperatura de reflujo durante 18 horas. La solución se enfría y se agregan 5 g. de acetato de sodio anhidro. El precipitado resultante se recoge y se lava con agua proporcionando 17,8 g. de metil 4,5-metilendioxi-2-nitrofenilacetato, p.f. 106 - 108° C. Dilución del filtrado con agua proporciona 5,8 g. adicionales de producto p.f. 106 - 108° C.

10.

EJEMPLO 12

Preparación de metil 2-amino-4,5-metilendioxfenilacetato

15. Una mezcla de 11 g. de metil 2-nitro-4,5-metilendioxfenilacetato y 1,1 g. de catalizador de paladio sobre carbono al 10 % en 200 ml de etanol se agita con hidrógeno hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra libre de catalizador y se evapora bajo presión reducida proporcionando metil 2-amino-4,5-metilendioxfenilacetato con un sólido blanco.

EJEMPLO 13

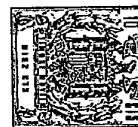
20. Preparación de 5,7-dihidro-6H-1,3-dioxolo/4,5-f/indol-6-ona

25. Una solución de 1,0 g. de metil 2-amino-4,5-metilendioxfenilacetato en 5 ml de ácido acético se purifica con argón y se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La solución de ácido acético caliente se agita y se diluye con agua hasta que se forman cristales. La mezcla se enfría y 660 mg de 5,7-dihidro-6H-1,3-dioxolo/4,5-f/indol-6-ona, p.f. 222 - 225° C., se recogen por filtración.

EJEMPLO 14

30. Preparación de etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo/4,5-f/

409283



indol- $\Delta^{7,\alpha}$ -glicolato

5. Una solución de 5,31 g. de 5,7-dihidro-6H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol-6-ona en 50 ml de dimetilformamida se agita en un baño de hielo en una atmósfera de argón con 1,45 g. de dispersión de hidruro de sodio en aceite (60,2 % de concentración) durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agrega una solución de 6,07 ml de dietiloxalato en 25 ml de dimetilformamida. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se
10. agrega 150 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado colorado resultante se recoge por filtración y se recrystaliza con acetona proporcionando etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol- $\Delta^{7,\alpha}$ -glicolato, pf. 246 - 248° C.

15.

EJEMPLO 15

Preparación de etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol-7-acetato

20. Una suspensión de 1,39 g. de etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol- $\Delta^{7,\alpha}$ -glicolato en 1,39 g. al 10 % de catalizador de paladio sobre carbón en 50 ml de ácido acético que contiene 0,25 ml de ácido sulfúrico concentrado se agita con hidrógeno hasta que se absorben 2 equivalentes molares de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra directamente en 1,0 g. de acetato de sodio anhidro y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La solución
25. de acetato de etilo se evapora en vacío y el residuo se cristaliza con acetona-éter de petróleo (30 - 60° C.) proporcionando etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol-7-acetato, p.f. 151 - 152° C.
- 30.

409283



EJEMPLO 16

Preparación de etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$,
5- \underline{f} indol-7-acetato

5. A una suspensión de 1,39 g. de etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$,5- \underline{f} indol- $\Delta^{7,\alpha}$ -glicolato en 50 ml de ácido acético se agrega amalgama de cinc preparada a partir de 11 g. de cinc y 1,1 g. de cloruro mercúrico. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas, luego se enfría y se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida hasta un volumen de 10 ml y se diluye con 100 ml de agua. La solución se extrae con acetato de etilo y los extractos se lavan sucesivamente con solución salina, solución de bicarbonato de sodio y con solución salina. El acetato de etilo se evapora bajo presión reducida y el residuo se cristaliza con acetona-éter de petróleo (30 - 60° C.) proporcionando etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$,5- \underline{f} indol-7-acetato; p.f. 150 - 151° C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 17

20. Preparación de 6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$,5- \underline{f} indol-7-etanol
-

25. A una solución de 1,0 g. de etil 5,6-dihidro-6-oxo-7H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$,5- \underline{f} indol-7-acetato en 50 ml de tetrahidrofurano agitado a -5° C. en una atmósfera de argón se agregan 21,8 ml de una solución 1M de borano en tetrahidrofurano. La solución se agita a 0° C. durante 15 minutos a temperatura ambiente durante 90 minutos y finalmente se calienta a reflujo durante 18 horas. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se calienta en un baño de vapor con 50 ml de ácido clorhídrico 1N du-
- 30.



5. rante 1 hora. La solución se lava con acetato de etilo, se vuelve alcalina con hidróxido de sodio 10N y se extrae con acetato de etilo. El solvente se elimina bajo presión reducida dejando 0,6 g. de 6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$, 5- \overline{f} indol-7-etanol como un aceite ámbar.

EJEMPLO 18

Preparación de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$, 5- \overline{f} -indol-7-etil acetato

10. Una solución de 0,6 g. de 6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$, 5- \overline{f} indol-7-etanol en 10 ml de piridina y 0,9 ml de anhídrido acético se calienta en un baño de vapor durante 2 horas. La solución se enfría, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N y solución salina y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cristaliza con acetona-éter de petróleo (30 - 60° C.) proporcionando 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$, 5- \overline{f} indol-7-etilacetato, p.f. 93 - 94° C.

EJEMPLO 19

20. Preparación de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$, 5- \overline{f} -indol-7-etanol
-

25. Una solución de 200 mg de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$, 5- \overline{f} indol-7-etilacetato y 40 mg de metóxido de sodio en 10 ml de metanol se calienta a reflujo durante 2 horas, luego se evapora bajo presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La solución de acetato de etilo se separa y se evapora bajo presión reducida el residuo se cristaliza con acetona-éter de petróleo (30 - 60° C.) proporcionando 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo- $\overline{4}$, 5- \overline{f} indol-7-etanol, p.f. 140 -

409283



141° C.

EJEMPLO 20

Preparación de 1-acetil-5-amino-3-indolinaetanol

5. Una mezcla de 3,0 g. (0,012 mol) de 1-acetil-5-nitro-3-indolinaetanol y 300 mg de óxido de platino al 83 % en 200 ml de etanol se agita bajo 2,81 kg/cm² de hidrógeno durante 30 minutos. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para proporcionar 1-acetil-5-amino-3-indolinaetanol como un aceite amarillo.

EJEMPLO 21

Preparación de N-[1-acetil-3-(2-acetoxietil)-5-indolinil]-acetamido

15. Una solución de 3,1 g. (0,014 mol) de 1-acetil-5-amino-3-indolinaetanol en 40 ml de piridina y 5 ml de anhídrido acético se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos. Luego de filtración con agua la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se cristaliza con acetona para proporcionar N-[1-acetil-3-(2-acetoxietil)-5-indolinil]-acetamida, p.f. 163 - 164° C.

EJEMPLO 22

Preparación de N-[1-acetil-3-(2-hidroxietil)-5-indolinil]-acetamida

25. Una mezcla de 1,4 g. (0,0046 mol) de N-[1-acetil-3-(2-acetoxietil)-5-indolinil]-acetamida, y 0,50 g. (0,0093 mol) de metóxido de sodio en 40 ml de metanol se agita bajo reflujo durante 30 minutos. El metanol se elimina por destilación y el aceite residual se disuelve en

30.



409283

5. agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se se-
ca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo
se recristaliza con acetona-éter para proporcionar N-[1-
acetil-3-(2-hidroxietyl)-5-indolinil]acetamida, p.f. 181 -
182° C.

EJEMPLO 23

Preparación de etil-5-metoxi-2-metil-3-indolinacetato

10. Una mezcla de 25 g. (0,11 mol) de ácido 5-meto-
xi-2-metil-3-indolacético, 260 ml de ácido clorhídrico,
260 ml de etanol y 104 g. de estaño se calienta bajo re-
flujo tres días y se filtra. El filtrado se concentra y
el aceite residual se disuelve en etanol previamente sa-
turado con cloruro de hidrógeno. La mezcla se agita bajo
reflujo durante 16 horas y luego se concentra. El concen-
15. trado se vuelve alcalino con solución de bicarbonato de
sodio saturada. La mezcla se filtra y el filtrado se ex-
trae con éter. El extracto de éter se lava con bicarbona-
to de sodio saturado y solución de cloruro de sodio satu-
rada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se
20. concentra para proporcionar etil 5-metoxi-2-metil-3-indo-
linacetato un aceite levemente coloreado.

EJEMPLO 24

Preparación de 2-metil-5-metoxi-3-indolinaetanol

25. A una suspensión agitada de 7,5 g. (0,20 mol)
de hidruro de aluminio y litio en 1,5 lt. de tetrahidro-
furano se agregan 27 g. (0,11 ml) de etil 2-metil-5-meto-
xi-3-indolinaacetato. La mezcla se agita a reflujo duran-
te 18 horas, se enfría y se agrega una solución acuosa de
tartrato de potasio y sodio. La mezcla de reacción se fil-
30. tra y la torta de filtro se lava con acetato de etilo. El

409283



5. filtrado se concentra hasta un aceite que se disuelve en benceno, se trata con carbón activado se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra a través de tierra de diatomea y se evapora bajo presión reducida. El aceite resultante se enfría en el refrigerador para proporcionar 2-metil-5-metoxi-3-indolinaetanol como cristales de blanco gris, p.f. 79 - 81° C.

EJEMPLO 25

Preparación de 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolinaetanol

10. A una suspensión agitada de 10 g. (0,05 mol) de 2-metil-5-metoxi-3-indolinaetanol en 0,5 lt. de hidróxido de sodio 10N se agregan 9,9 g. (0,10 mol) de anhídrido acético. Luego de dejar agitar durante la noche la mezcla de reacción se extrae con el acetato de etilo. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra hasta un aceite claro. El aceite se suspende en 1 lt. de solución de hidróxido de sodio 2N y se deja agitar durante la noche. La mezcla de reacción se filtra y la torta de filtro se lava con éter y éter de petróleo para proporcionar 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolinaetanol como cristales blancuzcos, p.f. 71 - 73° C.

EJEMPLO 26

25. Preparación de 1-acetil-2-metil-5-metoxi-6-nitro-3-indolinaetanol

30. Una solución de 1,00 g. de 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolinaetanol en 25 ml de ácido acético glacial se agita en un baño de hielo y se trata con 1 ml de ácido nítrico fumante. La solución se agita a temperatura am-

409283



biente durante 1 hora y se vierte sobre hielo molido para dar cristales anaranjados de 1-acetil-2-metil-5-metoxi-6-nitro-3-indolinaetanol.

EJEMPLO 27

5. Preparación de etil 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indol acetato

Una mezcla de 3,8 g. (0,019 mol) de 3,4-dimetoxifenilhidrazina clorhidrato, 2,4 ml (0,017 mol) de levulinato de etilo, y 40 ml de cloruro de hidrógeno etanólico se agita bajo reflujo durante 30 minutos. El etanol se evapora bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto se lava con solución de bicarbonato de sodio acuosa, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. Cristalización con éter-éter de petróleo proporciona etil 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indol acetato, p.f. 78 - 79° C.

10.

15.

EJEMPLO 28

Preparación de etil 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolina acetato

Una mezcla de 3,0 g. (0,011 mol) de etil 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indol acetato, 7,0 g. (0,059 mol) de estaño, 35 ml de etanol, y 35 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta bajo reflujo durante 1 hora. Se agrega 7,0 g. adicionales (0,059 mol) de estaño y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 6 horas. El exceso de estaño se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua, se vuelve alcalino con solución de hidróxido de sodio acuosa, y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar etil 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indo-

20.

25.

30.

409283



lina acetato como un aceite amarillo.

EJEMPLO 29

Preparación de 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolinaetanol

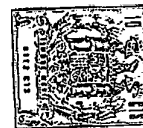
5. Una suspensión de 10 g. (0,26 mol) de hidruro de aluminio y litio en 300 ml de tetrahidrofurano se agita bajo una atmósfera de argón mientras que se agrega una solución de 20 g. (0,072 mol) de etil 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolina-acetato en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita bajo reflujo durante 2 horas y luego se trata con solución de tartrato de potasio y sodio acuosa. El precipitado se separa por filtración y se lava con acetato de etilo. El filtrado se seca sobre magnesio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolinaetanol como un aceite amarillo,
- 10.
- 15.

EJEMPLO 30

Preparación de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolina-etilbenzoato

20. Una solución de 16 g. (0,069 mol) de 5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolinaetanol en 100 ml de piridina se agita mientras se agrega gota a gota 16 g. (0,14 mol) de cloruro de benzoilo. La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos y luego se divide entre agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se separa, se lava con solución de hidróxido de sodio acuosa y se diluye con ácido clorhídrico, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. El aceite residual se cristaliza con metanol para proporcionar 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolinaetil benzoato, p.f. 135 - 136° C.
- 25.
- 30.

409283



EJEMPLO 31

Preparación de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolina-
etanol

5. A una suspensión de 3,0 g. (0,0068 mol) de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolinaetil benzoato en 20 ml de metanol se agrega 1,5 g. (0,028 mol) de metóxido de sodio. La mezcla se agita bajo reflujo durante 1 hora y luego se evapora bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío para proporcionar 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolinaetanol como un aceite amarillo.
- 10.

EJEMPLO 32

Preparación de 5-metoxi-2-metil-1-p-nitrobenzoil-3-indolinaetanol

15. Una solución de 415 mg (2,0 mmol) de 5-metoxi-2-metil-3-indolinaetanol en 5 ml de cloruro de metileno se trata con 200 mg (5,0 mmol) de hidróxido de sodio en 5 ml de agua. La mezcla se trata con una solución de 376 mg (2,0 mmol) de cloruro de p-nitrobenzoilo en 5 ml de cloruro de metileno y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se separa, y la capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca y se evapora para proporcionar un aceite amarillo que se cristaliza con éter-hexano para dar prismas amarillos, p.f. 135 - 138° C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 33

Preparación de 5-metoxi-2-metil-1-(p-clorobenzoil)-3-indolinaetanol

30. Una solución de 415 mg (2,0 mmol) de 5-metoxi-2-metil-3-indolinaetanol en 10 ml de clorhidrato metileno



5. se trata con 365 mg (2,05 mmol) de cloruro de p-clorobenzoilo en cloruro de metileno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente en 16 horas. La capa orgánica se separa, se lava con agua y se evapora para dar un vidrio blanco.

EJEMPLO 34

Preparación de 1-acetil-3-(2-bromoetil)indolina

10. A una solución de 410 mg de 1-acetil-3-indolina-etanol en 25 ml de benceno y una atmósfera de argón se agrega 0,117 ml de tribromuro de fósforo y una gota de piridina. La mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría y la solución de benceno se decanta en 20 ml de agua helada y 10 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada. La solución orgánica se separa, se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada y solución de cloruro de sodio saturada y se seca con sulfato de magnesio. El solvente se elimina bajo presión reducida y la goma resultante se cristaliza con una mezcla de acetona-hexano proporcionando 1-acetil-3-(2-bromoetil)indolina, p.f. 80 - 82° C.

15.

20.

EJEMPLO 35

Preparación de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxi-indolina

25. A una solución parcial de 254 mg de 1-acetil-5,6-dimetoxi-3-indolina-etanol en 25 ml de benceno en una atmósfera de argón se agrega una gota de piridina y 0,056 ml de tribromuro de fósforo. La mezcla se agita y se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría y la solución de benceno se decanta en 20 ml de agua helada y 5 ml de solución de bicarbonato de

30.

409283



5. sodio saturada. La solución orgánica se separa, se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada y solución de cloruro de sodio saturada. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y la goma residual se cristaliza con acetona-éter de petróleo (30 - 60° C.) proporcionando 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxiindolina, p.f. 103 - 105° C.

EJEMPLO 36

10. Preparación de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol-7-etilbromuro

15. A una solución parcial de 1,5 g. de 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol-7-etanol en 150 ml de benceno purificado con argón se agregan 10 gotas de piridina, y 0,35 ml de tribromuro de fósforo. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfría y el líquido sobrenadante se vierte en 120 ml de agua helada agitada y 70 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se separa y se evapora bajo presión reducida. El sólido residual se cristaliza con acetona-éter de petróleo (p. eb. 30 - 60° C.) proporcionando 5-acetil-6,7-dihidro-5H-1,3-dioxolo[4,5-f]indol-7-etil bromuro, p.f. 147 - 148° C.

EJEMPLO 37

25. Preparación de 1-acetil-5-nitro-3-indolinaetil-p-toluen-sulfonato

30. Una solución de 1,0 g. (0,0040 mol) de 1-acetil-5-nitro-3-indolinaetanol y 1,5 g. (0,0080 mol) de p-toluensulfonilo en 20 ml de piridina se mantiene a 0° C. durante 18 horas. La mezcla se vierte en agua helada y se



5. extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cristaliza con éter-éter de petróleo para proporcionar 1-acetil-5-nitro-3-indolina etil p-toluensulfonato, p.f. 118 - 120° C.

EJEMPLO 38

Preparación de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5-cloroindolina

10. Una mezcla de 1,19 g. (5 mmol) de 1-acetil-5-cloro-3-indolinaetanol, 0,29 ml de tribromuro de fósforo y 3 gotas de piridina en 50 ml de benceno se calienta a temperatura de reflujo durante 16 horas. La solución sobrenadante se decanta a partir de un lodo anaranjado en agua con hielo molido. La capa orgánica se lava con solución de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Trituración de residuo con éter de petróleo (p.eb. 30 - 60° C.) da cristales blancos, p.f. 115 - 117° C. Recristalización con acetona-hexano eleva el punto de fusión a 120 - 121° C.

EJEMPLO 39

20. Preparación de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-2-metil-5-metoxiindolina

25. De la manera descrita en el Ejemplo 34 a partir de 430 mg (0,0017 mol) 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolinaetanol y 440 mg (0,0017 mol) de tribromuro de fósforo se obtiene 1-acetil-3-(2-bromoetil)-2-metil-5-metoxiindolina como un sólido de color crema, p.f. 108 - 110° C.

EJEMPLO 40

30. Preparación de 3-(2-bromoetil)-5-metoxi-2-metil-1-(p-nitrobenzoil)indolina



409283

5. Una mezcla de 356 mg (1,0 mol) de 5-metoxi-2-metil-1-(p-nitrobenzoil)-3-indolinaetanol y 135 mg (0,5 mmol) de tribromuro de fósforo en 20 ml de benceno que contiene una gota de piridina se calienta a reflujo durante 16 horas. La solución orgánica se lava con una solución de hidróxido de sodio al 5 % y luego con solución salina. La solución secada se evapora para dar un aceite que se somete a cromatografía sobre ácido de sílice. Luego de la eliminación de una impureza por elución con hexano-cloruro de metileno (1:1), el producto se eluye con cloruro de metileno. Este material se cristaliza con acetona-hexano para dar cristales amarillos, p.f. 156 - 158° C.

EJEMPLO 41

15. Preparación de 1-(p-clorobenzoil)-3-(2-cloroetil)-5-metoxi-2-metilindolina

20. Una solución de 500 mg (2,0 mmol) de 5-metoxi-2-metil-1-(p-clorobenzoil)-3-indolinaetanol y 240 mg (2,0 mmol) de cloruro de tionilo en 25 ml de benceno se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se agregan 240 mg adicionales (2,0 mmol) de cloruro de tionilo y la reacción se continua durante 1 hora. Cromatografía por capa delgada demuestra ahora que la reacción está completa. La solución se diluye con benceno, se lava sucesivamente con agua, solución de bicarbonato de sodio y agua, se seca y se evapora para dar un aceite.

EJEMPLO 42

25. Preparación de 3-(2-cloroetil)-5-metoxi-2-metilindolina

30. Una solución de 1,45 g. (7,0 mmol) de 5-metoxi-2-metil-3-indolinaetanol en 50 ml de benceno se trata con 830 mg (7,0 mmol) de cloruro de tionilo. La solución se



calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora y luego se enfría. Se agrega benceno adicional, y esta solución se lava con una solución de hidróxido de sodio al 2 % y agua. Eliminación del solvente da el producto como un líquido móvil.

5.

EJEMPLO 43

Preparación de 1-benzoil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxi-2-metilindolina

10.

Una solución de 2,6 g. (0,0075 mol) de 1-benzoil-5,6-dimetoxi-2-metil-3-indolinetanol en 25 ml de benceno se agita bajo una atmósfera de argón mientras que se agregan 2 gotas de piridina, y 0,40 ml (0,0042 mol) de tribromuro de fósforo la mezcla se agita bajo reflujo durante 2 horas y luego se vierte en una solución de bicarbonato de sodio acuosa enfriada con hielo. El extracto de éter de esta mezcla se lava con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. Cristalización de residuo con éter, proporciona 1-benzoil-3-(2-bromoetil)-5,6-dimetoxi-2-metilindolina, p.f. 125 - 127° C.

15.

20.

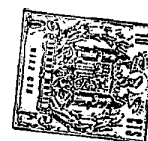
EJEMPLO 44

Preparación de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5-metoxi-2-metil-6-nitroindolina

25.

A 50 ml de ácido acético glacial se agrega 2,22 g. (0,00712 mol) de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-2-metil-5-metoxiindolina a una temperatura de baño de hielo. A esta solución agitada se agrega gota a gota con agitación 0,448 g. (0,00712 mol) de ácido nítrico fumante. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte sobre agua helada y se extrae con acetato

30.



- de etilo. El extracto orgánico se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se clarifica con carbón y se evapora para dar un aceite. Cristalización con heptano proporciona 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5-metoxi-2-metil-6-nitroindolina, p.f. 148 - 150° C.

EJEMPLO 45

Preparación de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5-metoxi-2-metil-6-nitroindolina

10. Mediante el procedimiento del Ejemplo 43 tratamiento de 1-acetil-2-metil-5-metoxi-6-nitro-3-indolina-etanol en benceno con tribromuro de fósforo da cristales amarillos de 1-acetil-3-(2-bromoetil)-5-metoxi-2-metil-6-nitroindolina, p.f. 147 - 150° C.

15. EJEMPLO 46

Preparación de 1-acetil-5-bromo-3-(2-bromoetil)indolina

- De la manera descrita en el Ejemplo 34, tratamiento de 1-acetil-5-bromo-3-indolinaetanol con tribromuro de fósforo en benceno es productor de 1-acetil-5-bromo-3-(2-bromoetil)indolina.

20.

EJEMPLO 47

Preparación de 5-metoxi-2-metil-1-(p-nitrobenzoil)-3-indolinaetil metansulfonato

25. Una solución de 1,00 g. de 5-metoxi-2-metil-1-(p-nitrobenzoil)-3-indolinaetanol y 1 ml de metano sulfonino cloruro en 20 ml de piridina se mantiene a 0° C. durante 18 horas. La mezcla se vierte en agua helada y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar el metano sulfonato.
- 30.

409283



EJEMPLO 48

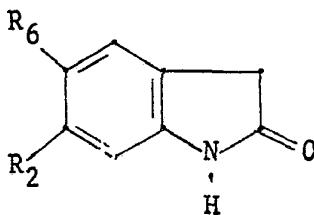
Preparación de N-1-acetil-3-(2-metansulfoniloxietil)-5-indolinil7acetamida

5. Una solución de 2,00 g. de N-1-acetil-3-(2-hidroxietil)-5-indolinil7acetamida y 2 ml de metano sulfonilo cloruro en 20 ml de piridina se mantiene a 0° C. durante 18 horas. La mezcla se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico con hielo molido, que luego se extrae con cloruro de metileno. El extracto secado se evapora para dar N-1-acetil-3-(2-metansulfoniloxietil)-5-indolinil7acetamida.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 27 de mayo de 1971, bajo el número Ser. No. 147.700; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre :
20. PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ACILO-3-INDOLINAS; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

1.- Procedimiento para preparar derivados de 1-acilo-3-indolinas, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



5.

en la que R_2 y R_3 son como se ha definido anteriormente, con un éster oxalato para formar el correspondiente éster de isatilidina, el cual se reduce para formar el correspondiente 3-indolina etanol; seguido por la acilación para formar el correspondiente 1-acilo-3-indolina etanol.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque donde la reducción se lleva a cabo de acuerdo con la reducción de Clemmensen seguido por reducción con diborano.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con un exceso de diborano.

20.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por hidrogenación catalítica.

5.- Procedimiento para preparar 1-acilo-3-indolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 4 DIC. 1972

Madrid,

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. GOMEZ ACEBO Y MOUET
p. p. Firmado: L. Gasta Fernández