

PATENTE DE INVENCION

Br 162.

3

Int. Cl.:	C07D/C08K COXP
-----------	----------------

Memoria Descriptiva

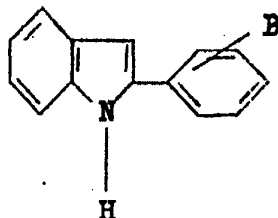
sobre:

438684

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 2-FENIL-INDOL

=====
Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en Avenue
Pierre 1er. de Serbie, 39, F - 75008 PARIS, Francia.

=====
La presente invención se relaciona con un procedi-
miento para preparar derivados de 2-fenil-indol, de fórmu-
la general:



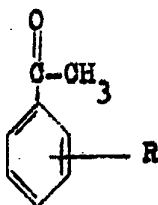
I

5 en la que R es un radical fenilo, un grupo amino, opcional-
mente sustituido por un radical acetilo o benzoilo, un grupo
mercapto, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de cade-
na recta o ramificada conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono
o por un radical ciclohexilo, un radical carboxilo, un radical
representado por la fórmula:



10 en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical isopropilo,
carboximetilo, carbetoximetilo, carbetoxisopropilo, acetilo,
docosanoilo, benzoilo, bencilo o alilo o un radical alquilo
de cadena recta o ramificada conteniendo de 6 a 12 átomos de
carbono.

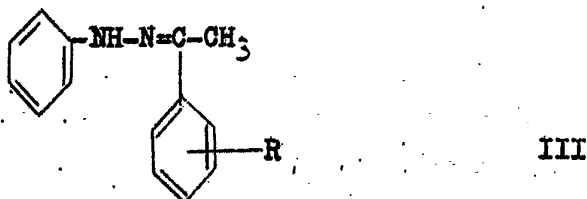
15 El procedimiento de la invención para preparar los
compuestos de fórmula I, está basado en la síntesis indólica
de Fischer, y comprende la reacción de una acetofenona sus-
tituida de fórmula:



II

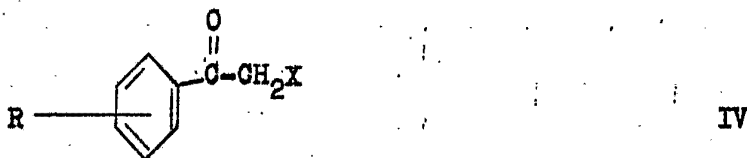
en la que R se define como anteriormente, con fenilhidrazina.

para formar una fenilhidrazona de acetofenona sustituida, representada por la fórmula:



5 en la que R se define como anteriormente y ulterior ciclización de la fenilhidrazona de acetofenona de fórmula III, bien con un agente deshidratante tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico o cloruro de zinc, o bien por termolisis, para formar el derivado de 2-fenil-indol requerido de fórmula I.

10 Los correspondientes derivados de fórmula I pueden prepararse alternativamente, según la síntesis indólica de Bischler, por reacción de una acetofenona sustituida, de fórmula:



15 en la que R se define como anteriormente y X representa un átomo de halógeno, con preferencia bromo o cloro, con anilina, para formar el derivado de 2-fenil-indol requerido de fórmula I.

20 Los derivados correspondientes a la fórmula I, en donde R representa un radical R_1O- , representando R_1 un radical isopropilo, carbetoximetilo, carbetoxiisopropilo, acetilo, docosanoilo, benzoilo, bencilo o alilo ó un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 6 a 12 átomos de carbono, se pueden preparar alternativamente haciendo reaccionar

una sustancia adecuada de fórmula I, en la que R es un radical hidroxilo, habiéndose preparado dicha sustancia por uno de los dos métodos generales anteriormente descritos, con un derivado representado por la fórmula:

5



V

en la que R_1 se define como anteriormente y X representa un átomo de halógeno o un radical hidroxilo o acetoxi, en presencia de hidróxido potásico o metilato sódico.

10

Los derivados correspondientes a la fórmula I, en donde R representa un grupo N-acetilamino o N-benzoilamino, se pueden preparar alternativamente haciendo reaccionar una sustancia adecuada de fórmula I en la que R es un grupo amino, habiendo sido preparada dicha sustancia por uno de los dos métodos generales antes descritos, con un derivado de fórmula:

15



VI

en la que R_3 representa un grupo metilo o fenilo, representando X un átomo de halógeno, un radical hidroxilo o un radical $\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-H$, teniendo R_3 el significado anteriormente dado.

20

Los derivados correspondientes a la fórmula I, en donde R representa un grupo mercapto, pueden prepararse alternativamente por desmetilación de una sustancia adecuada de fórmula I, en la que R es un radical metilmercapto, habiendo sido preparada dicha sustancia por uno de los dos métodos generales antes descritos, con amida sódica en presencia de amoníaco líquido.

25

Los derivados correspondientes a la fórmula I, en la que R es un grupo mercapto, sustituido por un grupo alqui-

lo de cadena recta o ramificada teniendo de 2 a 12 átomos de carbono o un radical ciclohexilo, se pueden preparar alternativamente haciendo reaccionar una sustancia adecuada de fórmula I, en la que R representa un grupo mercapto, habiendo sido preparada dicha sustancia como anteriormente se ha indicado, con un derivado de fórmula:



VII

en la que R_2 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 2 a 12 átomos de carbono o un radical ciclohexilo y X es un átomo de halógeno, en presencia de un alcoholato sódico tal como, por ejemplo, metilato sódico.

Adicionalmente, el 2-(4'-amino-fenil)-indol se puede preparar alternativamente por la hidrólisis ácida de 2-(4'-N-acetilamino-fenil)-indol habiendo sido preparada esta última sustancia por uno de los dos métodos generales antes descritos.

Finalmente, el 2-(4'-carboximetoxi-fenil)-indol se puede preparar alternativamente por la hidrólisis básica de 2-(4'-carbetoximetoxi-fenil)-indol, habiendo sido preparada esta última sustancia por uno de los dos métodos generales antes descritos,

Los derivados correspondientes a la fórmula II son sustancias conocidas o pueden prepararse según procedimientos bien conocidos.

Los derivados correspondientes a la fórmula IV son sustancias conocidas o pueden prepararse haciendo reaccionar el derivado apropiado de fórmula II con un halógeno, preferiblemente bromo o cloro.

Los derivados de 2-fenil-indol según la invención, han resultado ser unos buenos estabilizadores de polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo, tal como, por ejemplo, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilo-acetato de polivinilo y cloruro de polivinilo-cloruro de polivinilideno,

Se ha encontrado que son particularmente valiosos como estabilizadores de los polímeros y copolímeros que han de ser conformados por moldeo por extrusión, moldeo por soplado y calandrado, principalmente, pero no exclusivamente, con vistas a fabricar recipientes para alimentos y bebidas, tal como, por ejemplo, botellas de vino, aceite, vinagre y agua mineral,

Las sustancias de la invención que se indican a continuación son nuevas:

15	2-(4'-mercapto-fenil)-indol	(Estabilizador 1)
	2-(4'-carboxi-fenil)-indol	(Estabilizador 2)
	2-(4'-metiltio-fenil)-indol	(Estabilizador 3)
	2-(4'-acetoxi-fenil)-indol	(Estabilizador 4)
	2-(4'-carbetoisopropiloxi-fenil)-indol	(Estabilizador 5)
20	2-(4'-benzoiloxi-fenil)-indol	(Estabilizador 6)
	2-(2"-etil-4'-hexiloxi-fenil)-indol	(Estabilizador 7)
	2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol	(Estabilizador 8)
	2-(4'-docosanoiloxi-fenil)-indol	(Estabilizador 9)
	2-(4'-isopropiloxi-fenil)-indol	(Estabilizador 10)
25	2-(3'-amino-fenil)-indol	(Estabilizador 11)
	2-(4'-carboximetoxi-fenil)-indol	(Estabilizador 12)
	2-(4'-carbetoimetoxi-fenil)-indol	(Estabilizador 13)
	2-(4'-N-acetilamino-fenil)-indol	(Estabilizador 14)
	2-(4'-butiltio-fenil)-indol	(Estabilizador 15)
30	2-(4'-n-dodeciltio-fenil)-indol	(Estabilizador 16)

- 2-(4'-isopropiltio-fenil)-indol (Estabilizador 17)
- 2-(4'-ciclohexiltio-fenil)-indol (Estabilizador 18)
- 2-(4'-aliloxi-fenil)-indol (Estabilizador 19)

5 Por el contrario, las sustancias indicadas a continuación son ya conocidas como tales, pero se consideran como nuevos estabilizadores de polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo:

- 2-(4'-hidroxi-fenil)-indol (Estabilizador 20)
- 2-(4'-benciloxi-fenil)-indol (Estabilizador 21)
- 10 2-(4'-amino-fenil)-indol (Estabilizador 22)
- 2-(2'-amino-fenil)-indol (Estabilizador 23)
- 2-(2'-N-acetilamino-fenil)-indol (Estabilizador 24)
- 2-(2'-N-benzoilamino-fenil)-indol (Estabilizador 25)
- 2-(4'-fenil-fenil)-indol (Estabilizador 26)

15 Ya se sabe que las resinas vinílicas se deterioran bajo influencia del calor, siendo necesario añadir un agente estabilizante a éstas masas de materiales sintéticos, con el fin de retardar la termodegradación y atrasar así la coloración de la resina.

20 Entre los estabilizadores orgánicos utilizados hasta el presente, el 2-fenil-indol es uno de los más valiosos, debido a su buen poder estabilizante y a su baja toxicidad. De hecho, se utiliza ampliamente en la industria plástica para estabilizar polímeros y copolímeros vinílicos, especialmente aquellos que han de ser utilizados para la

25 fabricación de recipientes para alimentos y bebidas.

Sin embargo, el buen poder estabilizante, aunque necesario, no es exclusivamente la cualidad requerida para un estabilizante.

30 Las siguientes características tienen también

gran importancia:

- termoestabilidad de la resina estabilizada
- pegajosidad de la resina estabilizada
- comportamiento en la extrusión de la resina estabilizada
- 5 -comportamiento en el soplado de la resina estabilizada
- sublimación del estabilizador
- termoestabilidad del estabilizador mismo.

Por último, y en cuanto se relaciona con los recipientes para alimentos y bebidas, debe evaluarse cuidadosamente la extractabilidad del estabilizador por el alimento o bebida contenidos en el recipiente:

Con respecto a una o más de las características anteriores, se ha encontrado que las sustancias de la invención son superiores al 2-fenil-indol; especialmente la sustancia preferida, en particular 2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol (Estabilizador 8).

En primer lugar se estudió la toxicidad de las sustancias de la invención, siendo tales los resultados satisfactorios obtenidos como para justificar la continuación de la investigación.

A) Toxicidad aguda

El estudio de la toxicidad aguda de los estabilizadores indicados a continuación, se llevó a cabo determinando la dosis de sustancia que provocó la muerte en el 50 % de los animales tratados (LD₅₀). Una suspensión gomosa de la sustancia a estudiar se administró por vía oral a grupos de por lo menos 10 ratones, observándose los siguientes resultados:

Estabilizadores	LD ₅₀ (mg/kg)	Sistemas tóxicos
1	>2.000	ninguno
3	>3.000	ninguno
4	>3.000	ninguno
5	>3.000	ninguno
6	>4.000	ninguno
7	>2.000	ninguno
8	>5.000	ninguno
20	>3.000	ninguno
23	>2.000	ninguno
2-fenil-indol.	>3.000	ninguno

También se determinó la dosis máxima que no provocaba muerte alguna (LD₀) por el mismo método, obteniéndose los siguientes resultados:

Estabilizadores	LD ₀ (mg/kg)	Sistemas tóxicos
15	>3.000	ninguno
16	>3.000	ninguno

B) Termoestabilidad de la resina estabilizada

El poder estabilizante de las sustancias de la invención fue estudiado desde dos puntos de vista:

- a) Termoestabilidad estática
- b) Termoestabilidad dinámica

Estos estudios se llevaron a cabo con seis fórmulas

5

10

diferentes de resinas vinílicas (denominadas a continuación Compuestos).

Compuesto A

	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes en peso</u>
5	Resina de cloruro de polivinilo	100
	Resina antichoque	9
	Aceite de soja epoxidado	2
	12-hidroxiestearato de calcio	0,2
	SL 2016	0,1
10	Estabilizador	0,3

Compuesto B

	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes en peso</u>
	Resina de cloruro de polivinilo	100
	Resina anti-choque	9
15	Aceite de soja epoxidado	2
	Agente quelante 1832	0,25
	Solución de 2-etil-hexanoato de potasio conteniendo 10 % de potasio	0,025
	Alcohol estearílico puro	0,5
20	12-trihidroxiestearato de glicerilo	0,5
	Trimontanato de glicerol	0,2
	Montanato cálcico	0,1
	SL 2016	0,1
	Estabilizador	0,3

25 Compuesto C

	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes en peso</u>
	Resina de cloruro de polivinilo	100
	Resina anti-choque	12
	Aceite de soja epoxidado	3
30	Agente quelante 1832	0,25

	Solución de 2-etil-hexanoato de potasio conteniendo 10 % de potasio	0,025
	Estearato de zinc-calcio	0,2
	Estearato de calcio	0,2
5	12-trihidroxiestearato de glicerilo	1
	Trimontanato de glicerol	0,3
	Resina acrílica	0,5
	Estabilizador	0,3
	<u>Compuesto D</u>	
10	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes en peso</u>
	Resina de cloruro de polivinilo	90
	Copolímero de cloruro de vinilo-cloruro de vinilideno (50/50)	10
	Resina anti-choque	7
15	Resina acrílica	1,7
	Aceite de soja epoxidado	2,5
	3-(2-fenil-fenil)-1,2-epoxi-propano	0,5
	Estearato cálcico	0,3
	Estearato de zinc	0,1
20	12-trihidroxiestearato de glicerilo	0,6
	Aceite de colza hidrogenado	0,6
	Sílice micronizada	0,2
	Antioxidante	0,1
	Estabilizador	0,15
25	<u>Compuesto E</u>	
	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes en peso</u>
	Resina de cloruro de polivinilo	90
	Copolímero de cloruro de vinilo-cloruro de vinilideno (50/50)	10
30	Resina anti-choque	7

	Resina acrílica	1,7
	Aceite de soja epoxidado	0,5
	3-(2'-fenil-fenil)-1,2-epoxi-propano	0,5
	Estabilizador organo-estánnico	0,5
5	Estearato cálcico	0,2
	Aceite de colza hidrogenado	0,5
	Dihidroxiestearato de metilo	0,2
	Sílice micronizada	0,2
	Antioxidante	0,1
10	Estabilizador	0,15
	<u>Compuesto F</u>	

	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes en peso</u>
	Resina de cloruro de polivinilo	100
	Resina anti-choque	12
15	Aceite de soja epoxidado	3
	12-trihidroxiestearato de glicerilo	1
	Trimontanato de glicerol	0,3
	Resina acrílica	0,5
	Estabilizador	1

20 A continuación se definen los siguientes ingredientes:

- SL 2016 : Solución de 2-etil-hexanoato de zinc en una mezcla de hidrocarburos que hierven entre 158°C y 184°C.
- 25 Agente quelante 1832 : Fosfito de difenildecilo : 67 partes en peso de solución de 10 % de octoato de zinc en ftalato de diisobutilo : 33 partes en peso.

a) Termoestabilidad estática

30 Los distintos compuestos se mezclaron y calan-

óraron en un mezclador en el cual los cilindros estaban calentados a 160°C. Las láminas rígidas así obtenidas se calentaron entonces en un horno a una temperatura entre 180 y 215°C hasta la carbonización incipiente.

5 Para esta operación se utilizó una estufa con tambores rotativos, ventilada y equipada con un termostato. En los experimentos descritos a continuación, el comportamiento de una lámina conteniendo el estabilizador a ensayar se comparó con el comportamiento de una lámina de la misma fórmula pero conteniendo 2-fenil-indol como estabilizador.

10

La comparación se puede realizar mediante uno de los dos métodos indicados a continuación:

15

1) La coloración de las láminas, de las cuales se extrajeron muestras de la estufa en intervalos fijos, se comparó con una escala estándar de coloración, conocida como escala GARDNER, expresándose en términos de las cifras de referencia de la escala GARDNER.

20

Las comparaciones se efectuaron con un comparador de escala GARDNER que contiene 18 filtros de cristal decolor y que ofrece la posibilidad de observar, por transparencia y en un campo limitado de visión, tanto la lámina como los filtros de referencia.

25

Puede suceder que el color de las láminas se encuentre bastante alejado del color de la escala GARDNER, en cuyo caso resulta difícil la comparación, e incluso imposible.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

2-(4'-dodeciloxi-fenil)indol

30

Se utilizó el compuesto B y las láminas obtenidas presentaron las siguientes características:

Espesor inicial de la lámina de control : 0,9 mm
 Espesor inicial de la lámina de ensayo : 1,15 mm
 Temperatura de la estufa : 210°C.

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS							
	0	3	6	9	12	15	18	21
2-fenil-indol	1	1	2	3	4	6	8	>18
8	1	1	2	3	3	5	7	11

5 Después de 24 minutos, se quemaron las láminas de control y de ensayo. Sin embargo, a los 21 minutos, el estabilizador 8 es claramente superior al 2-fenil-indol.

10 Debe recalcalcarse que después de 21 minutos, el espesor de la lámina de control era de 0,9 mm mientras que el espesor de la lámina de ensayo era de 1,30 mm, lo cual indica adicionalmente que el estabilizador 8 es superior al 2-fenil-indol.

2-(4'-isopropiltio-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

15

Espesor inicial de la lámina de control : 0,95 mm

Espesor inicial de la lámina de ensayo : 1,1 mm

Temperatura : 185°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
2-fenil-indol	1	1	3	5	11	12	14	14	14	quemado
17	1	1	2	4	9	11	12	13	14	quemado

20 2) Es posible también utilizar un método simplificado que es más rápido y con el cual se obtienen también resultados vá-

5 lidos: se traza una escala de referencia con lámina de cloruro de polivinilo termicamente tratado, del cual las coloraciones han sido determinadas definitivamente en grados GARDNER como anteriormente. De éste modo, se obtiene una sub-escala GARDNER en láminas de cloruro de polivinilo, que puede compararse directamente con las láminas a ensayar sin utilizar el comparador.

10 Con dicho método simplificado, se obtuvieron los siguientes resultados:

2-(4'-mercapto-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A

Temperatura : 210°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS					
	0	3	6	9	12	15
2-fenil-indol	1	2	2,5	7	11	13
1	1	2	2,5	7	11	12

15 A los 15 minutos, la lámina de control se quemó a lo largo de sus bordes mientras que no lo hizo la lámina de ensayo, demostrando así la superioridad del estabilizador 1 con respecto al 2-fenil-indol. Debe apreciarse que el color de la lámina de control era difícil de apreciar debido a que presentaba una reflexión rosa.

20 2-(4-nitiltio-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A

Temperatura : 210°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS					
	0	3	6	9	12	15
2-fenil-indol	1	2	3	8	11	12
3	1	1	2	3	8	10

5

A los 15 minutos, la lámina de control se quemó de mala manera mientras que la lámina de ensayo no lo hizo, lo cual prueba que el estabilizador 3 es marcadamente superior al 2-fenil-indol.

2-(4'-carbetoisopropiloxi-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A

Temperatura : 210°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS					
	0	3	6	9	12	15
2-fenil-indol	1	2	2	3	10	12
5	1	1	1	2	10	11

10

A los 15 minutos, la lámina de control se quemó a lo largo de sus bordes, mientras que no lo hizo la lámina de ensayo. De éste modo, se demuestra que el estabilizador 5 es por sí mismo marcadamente superior al 2-fenil-indol.

2-(2"-etil-4'-hexiloxi-fenil)-indol

15

Se empleó el compuesto D.

Temperatura : 185°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS			
	0	10	20	30
2-fenil-indol	1	2	> 2	3
7	< 1	< 2	2	< 3

5

El estabilizador 7 demostró por sí mismo ser marcadamente superior al 2-fenil-indol, principalmente con respecto a la coloración dada al copolímero, la cual es menos amarilla con el estabilizador 7 que con el 2-fenil-indol. Esto es de importancia con respecto a ciertos usos.

2-(2"-etil-4'-hexiloxi-fenil)-indol

Se empleó el compuesto E.

Temperatura : 185°C

10

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS			
	0	10	20	30
2-fenil-indol	< 1	1	2	3
7	< 1	< 1	< 2	< 3

Los mismos comentarios que los citados anteriormente.

2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol

Se empleó el compuesto G.

Temperatura : 210°C

15

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS							
	0	10	20	30	40	50	55	60
2-fenil-indol	1	1,5	2	< 3	3	> 3	3,5	> 4
8	1	1,5	2	2,5	< 3	3	3	3,5

Las coloraciones se encuentran claramente bastante alejadas de la escala GARDNER y por lo tanto la intensidad del color es difícil de apreciar. Sin embargo, puede verse que después de 60 minutos el estabilizador 8 es superior, como estabilizador, al 2-fenil-indol.

2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol

Se empleó el compuesto D.

Temperatura : 185°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS			
	0	10	20	30
2-fenil-indol	1	2	> 2	3
8	< 1	< 2	2	< 3

En este caso, el estabilizador 8 es superior al 2-fenil-indol, principalmente con respecto a la coloración dada al copolimero durante los primeros 30 minutos. El copolimero que contiene estabilizador 8 es de hecho menos coloreado de amarillo que aquél que contiene 2-fenil-indol.

2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol

Se empleó en compuesto E.

Temperatura : 185°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS			
	0	10	20	30
2-fenil-indol	< 1	1	2	3
8	< 1	< 1	< 2	< 3

Los mismos comentarios que los citados anteriormente.

2-(3'-amino-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	1	2	5	9	13	quemado
11	3	3	4	5	10	12	quemado

5 El examen de las coloraciones, en los minutos 0 y 3, demuestra que el estabilizador 11 proporciona al polímero una coloración amarilla relativamente intensa, pero esta coloración se desarrolla menos rápidamente que la producida debido al 2-fenil-indol.

10 2-(4'-carboximetoxi-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	1	2	5	9	13	quemado
12	2	2	3	amarillo/verde	amarillo/verde	marrón	quemado

15 Las coloraciones del polímero conteniendo estabilizador 12 después de 9, 12 y 15 minutos, se encontraban bastante alejadas de las coloraciones de la escala GARDNER y, por lo tanto, resultó imposible determinarlas en grados GARDNER.

20 Sin embargo, resulta evidente que las coloraciones debidas al estabilizador 12 se desarrollaron de un modo menos

rápido que las debidas al 2-fenil-indol.

2-(4'-carbetoximetoxi-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

5

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	1	2	5	9	13	quemado
13	2	2	3	3	9	11	quemado

El estabilizador 13 fue marcadamente superior al 2-fenil-indol.

2-(4'-N-acetilamino-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

10

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	1	2	5	9	13	quemado
14	2	2	3	4	8	12	quemado

El estabilizador 14 fue ligeramente superior al 2-fenil-indol.

2-(4'-hidroxi-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

15

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS					
	0	3	6	9	12	15
2-fenil-indol	1	1	3	10	11	13
20	1	1	2	4	9	11

El estabilizador 20 fue marcadamente superior al 2-fenil-indol.

2-(4'-amino-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

5

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	1	2	5	9	13	quemado
22	2	3	3	4	6	12	quemado

El examen de las coloraciones, en los minutos 0 y 3, demostró que el estabilizador 22 proporcionó al polímero una coloración amarilla relativamente fuerte, pero ésta coloración se desarrolló de un modo menos rápido que la debida al 2-fenil-indol.

10

2-(2'-amino-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

15

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	1	2	5	9	14	quemado
23	rosa	rosa	rosa	4	6	12	particularmente quemado

Aunque resultó imposible determinar, en grados GARDNER, las coloraciones de la lámina conteniendo estabilizador 23, parece ser, sin embargo, que el estabilizador 23 era superior al 2-fenil-indol.

2-(2'-N-benzoilamino-fenil)-indol.

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	1	2	5	10	14	quemado
25	2	2	4	6	9	12	quemado

5

El estabilizador 25 era ligeramente superior al 2-fenil-indol.

2-(4'-fenil-fenil)-indol

Se empleó el compuesto A.

Temperatura : 210°C

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	1	2	5	9	13	quemado
26	2	2	3	4	5	12	14

10

El estabilizador 26 era marcadamente superior al 2-fenil-indol.

Finalmente, se llevaron a cabo experimentos con los estabilizadores 15, 16 y 17 y con 2-fenil-indol. Se utilizó el compuesto A y la temperatura fue de 210°C.

15

Se obtuvieron los siguientes resultados:

ESTABILIZADORES	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	3	6	9	12	15	18
2-fenil-indol	1	2	3	9	11	13	quemado
15	1	1	2	5	10	13	quemado
16	1	1	2	5	10	13	quemado
17	1	1	2	4	10	13	quemado

Los estabilizadores 15, 16 y 17 eran superiores al 2-fenil-indol, según se encontró rápidamente.

b) Termoestabilidad dinámica:

5 La termoestabilidad dinámica de resinas conteniendo, respectivamente, 2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol y 2-fenil-indol como estabilizadores, se comparó utilizando los compuestos indicados a continuación:

No. 609 : Compuesto C con 2-fenil-indol como estabilizador

10 No. 675 : Compuesto C con estabilizador 8

No. 633 : Compuesto F con 2-fenil-indol como estabilizador

No. 673 : Compuesto F con estabilizador 8

15 Los ensayos se llevaron a cabo en un plastógrafo, trabajando a una temperatura de 190°C, girando a una velocidad de 60 rpm y conteniendo una carga de material gelificado en una cantidad de 30 g.

Se trazaron especialmente 2 curvas:

- una curva de descomposición que proporciona el valor del par torsor resistente (m kg) con respecto al tiempo.

20 A partir de ésta curva se obtuvieron dos resultados importantes: el par torsor mínimo resistente y el tiempo de descomposición.

- una curva que proporciona el tiempo de auto-calentamiento

con respecto a la temperatura.

El tiempo de auto-calentamiento se define por el momento en el cual la temperatura de la lámina excede de la temperatura del plastógrafo (190°C).

5

A partir de éstas curvas, se obtuvieron los resultados indicados en la siguiente tabla:

MEDICIONES	COMPUESTOS NOS.			
	609	675	633	673
Par torsor resistente mínimo en m kg	1,1	1,09	0,96	1.015
Tiempo de descomposición en min.	23,5	22,5	43,5	42,5
Tiempo de auto-calentamiento en min.	6	6	9	12

10

Las mediciones son comparables, si bien el estabilizador 8 mostró una ligera superioridad con respecto al 2-fenil-indol.

C) Pegajosidad del material estabilizado

15

Los compuestos Nos. 609 y 675 se colocaron en un mezclador del tipo previamente utilizado para el estudio de la estabilidad estática, con cilindros a una temperatura fija de 210°C.

Dichos compuestos se sometieron a periodos alternos de tres minutos de mezclado y tres minutos de descanso.

Resultan comparables los resultados que se obtuvieron en el estabilizador 8 y con 2-fenil-indol.

20

D) Comportamiento en la extrusión del material estabilizado

Los compuestos Nos. 609 y 675 se extrusionaron

con un extruder dotado de un husillo de diámetro 45 mm. Los resultados son comparables.

E) Comportamiento en el soplado

5 Se moldearon botellas con los compuestos 609, 675, 633 y 673, observándose que el comportamiento en el soplado era similar en las cuatro resinas.

F) Sublimación de los estabilizadores de la invención

10 Es bien conocido que el 2-fenil-indol presenta la desventaja de sublimarse cuando se manipula en forma de polvo, durante la formación del compuesto y durante la extrusión de éste último. Esta sublimación relativamente extensiva constituye una desventaja primordial debido, además de la pérdida no inconsiderable de estabilizador, a que causa contaminación de la atmósfera en los locales en donde se lle-
15 van a cabo las diversas operaciones. Se comparó la tendencia a sublimar del 2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol (estabilizador 8) con la tendencia del 2-fenil-indol.

20 Una muestra de la sustancia a ensayar se introdujo en un tubo de ensayo y se calentó bajo presión reducida. La fracción de sustancia sublimada se recuperó sobre una pared fría móvil.

Después de un cierto periodo de tiempo, se pesó la sustancia sublimada, expresándose el resultado como un porcentaje del peso del material de partida.

25 Los resultados obtenidos pueden ser solo de un valor relativo, pudiéndose hacer una comparación entre dos productos ensayados bajo las mismas condiciones:

Condiciones operativas (elegidas al azar)

30 Temperatura de calentamiento : 120°C
Temperatura de la pared fría : 13°C

Presión : 15 Torr
Duración del calentamiento : 150 minutos
Peso de partida : 150 mg

Los porcentajes de sustancia sublimada fueron,
5 respectivamente:

2-fenil-indol : 26,9 %

Estabilizador 8: 0,6 %

La relación entre los porcentajes de sublimación
del estabilizador 8 y de 2-fenil-indol, demuestra que la
10 sublimación del estabilizador 8 es 40 veces menor que la
del 2-fenil-indol.

G) Termoestabilidad de los estabilizadores

La termoestabilidad del estabilizador 8 y del 2-
fenil-indol, fueron estudiadas por termoanálisis diferencial
15 y por análisis termogravimétrico.

a) Termoanálisis diferencial:

Se trazaron diagramas de termoanálisis diferencial
estudiando muestras de 2 mg de material, colocadas en un
recipiente no hermético al aire, siendo la velocidad de
20 incremento de temperatura de 2°C/minuto y la sensibilidad
de 4 mcal(segundo).

Se trazaron diagramas para 2-fenil-indol (i) y
para el compuesto 8 (ii), pudiéndose sacar las siguientes
conclusiones:

25 (i) el 2-fenil-indol sublima a 140°C y particularmente de
185 a 190°C (punto de fusión).

No existe pérdida de agua a 100°C. La descomposición
parece iniciarse a 210-220°C aproximadamente.

30 Resulta muy difícil determinar la temperatura de
descomposición con exactitud debido a que no es posible

separar el efecto de termolisis del efecto de sublimación.

(ii) Existe una pérdida de agua entre 100 y 114°C, presentándose la fusión a 203°C y comenzando la descomposición a 300°C seguido por una serie de ondas exotérmicas.

5

b) Análisis termogravimétrico:

Este análisis necesitó la realización de dos series de experimentos bajo aire y bajo un gas inerte (argon) con el fin de eliminar cualquier efecto posible del oxígeno. Los resultados obtenidos fueron idénticos.

10

La velocidad de incremento de la temperatura fue de 80°C/hora. Se trazaron termogramas bajo aire tanto para el 2-fenil-indol (i) como para el estabilizador 8 (ii), pudiéndose sacar las siguientes conclusiones:

15

(i) La pérdida de peso comienza a 190-195°C aproximadamente. Se debe tanto a la sublimación como a la descomposición incipiente.

20

En el caso del experimento realizado bajo aire, se obtuvo de hecho un residuo amarillento a 210°C, lo cual constituye una prueba de descomposición. Aunque la muestra no se mantuvo a 210°C, puede suponerse de un modo seguro que esta temperatura había sido mantenida durante un período prolongado de tiempo, por lo menos en presencia de aire, durante el cual la muestra habría experimentado una degradación extensiva.

25

(ii) La pérdida de peso comienza a 295°C aproximadamente, lo cual corresponde al comienzo de la descomposición.

30

Los resultados del análisis termogravimétrico confirman los resultados del termoanálisis diferencial, demostrando así que el estabilizador 8 tiene una termoestabilidad superior a la del 2-fenil-indol.

Este hecho es muy importante puesto que la preparación y procesado de la resina implica frecuentemente temperaturas que oscilan entre 180 y 220°C, en ciertos casos durante varios minutos.

5 H) Extractabilidad de los estabilizadores

Los estabilizadores según la invención pueden ser utilizados para estabilizar polímeros proyectados para la fabricación de envases y recipientes para alimentos y bebidas y, por lo tanto, fue necesario, a pesar de su baja toxicidad, determinar su extractabilidad por disolventes que simulaban los efectos de alimentos y bebidas.

10

Este estudio se llevó a cabo según las normas de la administración de alimentos y bebidas U.S.A.

Las extracciones se llevaron a cabo en botellas semirígidas, preparadas con los compuestos Nos. 609 y 675, y con los siguientes disolventes: agua, una solución acuosa de ácido acético (3 %), etanol-agua 50/50, heptano.

15

Las botellas tenían las siguientes especificaciones:

20

Diámetro : 62 mm

Altura : 170 mm

Capacidad: 375 ml

Peso : 28 g

La relación del volumen de disolvente a la superficie de material plástico expuesta a la extracción, fue de aproximadamente un cm² para 100 ml de disolvente, teniendo en cuenta las características geométricas de las botellas.

25

Condiciones operativas

Temperatura : 49°C.

30

Calentamiento : un horno termostataado para los

disolventes no inflamables

(agua y ácido acético)

un baño de agua termostataado para los disolventes inflamables (alcohol y heptano)

5

Duración de la extracción: este dato se indica bajo cada resultado. Las duraciones son intencionadamente más largas que aquellas que hubieran dado valores máximos estables.

10

La cantidad de estabilizador extractada, se determinó por ensayo colorimétrico utilizando p-dimetilaminobenzaldehído, según el método descrito en Analytical Chemistry 36, 425-26 (1.964).

15

Se llevó a cabo un experimento modelo con un compuesto de la misma fórmula que los compuestos Nos. 609 y 675, pero sin estabilizador alguno, se obtuvo un resultado puramente negativo. Todos los resultados se indican en la siguiente tabla.

20

Las cantidades de estabilizador ensayadas se expresan en μg por litro de disolvente de extracción ó, lo que es lo mismo, por 1.000 cm^2 de superficie sometida a extracción.

Disolventes	Compuestos Nos.	
	609	675
Agua	40 (6 días)	<3 (10 días)
Solución acuosa al 3 % de ácido acético	<3 (20 días)	<3 (20 días)
Etanol. acuoso 50/50	100 (9 días)	<10 (9 días)
Heptano	875 (48 horas)	175 (48 horas)

Se llevaron a cabo los mismos experimentos con el compuesto A conteniendo 2-(4'-dodeciltio-fenil)-indol (estabilizador 16) como estabilizador, obteniéndose los siguientes resultados:

5	Agua	: <3 (10 días)
	Solución acuosa al 3 % de ácido acético	: <3 (20 días)
	Etanol acuoso 50/50	: <10 (9 días)
	Heptano	: 175 (48 horas)

10 Estos resultados demuestran que los estabilizadores 8 y 16 son marcadamente menos extractables que el 2-fenil-indol con respecto al agua, etanol acuoso y heptano.

15 En el caso de ácido acético diluido, las cantidades extractadas son aproximadamente iguales, pero resulta difícil sacar una conclusión debido a que éstas cantidades son inferiores al umbral de sensibilidad del método de ensayo.

20 Con referencia particular al agua, es evidente que los estabilizadores 8 y 16 son marcadamente superiores al 2-fenil-indol puesto que su extractabilidad es por lo menos 10 veces inferior a la de éste último. Este hallazgo es importante debido a que está íntimamente relacionado con el problema de proporcionar recipientes para aguas minerales y con la posible contaminación de éstas últimas por el recipiente de polímero estabilizado.

25 Los estabilizadores cubiertos por la invención se introducen en el material termoplástico en la proporción de 0,1 a 1 % en peso.

30 Los siguientes ejemplos proporcionan una ilustración no limitativa de los procesos de preparación de las sustancias cubiertas por la invención:

EJEMPLO 1

2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol

5 A 300 ml de ácido sulfúrico al 78 %, calentado a 45-50°C, se añaden 304 g (1 mol) de 4-dodeciloxi-acetofenona y, gota a gota, 98 ml (1 mol) de fenilhidrazina, agitando continuamente el medio de reacción. La temperatura se deja alcanzar los 70-75°C, tras lo cual la mezcla se calienta a 100°C durante 15 minutos. El medio de reacción se vierte luego en agua helada y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se decolora y se concentra.

10 Después de la recristalización en tolueno, se obtienen 72 g de 2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol.

P.F. : 201°C

15 Rendimiento: 20 %

EJEMPLO 2

2-(4'-hidroxi-fenil)indol

a) Preparación de 4-hidroxi-acetofenona-fenilhidrazona

20 Se refluxe bajo nitrógeno, durante 10 horas, una mezcla de 40,8 g (0,3 moles) de 4-hidroxi-acetofenona, 33 ml (0,3 moles) de fenilhidrazina, 100 ml de etanol y 1,5 ml de ácido acético.

25 La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza en tolueno, para dar 43,4 g de producto en bruto. Concentrando los licores madre, se recuperan 20,6 g más de sustancia la cual se añade a los 43,4 g de cristales ya obtenidos. Los 64 g de 4-hidroxi-acetofenona-fenilhidrazina en bruto así obtenidos se usan directamente en la siguiente etapa.

30

Por el procedimiento anterior pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

4-metiltio-acetofenona-fenilhidrazona

4-mercapto-acetofenona-fenilhidrazona

b) Preparación de 2-(4'-hidroxi-fenil)-indol

Mientras se agita, se añaden, en pequeñas porciones, 56,5 g (0,25 moles) de 4-hidroxi-acetofenona-fenilhidrazona a 450 g de ácido polifosfórico (una mezcla de ácido ortofosfórico-anhídrido fosfórico 40/50) previamente calentado a 150°C. La mezcla se calienta a 180°C durante 10 minutos y se deja reposar entonces a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade un litro de agua a la mezcla y el medio de reacción se agita hasta la desaparición de la fase oleosa.

El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente y la suspensión acuosa se extrae varias veces con éter. Las fases etéreas recogidas se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro.

Después de la filtración a través de una columna de alúmina neutra y recristalización en tolueno, se obtiene 26,8 g de 2-(4'-hidroxi-fenil)-indol.

P.F. : 235°C

Rendimiento: 51 %

Por el procedimiento antes descrito pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

<u>Compuestos</u>	<u>Punto de fusión</u>
2-(4'-metiltio-fenil)-indol	225°C (tolueno)
2-(4'-mercapto-fenil)-indol	210°C (tolueno)

EJEMPLO 3

2-(4'-carboxi-fenil)-indol

a) Preparación de 4-ciano-acetofenona-fenilhidrazona

5 Se refluje durante 3 horas una mezcla de 7,4 g
(0,05 moles) de 4-ciano-acetofenona, 5,6 g (0,05 moles) de
fenilhidrazina, 60 ml de etanol y 3 gotas de ácido acético.
La mezcla se deja reposar durante 30 minutos y el precipi-
tado así obtenido se centrifuga, se lava con 100 ml de hexa-
no y se seca para dar 10,3 g de 4-ciano-acetofenona-fenil-
10 hidrazona.

P.F. : 164°C

Rendimiento: 91 %

b) Preparación de 2-(4'-ciano-fenil)-indol

15 Una mezcla de 10 g (0,045 moles) de 4-ciano-ace-
tofenona-fenilhidrazona y 50 g de cloruro de zinc anhidro,
se calienta a una temperatura de 220°C durante 10 minutos
y se deja reposar luego durante 30 minutos. Se obtiene una
resina negra que se trata con 100 ml de acetato de etilo.
La solución se filtra y se añaden 100 ml de tolueno al fil-
20 trado para dar una solución que se cromatografía sobre una
columna de alúmina neutra, utilizando como eluente una mez-
cla de tolueno-acetato de etilo (50/50). Después de la re-
cristalización en etanol, se obtienen 2,4 g de 2-(4'-ciano-
fenil)-indol.

25 P.F. : 201,2°C

Rendimiento: 30 %

c) Preparación de 2-(4'-carboxi-fenil)-indol

30 Una mezcla de 2 g (0,009 moles) de 2-(4'-ciano-fe-
nil)-indol, 50 ml de etanol y 3 gotas de ácido sulfúrico
concentrado, se refluje durante 2 horas para dar 2-(4'-car-

boxamido-fenil)-indol.

Una mezcla de 4,72 g (0,02 moles) de 2-(4'-carboxamido-fenil)-indol, 10 g de hidróxido potásico y 50 ml de etanol, se refluje durante 24 horas, tras lo cual se evapora el alcohol bajo vacío.

El residuo se recibe en 100 ml de agua y se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta la formación de un precipitado blanco. Después de una segunda extracción con acetato de etilo y concentración del disolvente, el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, con éter dietílico como eluyente.

Después de la recristalización en acetona acuosa, se obtiene 3,2 g de 2-(4'-carboxi-fenil)-indol.

P.F. : 204,6°C

Rendimiento: 67 %

EJEMPLO 4

2-(3-amino-fenil)-indol

Se añaden lentamente 43,2 g (0,4 moles) de fenilhidrazina a 240 g de ácido sulfúrico al 98 %, manteniéndose la temperatura en 25°C, añadiéndose entonces, en 10 minutos, 54 g (0,4 moles) de 3-amino-acetofenona y la mezcla se calienta a 85°C. Se deja que la temperatura de la mezcla alcance 90°C manteniéndose esta última temperatura durante 15 minutos. Se deja enfriar el medio de reacción a temperatura ambiente y se vierte entonces en dos litros de agua helada. El precipitado se filtra, se lava con 500 ml de una solución amoniacal diluida y se seca.

El producto en bruto se recristaliza en una mezcla de tolueno-etanol (1/1) y se cromatografía sobre una

columna de alúmina, con éter como eluente.

Después de la recristalización adicional en una mezcla de éter-heptano, se obtienen 16,6 g de 2-(3'-amino-fenil)-indol.

5 P.F. : 166°C

Rendimiento: 20 %

EJEMPLO 5

2-(2'-amino-fenil)-indol

a) Preparación de 2-amino-acetofenona-fenilhidrazona

10 Se refluje durante 7 horas una mezcla de 13,5 g (0,1 moles) de 2-amino-acetofenona, 10,8 g (0,1 moles) de fenilhidrazina, 20 ml de etanol y 1 ml de ácido acético. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación a 5°C durante 30 minutos.

15 El precipitado se centrifuga y se transfiere a 100 ml de hexano. La suspensión se agita durante 1 hora y se filtra. Los cristales se secan y los licores madre se concentran y filtran. Finalmente, se obtienen 20,5 g de 2-amino-acetofenona-fenilhidrazona.

20 P.F. : 106-108°C

Rendimiento: 91 %

b) Preparación de 2-(2'-amino-fenil)-indol

25 Se calienta a unos 165°C una mezcla íntima de 10 g (0,045 moles) de 2-amino-acetofenona-fenilhidrazona y 50 g de cloruro de zinc. Después de unos cuantos minutos, se obtiene un líquido parduzco, homogéneo, que se mezcla y calienta durante 10 minutos.

30 Después de reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se recibe con ácido clorhídrico al 10 % y se agita hasta la disolución completa del cloruro de

zinc. La suspensión amarilla obtenida se filtra y los cristales se lavan con una cantidad mínima de agua fría y a continuación se vierten en 100 ml de ácido clorhídrico al 10 %. El medio de reacción se calienta hasta obtener una solución homogénea, tras lo cual la solución se filtra. El filtrado se enfría y se recibe en amoníaco hidratado hasta la precipitación de una sustancia blancuzca.

El medio de reacción se centrifuga y el precipitado se lava varias veces con agua fría. La purificación se efectúa dos veces y tras dos recristalizaciones en tolueno, se obtienen 7,5 g de 2-(2'-amino-fenil)-indol.

P.F. : 156°C

Rendimiento: 76 %

EJEMPLO 6

2-(4'-fenil-fenil)-indol

a) Preparación de 4-fenil-acetofenona-fenilhidrazona

Se refluxe durante 1 hora, una solución de 1.000 ml de tolueno que contiene 196g (1 mol) de 4-fenil-acetofenona, 162 g (1,5 moles) de fenilhidrazina y 5 ml de anhídrido acético. Después de enfriar, se obtiene un precipitado de 4-fenil-acetofenona-fenilhidrazona que se envía directamente a la siguiente etapa.

b) Preparación de 2-(4'-fenil-fenil)-indol

Una mezcla de ácido ortofosfórico/anhídrido fosfórico (35/45) se calienta a 150°C y se añaden a la mezcla 286 g (1 mol) de 4-fenil-acetofenona-fenilhidrazona, manteniéndose la temperatura en 170°C durante 30 minutos. El medio de reacción se enfría a 80°C y, mientras se agita, se vierte en 2 litros de agua. El precipitado obtenido se lava con agua hasta la neutralidad, se seca y se recristaliza en N,N-dimetilformamida y se lava entonces con etanol caliente para dar 95 g de 2-(4'-fenil-fenil)-indol.

P.F. : 301°C

Rendimiento: 35 %

EJEMPLO 7

2-(4'-N-acetilamino-fenil)-indol

a) Preparación de 4-acetamido-acetofenona-fenilhidrazona

5 Una mezcla de 5,9 g (0,033 moles) de 4-acetamido-acetofenona, 4 ml (0,033 moles) de fenilhidrazina, 50 ml de etanol y una cantidad catalítica de ácido acético, se reflu-ye durante 3 horas y se deja luego reposar a temperatura ambiente durante una hora. Los cristales formados se centrifugan, se lavan con 50 ml de hexano y se envían directamente a la siguiente etapa.

b) Preparación de 2-(4'-N-acetilamino-fenil)-indol

15 Una mezcla de 5,34 g (0,02 moles) de 4-acetamido-acetofenona-fenilhidrazona y 25 g de cloruro de zinc anhidro, se calienta a 220°C durante una hora y se deja reposar luego a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se obtiene una resina dura que se recibe en 500 ml de ácido clorhídrico al 10 %. La mezcla se agita vigorosamente hasta disolverse la resina, y se obtiene una solución flocculenta. La solución se centrifuga y se lava con 100 ml de agua. La sustancia en bruto se cromatografía en una columna de gel de sílice con metiletilcetona como eluente, para dar, después de la recristalización en acetona acuosa, 3,5 g de 2-(4'-N-acetilamino-fenil)-indol.

F.P. : 292°C

25 Rendimiento: 70 %

EJEMPLO 8

2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol

30 A 32,5 g (0,35 moles) de anilina hirviendo se añaden, en 15 minutos, 33,85 g (0,1 moles) de ω -cloroparado-déciloxi-acetofenona fundida, manteniéndose la temperatura del

medio de reacción en 180°C durante 20 minutos, después de finalizar la operación de adición. La mezcla se vierte en una solución diluida de ácido clorhídrico y se extracta con benceno. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra a presión reducida. La sustancia en bruto se humecta con una mezcla de tolueno-heptano, se filtra luego y se seca para dar 22,6 g de 2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol.

P.F. : 204°C

Rendimiento: 60 %

EJEMPLO 9

2-(4'-fenil-fenil)-indol

Se refluje durante 105 minutos, una mezcla de 372 g (4 moles) de anilina y 230 g (1 mol) de ω -cloroparafenil-acetofenona. Después de enfriar a unos 50-80°C, la mezcla se vierte en agua helada conteniendo 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, para dar un precipitado que se filtra, se lava con agua, se seca y se recristaliza luego en N-N-dimetilformamida. La sustancia pura se filtra entonces y se lava con etanol, para dar 67,2 g de 2-(4'-fenil-fenil)-indol.

P.F. : 302°C

Rendimiento: 25 %

EJEMPLO 10

2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol.

A una suspensión de 67,5 g (1,25 moles) de metilato sódico en 1.200 ml de N,N-dimetilformamida, se añade, bajo nitrógeno, una solución de N,N-dimetilformamida que contiene 209 g (1 mol) de 2-(4'-hidroxi-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 2. La mezcla se agita durante 25 minutos, se calienta luego a 90°C, se añaden gota a gota 256 g (1,25 moles) de 1-cloro-dodecano y la solución se refluje

durante 10 horas.

Después de enfriar, la sustancia obtenida se filtra y se lava con agua.

5 El precipitado se seca y recristaliza dos veces en N,N-dimetilformamida y una vez en benceno, para dar 268 g de 2-(4'-dodeciloxi-fenil)-indol.

P.F. : 204°C

Rendimiento: 71 %

10 Por el procedimiento anterior, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuestos</u>	<u>Punto de fusión</u>
	2-(4'-(2"-etil-hexiloxi)-fenil)-indol	191°C
	2-(4'-carbetoximetoxi-fenil)-indol	216°C
15	2-(4'-isopropiloxi-fenil)-indol	196°C

EJEMPLO 11

2-(4'-carboximetoxi-fenil)-indol

20 A 350 ml de una solución hidroetanólica 1 N de sosa, se añaden 29,5 g (0,1 moles) de 2-(4'-carbetoximetoxi-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 10, y la solución se agita y refluje durante 3 horas. El exceso de sosa se neutraliza con ácido sulfúrico 3 N y se destila el alcohol. El residuo se recibe en éter y la solución acuosa se refluje durante 20 minutos en presencia de carbón activo.

25 La solución se filtra y el filtrado se acidifica con ácido sulfúrico 3 N. La solución se centrifuga luego, se lava hasta la desaparición de los iones sulfato y se seca entonces para dar 13,3 g de 2-(4'-carboximetoxi-fenil)-indol.

30 P.F. : 243°C

Rendimiento: 50 %

EJEMPLO 12

2-(4'-carbetoxiisopropiloxi-fenil)-indol

5 A una solución de etilato sódico se añaden 15,72 g (0,08 moles) de 2-(4'-hidroxi-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 2, y la solución se agita bajo nitrógeno y a temperatura ambiente durante una hora.

10 La solución se evapora hasta sequedad bajo vacío y el residuo se recibe en 100 ml de acetona seca. Mientras se encuentra todavía bajo vapor nitrógeno, se añaden, gota a gota, 18 g (0,1 moles) de bromoisobutirato de etilo y el medio de reacción se refluje durante 48 horas. La sustancia precipitada se filtra y se lava con acetona seca. El filtrado se concentra bajo vacío y el residuo se recibe en tolueno y se filtra luego a través de una columna de gel de sílice,
15 con tolueno como eluyente. Después de eliminar el disolvente, se obtiene una pasta incolora que cristaliza cuando se vierte en ciclohexano. Después de la recristalización en ciclohexano, se obtienen 15 g de 2-(4'-carbetoxiisopropiloxi-fenil)-indol.

20 P.F. : 106,9°C

Rendimiento: 58 %

EJEMPLO 13

2-(4'-benciloxi-fenil)-indol

25 Mientras se agita y bajo nitrógeno, se refluje una mezcla de 3,14 g (0,15 moles) de 2-(4'-hidroxi-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 2, 2,1 g de carbonato potásico anhidro y 100 ml de acetona anhidra y se añade luego, gota a gota, una solución de 50 ml de acetona anhidra conteniendo 1,8 ml (0,015 moles) de bromuro de bencilo. La solución se
30 calienta durante 4 horas y se añaden 0,4 ml (0,003 moles) de

5 bromuro de bencilo con 0,5 g de carbonato potásico. El calentamiento se continua durante 4 horas y se filtra la solución caliente. El filtro se lava con 50 ml de acetona, se concentra el filtrado bajo vacío y se recibe en 100 ml de metiletilcetona hirviendo. El medio de reacción caliente se filtra y el filtrado se enfría en un baño de hielo durante 30 minutos. El precipitado obtenido se centrifuga y recristaliza en metiletilcetona para dar 3,3 g de 2-(4'-benciloxifenil)-indol.

10 P.F. : 251°C

Rendimiento: 73,5 %

EJEMPLO 14

2-(4'-acetoxifenil)-indol

15 Una mezcla de 50 ml (0,5 moles) de anhídrido acético y 5,23 g (0,04 moles) de 2-(4'-hidroxifenil)-indol, preparado como en el ejemplo 2, se calienta en un baño de agua hasta obtener una solución homogénea, la cual se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora. El precipitado formado se recibe en 200 ml de agua helada, se centrifuga la solución y se lava dos veces con 100 ml de agua fría. Después de la cromatografía en una columna de gel de sílice, con dicloroetano como eluyente, se obtienen 5 g de producto en bruto, que se recristaliza en etanol para dar 4,8 g de 2-(4'-acetoxifenil)-indol.

25 P.F. : 203,2°C

Rendimiento: 76 %

EJEMPLO 15

2-(4'-benzoiloxifenil)-indol

30 Mientras se agita, se añaden 500 ml de una solución acuosa conteniendo 120 g de hidróxido sódico a 800 ml de una

solución de tetrahidrofurano conteniendo 209 g (1 mol) de 2-(4'-hidroxi-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 2. La agitación se continua durante 30 minutos y se añaden 422 g (3 moles) de cloruro de benzoilo, gota a gota, a la solución.

5 La temperatura se mantiene en 50°C y se continua la agitación durante una hora después de finalizar la operación de adición. El disolvente se elimina y el filtrado se filtra. Después de recristalización en acetona, se obtienen 206 g de 2-(4'-benzoiloxi-fenil)-indol, que funde a 220°C, 10 luego a 234°C, demostrando así la presencia de variedades alotrópicas.

Rendimiento: 66%.

15 Siguiendo el mismo procedimiento, pero utilizando los productos de partida adecuados, se prepara el siguiente compuesto:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión</u>
2-(4'-docosanoyloxi-fenil)-indol	140°C (N,N-dimetilformamida)

EJEMPLO 16

20 2-(4'-amino-fenil)-indol

Una suspensión de 5 g (0,02 moles) de 2-(4'-N-acetilamino-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 7, en 250 ml de ácido clorhídrico al 40 % y 10 ml de etanol absoluto, se refluxe durante una hora y se filtra mientras está 25 caliente. El filtrado se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora y se trata luego con amoniaco concentrado hasta obtener un precipitado blancuzco. El precipitado se centrifuga y se lava varias veces con agua fría. Después de la cromatografía en una columna de gel de sílice, con di- 30 cloroetano como eluente, y tras la recristalización en to-

luego, se obtienen 2,5 g de 2-(4'-amino-fenil)-indol.

P.F. : 213,9°C

Rendimiento: 61 %

EJEMPLO 17

5

2-(2'-N-acetilamino-fenil)-indol

Se añaden, en una sola operación, 8 ml de anhídrido acético a 4,16 g (0,02 moles) de 2-(2'-amino-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 5, y la mezcla se tritura y calienta hasta obtener una solución homogénea clara. La solución se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora aproximadamente y a la masa así formada se añaden 100 ml de agua fría y el precipitado se centrifuga y se lava con 50 ml de agua.

10

Después de la recristalización en etanol acuoso,

15

se obtienen 4 g de 2-(2'-N-acetilamino-fenil)-indol.

P.F. : 157°C

Rendimiento: 80 %

EJEMPLO 18

2-(2'-N-benzoilamino-fenil)-indol

20

Se añaden de una sola operación 2,4 ml de cloruro de benzilo a una solución de 8 ml de piridina seca conteniendo 4,16 g (0,02 moles) de 2-(2'-amino-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 5. El precipitado se centrifuga, se lava varias veces con agua fría y se recristaliza en etanol acuoso, para dar 4,5 g de 2-(2'-N-benzoilamino-fenil)-indol.

25

P.F. : 176°C

Rendimiento: 72 %

EJEMPLO 19

30

2-(4'-mercapto-fenil)-indol

A una temperatura entre -35 y -40°C , se añaden 20,7 g (0,9 moles) de sodio, en 1 hora, a una mezcla que contiene 800 ml de amoniaco líquido y 72,1 g (0,3 moles) de 2-(4'-metiltio-fenil)-indol, preparado como se describe en el ejemplo 2.

Al objeto de destruir el exceso de sodio y la amida formada, se añade cloruro amónico a la solución y el medio de reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente hasta la eliminación del amoniaco.

La sustancia obtenida se vierte en una solución acuosa helada de ácido clorhídrico y la solución se agita durante 12 horas.

El precipitado formado se filtra y se lava con agua hasta la neutralidad. Después de la recristalización en metanol, se obtiene 2-(4'-mercapto-fenil)-indol.

P.F. : 238°C

Rendimiento: 100 % en producto en bruto.

EJEMPLO 20

2-(4'-butiltio-fenil)-indol

A una mezcla de 60 ml de N,N-dimetilformamida y 6,75 g (0,125 moles) de metilato sódico se añade una solución de 60 ml de N,N-dimetilformamida conteniendo 22,5 g (0,1 moles) de 2-(4'-mercapto-fenil)-indol, preparado como se describe en el ejemplo 2 ó 19, tras lo cual se añaden a temperatura ambiente y gota a gota 17,1 g (0,125 moles) de bromuro de butilo, agitándose vigorosamente la solución. La agitación se mantiene durante 2 horas y el medio de reacción se vierte en agua.

El precipitado formado se filtra, se lava con agua hasta neutralidad y se purifica por recristalización en eta-

mol. Se obtiene 2-(4'-butiltio-fenil)-indol puro.

P.F. : 189-191°C

Rendimiento : 76 %.

5 Por el procedimiento anterior pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuestos</u>	<u>Punto de fusión</u>
	2-(4'-dodeciltio-fenil)-indol	185°C/191°C (etanol)
10	2-(4'-isopropiltio-fenil)-indol	179°C (metanol-acetona 80/10)
	2-(4'-ciclohexiltio-fenil)-indol	179°C/181°C (etanol)

EJEMPLO 21

2-(4'-aliloxi-fenil)-indol

15 A una mezcla de 120 ml de N,N-dimetilformamida y 6,75 g (0,125 moles) de metilato sódico, se añaden 20,9 g (0,1 moles) de 2-(4'-hidroxi-fenil)-indol, preparado como en el ejemplo 2, tras lo cual se añaden, gota a gota, 15,1 g (0,125 moles) de bromuro de alilo. Mientras se agita, el medio de reacción se calienta a 60-65°C durante 1 hora y luego
20 a 100°C durante 2 horas.

Después de enfriar, el medio de reacción se vierte en agua y se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua hasta neutralidad, se seca y se concentra luego a presión reducida. La mezcla se recristaliza en benceno-metanol
25 70/30 y se purifica luego por cromatografía en una columna de sílice utilizando como eluyente benceno. Se obtiene 2-(4'-aliloxi-fenil)-indol puro.

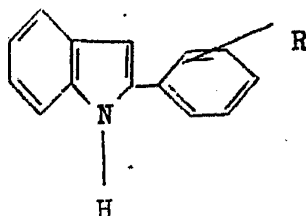
P.F. : 214°C.

30 Rendimiento : 10 %

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 Francia con el nº 74 21042 de 18 de junio de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 2-FENIL-INDOL; caracterizándose por lo siguiente:

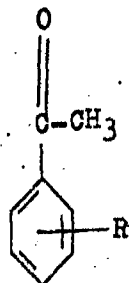
1.- Procedimiento para preparar derivados de 2-fenilindol, útiles como estabilizadores de polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo; correspondiendo dichos derivados a la fórmula general:



I

en la que R representa un grupo fenilo, un grupo amino, opcionalmente sustituido por un grupo acetilo o benzoilo, un grupo mercapto, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono o por un radical ciclohexilo, un radical carboxilo, un grupo R₁O- en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical isopropilo, carboximetilo, carbetoimetilo, carbetoisopropilo, acetilo, docosanoilo, benzoilo, bencilo, o

alilo o un radical alquilo de cadena recta o ramificada con-
teniendo de 6 a 12 átomos de carbono; caracterizado porque se
hace reaccionar una acetofenona sustituida de fórmula general:



II

5

en la que R se define como anteriormente, con fenilhidrazina
y la fenilhidrazona de acetofenona resultante se cicliza me-
diante un agente deshidratante o mediante termolisis, para
formar el derivado de 2-fenil-indol requerido.

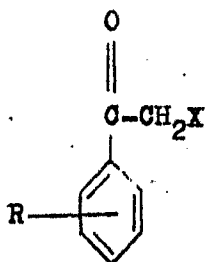
10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque la ciclización se efectúa por medio de ácido
polifosfórico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque la ciclización se efectúa por medio de ácido
sulfúrico.

15

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque se hace reaccionar una acetofenona sustituida
de fórmula general:



IV

20

en la que R se define como anteriormente y X representa un
átomo de halógeno, con anilina, para formar el derivado de
2-fenil-indol requerido.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el átomo de halógeno es un átomo de cloro o bromo.

5 6.- Procedimiento para preparar derivados de 2-fenilindol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 48 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 JUN. 1975

LABAZ.

J. GOMEZ ACEBO Y MORA
c. de Fernando I, 10 - Madrid

10
10
