

268685

28 JUN.



268685

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Firma: CHEMISCHE FABRIK VON HEYDEN A.G., entidad alemana, residente en MUENCHEN- 23 (ALEMANIA), Leopoldstrasse, 4, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE HALOGENUROS DE ACIDO SULFONICO Y SULFAMIDAS DEL INDOL Y DE SUS DERIVADOS".

Memoria Descriptiva

La introducción de restos de halogenuro sulfónico en el lado del benzol del indol no es posible con rendimiento satisfactorio, como han dado por resultado extensas investigaciones, siendo dificultado por lo tanto mucho por este mismo inconveniente igualmente la fabricación de sulfamidas importantes como producto intermedio para medicamentos.

Las razones para ello son:

a) La reaccionabilidad extraordinaria del anillo pirrólico en el sistema del indol que encauza substituyentes casi exclusivamente en posición 1,2,3, y

b) La sensibilidad relativamente grande del sistema heterocí-

28 JUN.



15

clico respecto a condiciones de reacción más fuertes en presencia de por ejemplo, ácido clorosulfónico, ácido sulfurico concentrado y otros agentes que deben efectuar la transformación de un sustituyente ya existente en el halogenuro de ácido sulfónico o en el grupo de sulfamida.

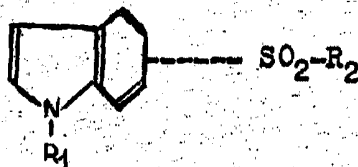
20

Tampoco una síntesis gradual de las combinaciones de ácido indol-sulfónico con un sustituyente de ácido sulfónico ya existente en un material base según el método de E.Fischer generalmente aplicable a los métodos citados, por ejemplo, en "Organic Synthesis" Coll. Vol.III, pag. 481, no lleva a rendimientos que permitan una explotación práctica.

25

En cambio se había encontrado ahora que de una forma de reacción sencilla y con muy buenos rendimientos se pueden llegar a tener halogenuros de ácido sulfónico o respectivamente sulfamidas del indol de la formula general

(I)

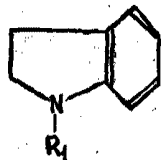


en que significa R₁ hidrógeno, acil, alquil, aril o aralquil y R₂ halogeno o NH₂

30

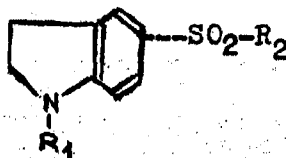
cuando se transforma primero 2,3 dihidroindoles (indolina) de la formula general

(II)



en que R₁ representa los restos arriba citados con ayuda de un halogenuro de ácido sulfónico, preferentemente, de ácido clorosulfónico, en los halogenuros de ácido sulfónico de la formula

(III)



268685

28 JUN.



35 en que R₂ representa el halogeno correspondiente, y se someten entonces estos a la amidas obtenidas de ellos para la transformación en los correspondientes derivados de indol a una reacción de deshidrogenación generalmente conocida.

40 Según invención se reacciona, al objeto de la fabricación de los halogenuros de ácido sulfónico del indol, entre los que el sulfocloruro es el practicamente más importante, primero un 2,3 dihidroindol eventualmente acetilado o acilado de 40 - 80°, preferentemente a 60°, con un exceso de halogenuro de ácido sulfónico, especialmente ácido clorosulfónico, aislando después de la descomposición con agua el halogenuro de 2,3 -dihidroindol-sulfónico. El producto en bruto así obtenido se deja transformar, 45 eventualmente sin purificarlo, más de acuerdo con métodos conocidos en el 2,3- dihidroindolsulfonamida.

50 La transformación de los derivados de ácido 2.3-dihidroindolsulfónico así producidos en las combinaciones de indol por dos átomos de hidrogeno más pobres (formula I) puede efectuarse mediante la deshidrogenación de manera corriente, por ejemplo, con ayuda de tetracloruro-p-quinona (cloranilo) u otras quinonas o por acción de agentes de oxidación, como HgO o H₂O₂, o respectivamente, peróxidos inorgánicos o orgánicos, o también 55 con ayuda de catalizadores para la deshidrogenación, como níquel-Raney o paladio según el método de Kornfeld-Woodward, así como según otros procedimientos corrientes para el técnico.

60 Las combinaciones fabricadas según invención encuentran una aplicación extensa en la fabricación de medios curativos, especialmente como productos intermedios para antidiabética; además pueden ser utilizadas en la lucha contra insectos o como agentes de flotación o análogo.

Ejemplo:

65 a) 16,1 gr de N-acetil-indolina son introducidos, bajo removido en 58,5 gr de ácido clorosulfónico, siguiéndose agitando

268685



2 horas la solución a 60°, vertiéndola después del enfriamiento sobre hielo. Se aspira el sulfocloruro separado y lava seguidamente con agua.

70 Rendimiento: 22,6 gr. Después de la recristalización por ejemplo en benzol oscila el punto de fusión entre 172 y 173°.

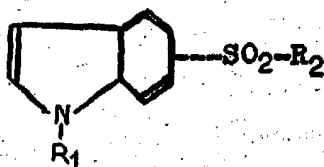
75 b) El cloruro de ácido N-acetil-indolin-sulfónico en bruto y todavía húmedo obtenido como arriba explicado de 16,1 gr de N-acetil-indolina se introduce en 900 cm³ de agua amoniacal de 15% aprox. y remueve 3 horas a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se aspira, disuelve en lejía de sosa diluida, tratando la solución con carbón activo y acidulándola con ácido acetico diluido, obteniéndose 18,4 gr de sulfonamida de N-acetil-indolina. Punto de fusión primero 224-226° y después de la recristalización en alcohol de 80% 228-229°.

80 c) De la combinación de acetil obtenida, como arriba se ha explicado, se produce la sulfonamida de indolina libre (p.F. 163-165°) y hierve de ésta 2 gr. con 2,5 gr de cloramilo en 30 cm³ de glicol metilico 30 minutos bajo reflujo. El disolvente es separado por destilación en vacío, siendo triturado el residuo con agua y filtrado. Si se extrae después del secado el residuo del filtrado con eter, se obtienen 1,8 gr de sulfamida de indol. La combinación funde en bruto a 205-206° y recristalizada en acetona a 208°.

REIVINDICACIONES

90 Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusivas de:

1.- Procedimiento para la fabricación de halogenuros de ácido sulfónico y sulfamidas del indol y de sus derivados de la formula general





95 en que representan R₁ hidrogeno o un grupo de acil, alquil, aril
o aralquil y R₂ halogeno o los grupos de NH₂, caracterizado porque
se parte de la indolina o un derivado de indolina sustituida corres-
pondientemente en el átomo de nitrogeno, deshidrogenando esto de
la manera conocida, una vez introducido el grupo de cloruro de
100 ácido sulfónico, o respectivamente, sulfamida en el lado del ben-
zol del sistema anular heterociclico.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE HALOGENUROS DE ACIDO
SULFONICO Y SULFAMIDAS DEL INDOL Y DE SUS DERIVADOS".

Consta la presente memoria descriptiva de cinco hojas
numeradas y mecanografiadas en una sola cara.

MADRID, 28 JUNIO DE 1961-

Procedimiento de la Esca.