

PATENTE DE INVENCION

558

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

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

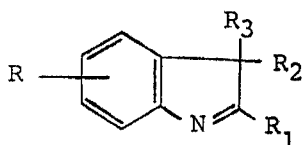
sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE INDOLENINAS SUSTITUIDAS"

Solicitante: SNAMPROGETTI S.p.A.,
sociedad anónima italiana, establecida en
MILAN (Italia), Corso Venezia, 16.

Prioridad: Solicitud de Patente Nº 50203 A/74,
depositada en Italia en
5 de Abril de 1974.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de indoleninas sustituidas. Más particularmente, la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de indoleninas sustituidas de la
5 fórmula general



en la que R puede ser hidrógeno, un radical alquilo, arilo
10 o cicloalquilo, un halógeno, o un grupo funcional seleccionado entre los grupos ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro y sulfónico, y R₁, R₂ y R₃, iguales o diferentes entre sí, son radicales alquilos, arilos o cicloalquilos.

Una indolenina sustituida, particularmente conocida,
15 es la 2,3,3-trimetilindolenina, la cual constituye un importante producto intermedio de síntesis en las industrias de teñido y de productos fotográficos.

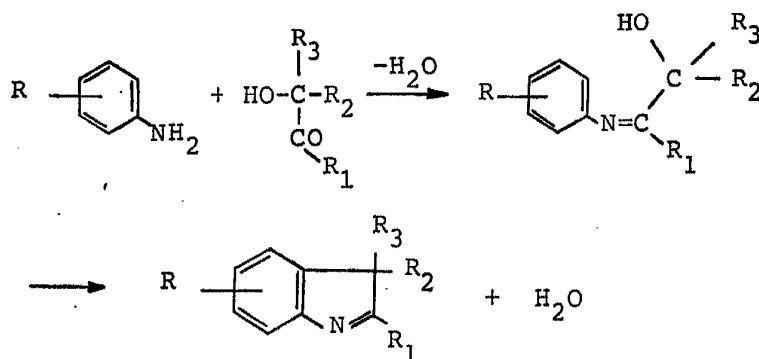
Por ejemplo, partiendo de 2,3,3-trimetilindolenina o de 1,3,3-trimetil-2-metilindolenina, la cual se obtiene de
20 aquélla mediante metilación y subsiguiente alcalinización del recinto de reacción, es posible obtener, por reacción con reactivos apropiados, tintes para fibras naturales y sintéticas que contengan, como grupo cromóforo característico, el grupo metínico -CH=CH- o el grupo azametínico
25 -CH=N-, así como diversos productos utilizables en el campo de la fotografía, tales como colorantes, sensibilizadores espectrales y fotoconductores orgánicos en la electrofotografía.

La 2,3,3-trimetilindolenina se ha preparado hasta ahora, al igual que otras indoleninas sustituidas, únicamente mediante la síntesis de Fisher, a partir de fenilhidracina y metilisopropilcetona, o mediante una metilación de indoles alquilados, por ejemplo a partir de 2,3-dimetilindol, el cual puede obtenerse, a través de la síntesis de Fisher, a partir de fenilhidracina y metiletilcetona, es decir mediante métodos que emplean todos ellos materiales de partida muy costosos y procedimientos complicados.

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de indoleninas sustituidas mediante reacciones que pueden efectuarse de manera sencilla y fácil, con empleo de materiales de partida disponibles en el comercio u obtenibles según métodos conocidos.

15 Más particularmente, el procedimiento según la invención se efectúa haciendo condensar una amina aromática con una hidroxiketona terciaria para proporcionar una imina, la cual cicliza, en el mismo recipiente de reacción y bajo condiciones apropiadas, por medio de una extracción de agua.

20 La reacción puede representarse esquemáticamente por las siguientes etapas, cuando el compuesto de partida es, por ejemplo, una anilina sustituida:



teniendo R, R₁, R₂ y R₃ los significados arriba indicados.

Con respecto al caso particular de la 2,3,3-trimetilindolenina, ésta se obtiene a partir de anilina y 3-metil-3-
5 -hidroxibutan-2-ona, la cual puede prepararse a su vez a partir de 3-metilbutin-1-olo-3 según métodos conocidos.

La condensación entre la amina aromática y la hidroxicetona se efectúa preferentemente en presencia de un exceso de amina, hasta una proporción molar de amina: hidroxicetona
10 igual a 2 : 1.

Un modo preferente de realizar el procedimiento arriba expuesto consiste en efectuar la condensación bajo un reflujo de un disolvente capaz de extraer, mediante una destilación azeotrópica, el agua que se forma en la reacción, y
15 seleccionado preferentemente entre los hidrocarburos aromáticos, y además en presencia de un catalizador seleccionado entre ácidos minerales, ácidos orgánicos, ácidos de Lewis o resinas de intercambio de iones en forma ácida; resulta particularmente preferible emplear ZnCl₂ ó complejos del
20 mismo con aminas aromáticas, preparados independientemente o formados en el propio recipiente de reacción.

Entonces, después de la destilación del disolvente, se completa la reacción prosiguiendo el tratamiento de reflujo de la amina hasta observarse la formación de agua. Los
25 detalles de trabajo resultarán más evidentes de los siguientes ejemplos ilustrativos, los cuales, sin embargo, no deben considerarse en modo alguno como restrictivos de la presente invención.

Según se ha indicado más arriba, la hidroxiketona de partida puede obtenerse según los métodos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo la hidratación de alcoholes acetilénicos en presencia de sales de mercurio y ácido sulfúrico como catalizadores.

EJEMPLO 1

200 cc de xileno, 90 cc (~ 1 mol) de anilina y 2 cc de H_3PO_4 al 85 % se añadieron a 100. cc (~ 1 mol) de 3-metil-3-hidroxibutan-2-ona (MHBK). La mezcla se calentó hasta su ebullición, extrayéndose el agua de la reacción mediante una destilación azeotrópica con reflujo simultáneo de xilol en la columna de destilación. Una vez recogida completamente el agua, se sometieron tanto la fase acuosa obtenida por separación de la mezcla azeotrópica como la fase orgánica en el depósito de ebullición a un análisis cromatográfico.

En total se determinó una conversión de un 73,8 % de MHBK, conjuntamente con una selectividad de un 57,9 % respecto a 2,3,3-trimetilindolenina.

EJEMPLO 2

70 g de $ZnCl_2$ anhidro en polvo se añadieron a un recipiente que contenía 1000 cc de anilina y se sometieron a reflujo durante 2 horas. Al término de este tiempo se enfrió la solución; se obtuvo un sólido cristalino que se filtró y lavó con xileno, y luego se secó en una estufa bajo vacío a $70^\circ C$. Al término de estas operaciones se recuperaron 148 g de un sólido en forma de cristales brillantes a modo de agujas, la composición de los cuales coincidió, en base del análisis elemental, con la fórmula $ZnCl_2 \cdot (C_6H_5NH_2)_2$:

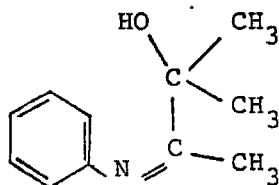
C 44,0 % (44,7); H 4,3 % (4,3); N 8,7 % (8,7); Cl 22,4 % (22,0);
Zn 20,6 % (20,3).

El rendimiento con respecto al $ZnCl_2$ empleado fue de un 90 % del valor teórico.

5 EJEMPLO 3

300 cc de benceno, 180 cc (~ 2 moles) de anilina y 4,5 g del complejo $ZnCl_2 \cdot (C_6H_5NH_2)_2$, preparado según el ejemplo 2, se añadieron a 100 cc. (~ 1 mol) de MHBK, y la mezcla total se sometió a reflujo mientras se extraía el
10 agua por destilación azeotrópica.

Después de 4 horas de reflujo, la conversión de MHBK fue de aproximadamente un 80 %, mientras que, en los productos de la reacción, la selectividad respecto a 2,3,3-trimetilindolenina fue de solamente 3 %, estando constituido el 95 %
15 por imina producida por la mera condensación de anilina y MHBK, es decir por N-[(α,β -dimetil- β -hidroxi) n.propiliden] anilina.



En este punto se destilaron benceno y MHBK no reaccionado, y luego se sometió la mezcla a ebullición por reflujo durante 4 horas a la temperatura de ebullición de la anilina; al final del tratamiento, la selectividad respecto a 2,3,3-trimetilindolenina en los productos de la reacción aumentó a un 92 %, quedando reducida la imina intermedia a un 0,2 %. La mezcla se enfrió y luego se destiló bajo vacío para la recuperación del exceso de anilina; 2,3,3-trimetil-

indolenina se obtuvieron entonces como producto de cabeza (punto de ebullición 74-75°C a 4-5 mmHg) con un 99,3 % de pureza.

EJEMPLO 4

5 1000 cc de xileno, 920 g (9,90 moles) de anilina y
20 g (0,06 moles) del complejo $ZnCl_2$.anilina, preparado
según el ejemplo 2, se añadieron a una solución que conte-
nía 515 g (5,04 moles) de MHBK en 400 g de H_2O , procedente
de la hidratación de 3-metil-butin-1-olo-3. Se empleó un
10 aparato de destilación provisto de una columna de 10 platos,
y la operación se efectuó de modo que el producto de cabeza
estuviera constituido por la mezcla azeotrópica agua-xileno
(temperatura de aproximadamente 95°C), la cual se recuperó
posteriormente y se separó en un separador. La fracción de
15 cabeza estaba realmente constituida por una mezcla azeotrópi-
ca ternaria agua-xileno-MHBK, la cual se separó en dos fa-
ses, conteniendo la fase acuosa un 13,9 % de MHBK y la
fase xilénica un 2,2 %.

Según este procedimiento se destilaron 123 g (1,21
20 moles) de MHBK.

Luego se sometió la solución a reflujo en xileno duran-
te 4 horas y se volvió a proseguir la destilación, extrayén-
dose una fracción constituida por xileno y después, bajo
vacío, una fracción constituida por anilina (564 g = 6,06
25 moles) con un 99 % de pureza; finalmente se recuperó
2,3,3-trimetilindolenina (420 g = 2,64 moles) con un 98 %
de pureza como producto de cabeza (punto de ebullición
74-75°C a 4,5 mmHg). El rendimiento de 2,3,3-trimetil-

indolenina, calculado con respecto al MHBK no recuperado, fue de un 69 %.

EJEMPLO 5

1,5 litros de benceno, 900 cc (920 g; 9,90 moles) de anilina y 20 g (0,06 moles) del complejo $ZnCl_2$ -anilina, preparado según el ejemplo 2, se añadieron a una solución que contenía 515 g (0,54 moles) de MHBK en 600 cc de agua.

Esta mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y luego la mezcla azeotrópica agua-benceno se destiló y se separó en un separador, bajo reflujo de benceno en la columna. De esta manera se separaron 720 cc de una fase acuosa que contenía aproximadamente un 1,5 % de MHBK (10,8 g = 0,11 moles).

Después de la extracción, por destilación, también del benceno, se sometió la mezcla completamente a reflujo en anilina durante 4 horas; en esta fase se volvió a formar agua, la cual pasó a la porción de cabeza como mezcla azeotrópica y se recogió mediante un sistema aromático que actuaba sobre el dispositivo de reflujo, con control de temperatura en la porción de cabeza de la columna. En esta fase se recogieron 70 cc de H_2O .

Después se enfrió el sistema y se destiló bajo vacío (~ 10 mmHg) de modo que en la porción de cabeza se separó primeramente una fracción constituida por anilina a un 99 % (416 g = 4,47 moles), y luego 2,3,3-trimetilindolenina a un 99,3 % de pureza, mediante ebullición a $105^\circ C$ a 12 mmHg (745 g = 4,68 moles). El rendimiento global de 2,3,3-trimetilindolenina fue respectivamente de un 92,8 % con respecto al

MHBK y de un 86 % con respecto a la anilina consumida durante el proceso.

En el siguiente ejemplo se indican los resultados de algunos ensayos que demuestran la posibilidad de ampliar el procedimiento según la invención a la síntesis de diversos derivados de 2,3,3-trimetilindolenina.

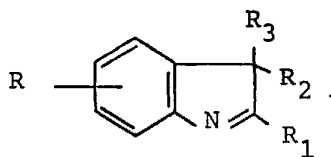
EJEMPLO 6

De acuerdo con el mismo procedimiento del ejemplo 5, empleándose como catalizador $ZnCl_2$, se prepararon los siguientes derivados de 2,3,3-trimetilindolenina (en paréntesis se indican los rendimientos con respecto al MHBK): 7-metil (78 %); 5-cloro (72 %); 5-hidroxi (61 %); 5-metoxi (74 %); 5-nitro (64 %).

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de ponerlo en práctica, se hace constar que todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio fundamental, puede quedar sometido a variaciones de detalle. También se hace constar que esta invención corresponde a la descrita en la Solicitud de Patente N^o 50203 A/74, depositada en Italia en 5 de Abril de 1974, cuya prioridad se reivindica de acuerdo con los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo esencial y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años, lo que queda resumido en las siguientes reivindicaciones:

1^a.- Procedimiento para la síntesis de indoleninas sustituidas de la fórmula general



en la que R puede ser hidrógeno, un radical alquilo, arilo
 5 o cicloalquilo, un halógeno, o un grupo funcional selec-
 cionado entre los grupos ciano, hidroxilo, alcoxi, nitro
 y sulfónico, y R_1 , R_2 , R_3 , iguales o diferentes entre sí,
 son radicales alquilos, arilos o cicloalquilos, caracteri-
 zado porque comprende una reacción de condensación entre
 10 una amina aromática y una hidroxicetona terciaria.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, carac-
 terizado porque la reacción se efectúa bajo un reflujo de
 un disolvente que forme una mezcla azeotrópica con agua y
 en presencia de un catalizador.

15 3^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindi-
 caciones precedentes, caracterizado porque la reacción
 se efectúa en presencia de un exceso de amina hasta una
 proporción molar entre amina e hidroxicetona de 2:1.

20 4^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindi-
 caciones precedentes, caracterizado porque la reacción se
 prosigue, después de la destilación del disolvente, bajo el
 reflujo de amina hasta observarse la formación de agua.

5^a.- Procedimiento según una o varias de las reivindi-
 caciones precedentes, caracterizado porque el disolvente
 25 empleado es un hidrocarburo aromático.

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 5^a, carac-
 terizado porque el disolvente empleado es benceno.

7^a.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción de condensación se efectúa en presencia de un catalizador seleccionado entre ácidos minerales, ácidos orgánicos,
5 resinas ácidas o ácidos de Lewis.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 7^a, caracterizado porque el catalizador preferentemente empleado se selecciona entre $ZnCl_2$ y $ZnCl_2 \cdot (anilina)_2$.

9^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque como amina se
10 elige anilina, obteniéndose 2,3,3-trimetilindolenina.

10^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a, caracterizado porque como amina se elige o-toluidina, obteniéndose 2,3,3-tetrametilindolenina.

15 11^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a, caracterizado porque como amina se elige p-cloroanilina, obteniéndose 2,3,3-trimetil-5-cloroindolenina.

12^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a, caracterizado porque como amina se elige
20 p-hidroxianilina, obteniéndose 2,3,3-trimetil-5-hidroxiindolenina.

13^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a, caracterizado porque como amina se elige p-anisidina, obteniéndose 2,3,3-trimetil-5-metoxiindolenina.

25 14^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 8^a, caracterizado porque como amina se elige p-nitroanilina, obteniéndose 2,3,3-trimetil-5-nitroindolenina.

15^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE INDOLENINAS

SUSTITUIDAS,

tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de doce hojas mecanografiadas por una sola cara.

BARCELONA, 4 de Abril de 1975.

SNAMPROGETTI S.p.A.
P.P.

J. GOMEZ-ACEBO Y MODEI
E. p. Fdo.: E. Ferragüela Colón

