

- 4

409284

4092

409284

PATENTE DE INVENCION

Case No. 24.043/D.

F.C. 16-7-75

Int. Cl.² C07D

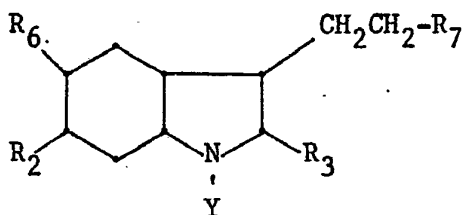
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ACILO-3-INDOLINAS.

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

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



I

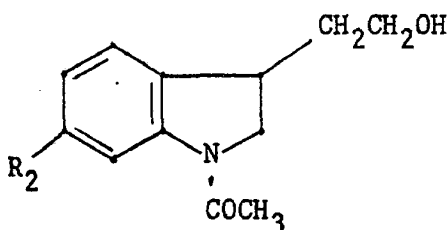
5.

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 alcanilo inferior o benzoilo.

10.

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

15.

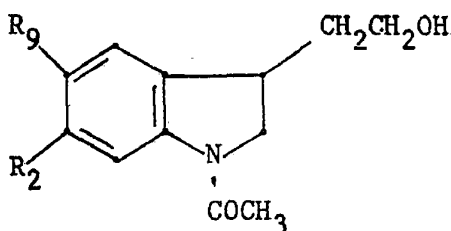


II

20.

en la que R_2 se define como anteriormente, con un agente electrofilo, para dar el compuesto de fórmula:

25.



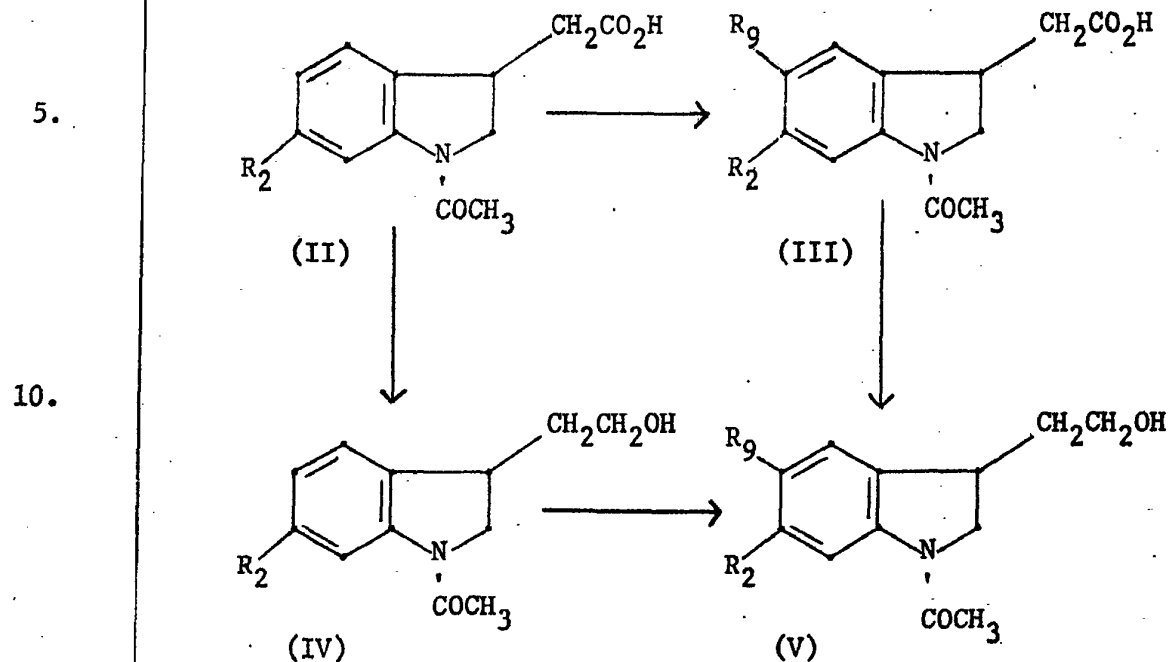
III

30.

en la que R_9 es cloro, bromo o nitro, el cual se reduce para formar el correspondiente 1-acetilindolinaetanol, el cual, si se desea, se alquila, se halogena o se amina.

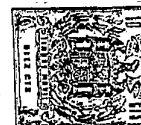


El procedimiento de la invención se ilustra a base del siguiente esquema de reacción;



donde R_9 es cloro, bromo o nitro y R_2 es como se ha definido anteriormente. Así, los ácido 1-acetilo-3-indolinacético (II) reaccionan con agentes electrofílicos para dar los derivados 5-sustituídos (III). Ejemplos de tales agentes electrofílicos son cloro, bromo, y ácido nítrico. Estos reactivos reaccionan con (II) para dar los derivados de 5-cloro, 5-bromo y 5-nitro (III), respectivamente. Las reacciones pueden llevarse a cabo en ácido acético a temperatura ambiente. Los ácidos 1-acetil-3-indolinacéticos (II) y (III) pueden reducirse para dar los 1-acetilindolina etanoles (IV) y (V), respectivamente. Diboranos particularmente eficaz para esta transformación. Alternativamente, los ácidos pueden convertirse en anhídridos carbónicos mixtos por reacción con un cloroformiato de alquilo inferior. El tratamiento de estos anhídridos mixtos

409284



- con borohidruro de sodio da los 1-acetilindolina etanoles (IV) y (V). Los 1-acetil-3-indolina etanoles (IV) también pueden servir como precursores de los alcoholes (V). Así, tratamiento de (IV) con cloro, bromo o ácido nítrico proporciona los 5-cloro, 5-bromo y 5-nitro derivados (V), respectivamente. Los 1-acetil-5-nitro-3-indolina etanoles (V, R₉ = NO₂) también sirven como precursores para otros 1-acetil-3-indolina etanoles. Así, hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble proporciona los correspondientes 6-sustituido-1-acetil-5-amino-3-indolina etanoles, acetilación de los cuales da los correspondientes 5-acetamido derivados.

EJEMPLO 1

Preparación de 1-acetil-5-nitro-3-indolina ácido acético

15. A una mezcla agitada de 34,21 g. (0,16 mol) de ácido 1-acetil-3-indolina acético [J. Org. Chem., 28, 2794 (1963)] y 450 ml de ácido acético glacial se agregan gota a gota a 15° C., 233 ml de ácido nítrico fumante a 90 %. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vierte en 1100 g. de hielo molido. El sólido se recoge por filtración para dar 32,25 g. de cristales de amarillo brillante, p.f. 208 - 211° C.

EJEMPLO 2

Preparación de 1-acetil-5-bromo-3-indolinacético ácido

25. Una solución de 4,00 g. (25 mol, 1,3 ml) de bromo en 12,5 ml de ácido acético se agrega gota a gota a una mezcla agitada de 5,10 g. (22,5 mmol) de ácido 1-acetil-3-indolinacético en 25 ml de ácido acético glacial. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se vierte en 150 ml de agua. El

409284



sólido precipitado se recrystaliza con alcohol isopropílico para dar cristales blancos, p.f. 195 - 197° C.

EJEMPLO 3

Preparación de 1-acetil-5-cloro-3-indolinacético ácido

5. Una solución de 1,55 g. (22 mmol) de cloro en 15 ml de ácido acético glacial se agrega a una mezcla agitada de 4,40 g. (20 mmol) de ácido 1-acetil-3-indolinacético en 20 ml de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, durante lo cual el sólido se disuelve. La solución se diluye con agua, y el sólido precipitado se recrystaliza con alcohol isopropílico para dar cristales blancos, p.f. 190 - 193° C.
- 10.

EJEMPLO 4

Preparación de 1-acetil-5-nitro-3-indolinetanol

15. A una mezcla agitada de 29,43 g. (0,118 mol) de ácido 1-acetil-5-nitro-3-indolinacético en 500 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a gota durante 45 minutos 120 ml de borano LM en solución de tetrahidrofurano. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego de lo cual se agrega gota a gota 25 ml de agua. Los solventes se eliminan bajo presión reducida, y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se lava con solución de carbonato de sodio adicional, se seca y se concentra bajo presión reducida hasta que se separa una masa de cristales amarillos. El sólido se recrystaliza con acetato de etilo-heptano para dar cristales amarillos, p.f. 139 - 141° C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 5

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

30.



5. De la manera descrita en el Ejemplo 4, el tratamiento de 6,07 g. (20,4 mol) de ácido 1-acetil-5-bromo-3-indolinacético en 50 ml de tetrahidrofurano con 20 ml de borano 1M en solución de tetrahidrofurano da cristales blancos.

EJEMPLO 6

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

10. De la manera descrita en el Ejemplo 4, tratamiento de 3,29 g. (13 mmol) de ácido 1-acetil-5-cloro-3-indolinacético en 50 ml de tetrahidrofurano con 13 ml de borano 1M en solución de tetrahidrofurano proporciona cristales blancos, p.f. 103 - 106° C. Recristalización varias con acetona-hexano eleva el punto de fusión a 118 - 119° C.

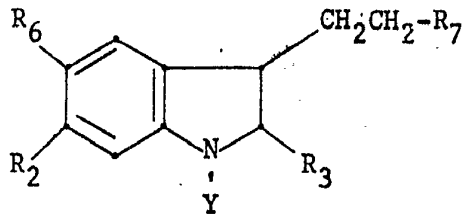
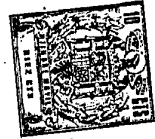
N O T A

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
20. hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 27 de octubre de 1971, bajo el número Ser. No. 147.700; acogéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye
25. la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-ACILO-3-INDOLINAS; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1.- Procedimiento para preparar derivados de 1-acilo-3-indolinas, de fórmula;



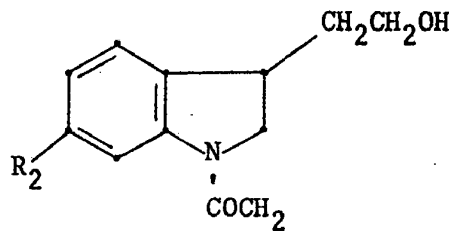
409284



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 alcanilo inferior o benzoilo; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

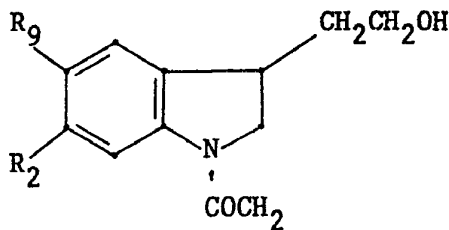
10.



15.

en la que R_2 es como se ha definido anteriormente, con un agente electrofílico para dar el compuesto de la fórmula:

20.



25.

en la que R_9 es cloro, bromo o nitro, el cual se reduce para formar el correspondiente 1-acetil-indolina etanol, que si se desea, puede alquilarse, halogenarse o aminarse.

30.

2.- Procedimiento para preparar 1-acilo-3-in-



409284

- 8 -



dolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid,

- 4 DIC. 1972

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. GOMEZ ACEBO Y RODEL
P. R. Elencos de L. Gasta Fernández