



Case TRCC-28

363 850

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C</u> <u>07</u>
SUBCLASE <u>C</u> _____

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,3,3-TRIMETIL
INDOLENINAS", a favor de la firma estadounidense TOMS RIVER
CHEMICAL CORPORATION, residente en TOMS RIVER, N.J. (U.S.A.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se sabe que la síntesis del indol de Fischer puede servir para la formación de indoleninas. El empleo de esta vía sintética para preparar 2,3,3-trimetil-indole-
nina por la ciclización de fenilhidrazonas de metiliso-
propilcetona eb alcohol absoluto, en presencia de cloru-
ro de zinc, está descrita por Plancher en Berichte 31,
página 1496. Pero este procedimiento tiene desventajas en el
aspecto de la realización técnica, por cuanto es difícil
separar la sal de zinc, y además el rendimiento resulta
10. malo.



- In la patente alemana 238.138 se describe ciertamente una mejora del procedimiento de Plancher en la que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente de ebullición alta. El producto final se obtiene en forma mejor filtrable y el rendimiento es mayor que en el caso de Plancher. Pero resulta preciso calentar mucho tiempo en reflujo y el rendimiento no sobrepasa el 75%. Este último procedimiento exige demasiado tiempo y conduce también, por la mayor complicación del trabajo y las instalaciones adicionales que se necesitan, a un retardo que es indeseable para la fabricación industrial. Existía por lo tanto la necesidad de un procedimiento barato y fácil de realizar técnicamente para preparar 2,3,3-trimetilindoleninas con buen rendimiento, gran pureza y forma fácil de separar.

- Objeto de esta solicitud es un procedimiento para la preparación de 2,3,3-trimetilindoleninas por ciclización en caliente de las fenilhidrazonas de la metil-isopropil-cetona, en las que el anillo fenílico debe presentar a lo menos un átomo de hidrógeno en posición orto respecto al grupo hidracínico, procedimiento que se caracteriza por calentarse la hidrazona a temperatura de unos 65 a unos 100°C, en presencia de la cantidad una a diez veces molar de un ácido con un índice pK inferior a 1,3 y manteniendo la relación entre la cantidad molar de ácido y la concentración del ácido tal como se indica en el dibujo adjunto.



El índice pK de un ácido HA se describe con la ecuación siguiente:

$$pK = (-\log K); \text{ donde } K = \frac{(H^+) (A^-)}{(HA)}$$

El dibujo que se adjunta contiene un diagrama

5. que muestra el rendimiento de 2,3,3-trimetilindolenina en dependencia de los equivalentes molares de ácido sulfúrico a diversas concentraciones de ácido. El rendimiento porcentual de 2,3,3-trimetilindolenina está representado frente al número de equivalentes molares de ácido sulfúrico por
10. cantidad utilizada de fenilhidrazona de metilisopropil-cetona. Todas las curvas del diagrama se refieren a diversas concentraciones de ácido sulfúrico. Las líneas de trazos AB, BC, CD, DE y EA definen la superficie que indica las combinaciones preferidas de concentración de ácido y relación molar de ácido respecto a hidrazona.
- 15.

- Las fenil hidrazonas de la metilisopropil-cetona empleadas como componentes de partida y que deben llevar en posición orto respecto al grupo hidracínico a lo menos un átomo de hidrógeno, pueden llevar en el
20. anillo fenílico otros substituyentes no ionógenos; por ejemplo, átomos de halógeno (como átomos de cloro o de bromo), grupos alquílicos (en particular, grupos alquílicos inferiores con 4 átomos de carbono a lo sumo, como



- los grupos de metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo) y grupos alcoxílicos (en particular, grupos alcoxílicos inferiores con 4 átomos de carbono a lo sumo, como los grupos de metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y butoxilo). En calidad de fenilhidrazonas de la metilisopropilcetona aptas como compuestos de partida cabe citar, por ejemplo, las siguientes:
- la 2-, 3- o 4-clorofenilhidrazona,
 - la 2-, 3- o 4-bromofenilhidrazona,
 - 10. la 4-metoxi-, -etoxi-, -propoxi y -butoxi-hidrazona
 - la 4-nitrofenilhidrazona y
 - la 2,4-dinitrofenilhidrazona.
- Como ácidos utilizables según este invento entran en cuenta todos los que tienen un índice pK inferior a 1,3, entendiéndose el índice pK tal como se define en
- 15. la ecuación expuesta antes. Pueden por lo tanto hallar empleo, entre otros, los ácidos alifáticos y aromáticos, sustituidos o no. Pero dado que estos ácidos son caros y que para lograr rendimientos satisfactorios se necesitan grandes
 - 20. cantidades de ácido y tiempo de reacción prolongados, se prefieren los ácidos minerales fuertes o los ácidos sulfónicos. Como representantes de tales ácidos cabe señalar el ácido bromhídrico, el ácido perclórico, el ácido polifosfórico, el ácido bencensulfónico y los ácidos naf-
 - 25. talin-sulfónicos. Se emplean con particular preferencia



1 ácido sulfúrico o el ácido clorhídrico.

La concentración del ácido puede variarse de un 10 al 100%, y preferentemente, del 15 al 75%. Si se emplean ácidos todavía más concentrados, resulta ventajoso efectuar la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte, como el xileno o el clorobenceno.

El ácido se emplea en una relación molar de 1 a 10 equivalentes molares por mol de fenilhidrazona de metilisopropilcetona, y la relación molar empleada en cada caso se determina según la concentración del ácido como indica el diagrama adjunto.

La reacción queda terminada al cabo de un tiempo relativamente breve y de ordinario basta un período de unas 2 horas. Naturalmente, el tiempo de reacción se puede abreviar o prolongar eligiendo las condiciones de reacción, como la temperatura.

Una ventaja particular del procedimiento que aquí se expone radica en que la preparación de las 2,3,3-indoleninas deseadas puede realizarse por el procedimiento de crisol único, partiendo de la respectiva fenilhidracina, la metilisopropilcetona y el ácido deseado, y no hay necesidad de preparar previamente la hidrazona en operación aparte.

En los ejemplos que siguen, las partes significan partes en peso, y los porcentajes, porcenta-



- jes en peso; las temperaturas expresan grados centígrados, mientras no se indique otra cosa. En el diagrama, las letras TMI significan 2,3,3-trimetilindolenina, y las letras MIPKPH significan fenilhidrazona de metilisopropilcetona.
- 5.

EJEMPLO 1

- Agitando, se instilan en el curso de 230 minutos 176,3 partes de fenilhidrazona de metilisopropilcetona en 490 g de ácido sulfúrico al 20% (2 equivalentes molares). Se calienta el matraz a 95° en el curso de una hora y se le mantiene a dicha temperatura por dos horas más. Luego se neutraliza la fusión con una solución de 95 partes de lejía de sosa cáustica al 50 %, se agita durante 15 minutos, se separa la fase orgánica y se la destila a 12 mm de Hg en vacío. Se obtienen 140 partes (94%) de 2,3,3-trimetilindolenina.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2

- Se añaden a gotas 102 partes de ácido sulfúrico al 96 % a 390 partes de hielo. Luego se agregan , agitando y en el curso de 30 minutos, 108 partes de fenilhidrazina. La temperatura sube de -10° a 20°. Se añaden entonces
- 20.



- en 45 minutos 92,5 partes de metilisopropilhidrazona, se calienta la mezcla reaccional a 90° en el curso de una hora y se la mantiene a esta temperatura por 2 horas. Luego se neutraliza la fusión con 95 partes de lejía de sosa cáustica al 50 %, se agita la mezcla 15 minutos y se destila la fase orgánica a 12 mm de Hg. Se obtienen 135 partes (85 % de la teoría) de 2,3,3-trimetilindolenina.
- 5.

EJEMPLO 3

- Se repite el ensayo del Ejemplo 1 con la excepción de que se mantiene la fusión a 75° durante tres horas.
- 10.

EJEMPLO 4

- Agitando, se instilan 44 partes de fenilhidrazona de metilisopropilcetona (1/4 de mol) en 17,5 partes de ácido sulfúrico al 70 % (1 equivalente molar). Durante la reacción exotérmica la mezcla reaccional se vuelve al principio viscosa y luego, al llegar a la temperatura de 80°, otra vez flúida. Se mantiene la fusión a 95° por tres horas, se agregan 150 g de agua helada, se neutraliza la fusión con una solución de lejía de sosa cáustica al 50% y se la agita por 15 minutos. A continuación se separa la fase
- 15.
- 20.



orgánica y se la destila a 12 mm de Hg. Se obtiene un rendimiento de 90 % de 2,3,3-trimetilindolenina.

EJEMPLO 5

- Agitando y a 20°, se añaden 47,5 partes
5. de p-tolilhidrazona de metilisopropilcetona a 244 partes de ácido sulfúrico al 20% (4 equivalentes molares). Se calienta la mezcla a 95° y se la deja a esta temperatura por tres horas. Después del enfriamiento hasta 25° y de la neutralización con lejía de sosa cáustica, se extrae con xileno la porción oleosa y se evapora el extracto de xileno.
10. El análisis indica que se han obtenido 41,3 partes de 2,3,3,5-tetrametilindolenina (95 % de rendimiento).

EJEMPLO 6

- Se repite el procedimiento del Ejemplo 5, con la excepción de que se emplean 37,5 partes de p-
15. clorofenilhidrazina de metilisopropilcetona y 183 partes de ácido sulfúrico al 20%. Se obtienen 34,4 partes de 5-cloro-2,3,3-trimetilindolenina. Si en lugar de las 183 partes de ácido sulfúrico al 20% se emplean 46,5 g de ácido sulfúrico al 79%, se obtiene un rendimiento del
20. 92% de indolenina.



EJEMPLO 7

5. Se añaden 44 partes de fenilhidrazona de metilisopropilcetona a 45,6 partes de ácido clorhídrico al 37 % (1,85 equivalentes molares) y se calienta la mezcla a 80° por tres horas. Después del enfriamiento y la neutralización de la mezcla, se segregan 30,6 g de un producto oleoso, constituido por 2,3,3-trimetilindolenina con 95 % de pureza.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 707073 del 21 de Febrero de 1968.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 2,3,3-trimetilindoleninas por ciclización en caliente de las fenilhidrazonas de la metilisopropilcetona, en las que el anillo fenílico debe presentar a lo menos un átomo de hidrógeno en posición orto respecto al grupo hidracínico, caracterizado por calentarse la hidrazona a temperatura de unos 65 a 100°C, en presencia de la cantidad una a diez veces molar de un ácido con índice pK inferior a 1,3 y manteniendo la relación entre la cantidad molar de ácido y la concentración del ácido tal como se indica en el dibujo adjunto.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse ácido sulfúrico en concentración de 10 a 75 %.
15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse ácido clorhídrico en concentración de 10 a 39%.



4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse fenilhidrazona de metiliso-propilcetona y ácido sulfúrico.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse 4-clorofenilhidrazona de metilisopropilcetona y ácido sulfúrico.

6. Procedimiento para la preparación de 2,3,3-trimetilindoleninas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

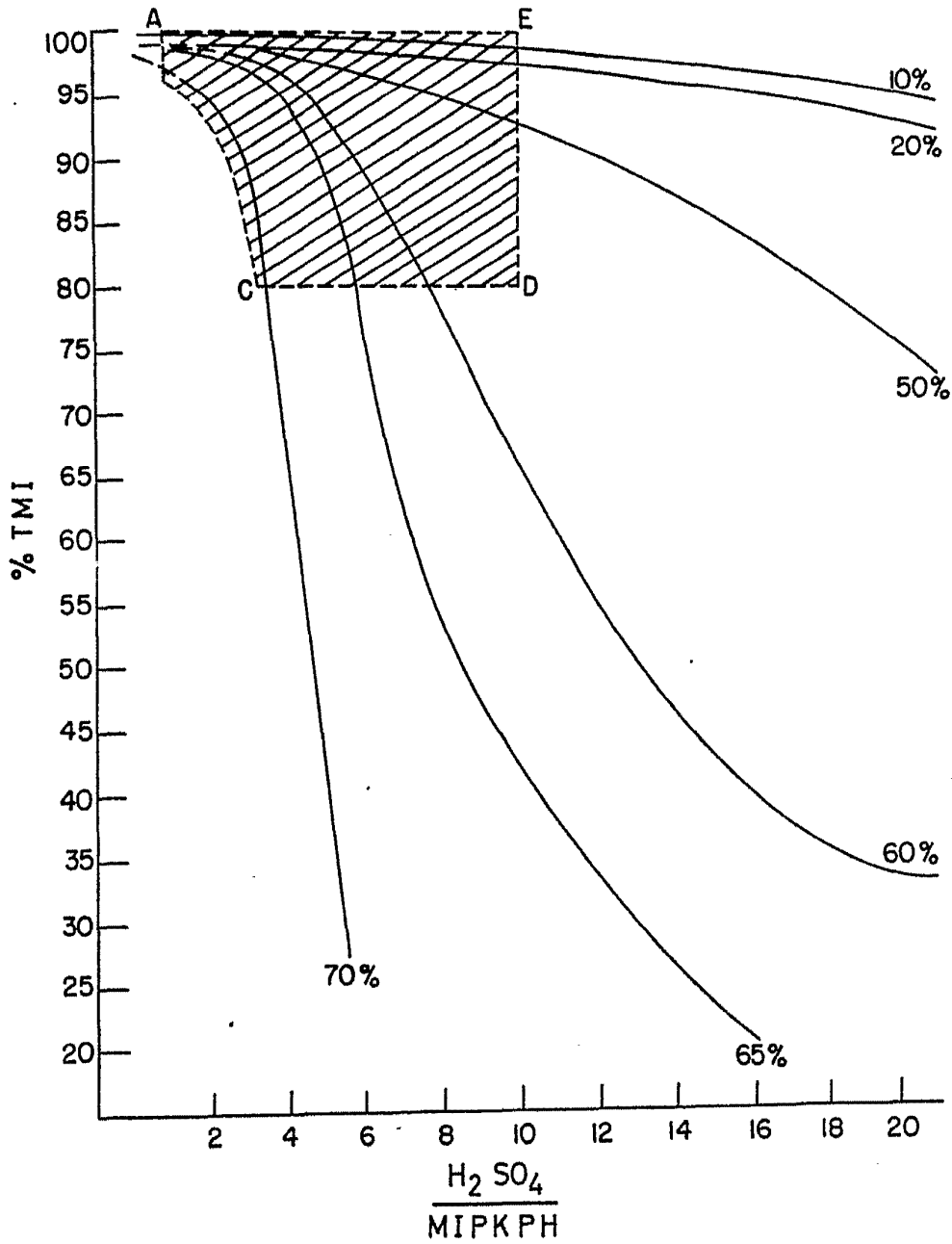
Madrid, a 20 de Febrero de 1969

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Empleador: ILSIS S.A. P. P. S.A.



Madrid, 20 FEB. 1969.

PP

FUNDADA EN 1888