



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE



⑤① Int. Cl.³: C 07 D 209/12
// C 08 L 27/06

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

622 505

⑳ Numéro de la demande: 8805/77

㉔ Date de dépôt: 15.07.1977

㉓ Priorité(s): 15.07.1976 FR 76 21580

㉔ Brevet délivré le: 15.04.1981

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 15.04.1981

㉔ Titulaire(s):
LABAZ, Paris (FR)

㉔ Inventeur(s):
Charles Pigerol, Saint-Ouen (FR)
Paul de Cointet de Fillain, Sisteron (FR)
Yves Bazile, Sisteron (FR)

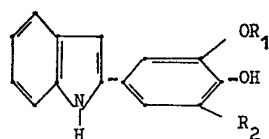
㉔ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

㉔ Procédé de préparation de dérivés du phenyl-2 indole.

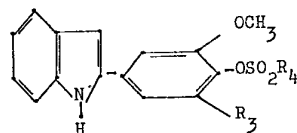
㉔ On prépare des composés de formule I à partir de composés de formule II. La signification des symboles est donnée à la revendication 1.

Pour ce faire, on fait réagir en une première étape le composé de formule II avec du chlorhydrate de pyridine pour transformer le(s) groupe(s) méthoxy en groupe(s) OH. Ce produit est mis à réagir avec un composé R_1X et ensuite soumis à une saponification du groupe sulfonyloxy.

Les composés obtenus sont utiles comme stabilisants pour les résines thermoplastiques.



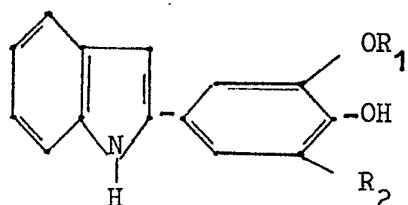
I



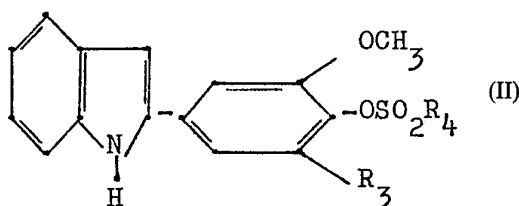
II

REVENDEICATIONS

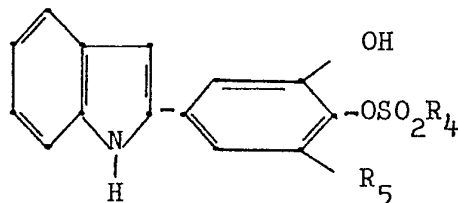
1. Procédé de préparation des composés répondant à la formule générale:



dans laquelle R_1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 12 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle, linéaire et contenant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle comprenant de 5 à 7 atomes de carbone ou un radical aralkyle constitué par un noyau benzénique et une chaîne aliphatique comprenant de 1 à 4 atomes de carbone et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical $-OR_1$, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule générale:



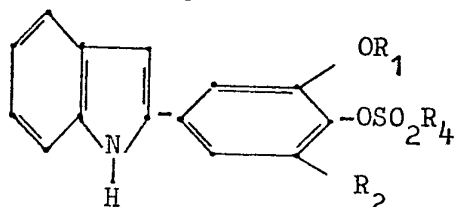
dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy et R_4 représente un radical alkyle ou aryle, avec du chlorhydrate de pyridine pour donner un composé de formule générale:



dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy et R_4 prend les mêmes valeurs que ci-dessus, puis en ce que l'on fait réagir le composé de formule III avec un composé de formule générale:

R_1X

dans laquelle R_1 prend les mêmes valeurs que dans la formule I et X représente un atome d'halogène ou un radical sulfate, pour obtenir le dérivé de formule générale:



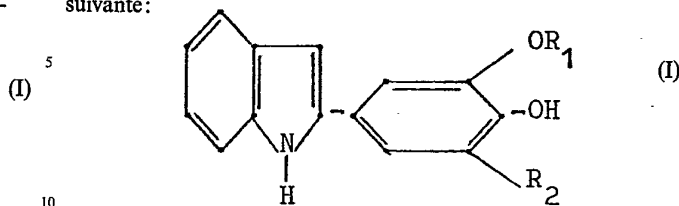
dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes valeurs que dans la formule I et R_4 a la même signification que dans la formule II, et enfin en ce que l'on saponifie en milieu alcalin le composé de formule V pour obtenir le dérivé voulu de formule I.

2. Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_4 représente un radical méthyle.

3. Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_4 représente un radical phényle ou p-tolylo.

4. Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un atome de brome.

La présente invention se rapporte à un procédé de préparation de dérivés du phényle-2 indole répondant à la formule générale suivante:



dans laquelle R_1 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 12 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle linéaire et contenant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle comprenant de 5 à 7 atomes de carbone ou un radical aralkyle constitué par un noyau benzénique et une chaîne aliphatique comprenant de 1 à 4 atomes de carbone et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical $-OR_1$.

Plusieurs méthodes de préparation de composés identiques ou analogues aux dérivés de formule I sont connues à l'heure actuelle, mais elles se caractérisent toutes par des rendements relativement faibles, trop faibles en tout cas pour permettre la fabrication à l'échelle industrielle de ces composés.

Les deux méthodes de synthèse de dérivés d'indole les plus connues sont les synthèses de Fischer et de Bischler, décrites par exemple dans le brevet français N° 2273841, mais également, et de manière plus complète, dans «Indoles», par Houlihan (John Wiley and Sons, N. Y. 1972).

La méthode de Fischer consiste essentiellement à faire réagir une acétophénone convenablement substituée avec de la phénylhydrazine, puis à cycliser la phénylhydrazone de l'acétophénone obtenue au moyen d'un agent déshydratant tel que, par exemple, l'acide polyphosphorique, l'acide sulfurique, etc.

D'après le mécanisme proposé pour cette réaction par Robinson, dans l'ouvrage ci-dessus, on peut déduire que la présence d'un groupement électrodonneur en position 4 de l'acétophénone a un effet négatif sur le rendement de la cyclisation. La présence d'un groupement hydroxy en position 4 de l'acétophénone, indispensable pour obtenir les composés de formule I, représente donc un handicap certain pour la préparation de ces derniers composés par la méthode de Fischer.

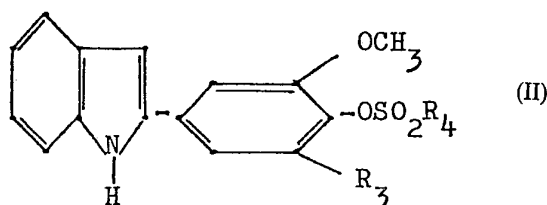
Il en est de même pour la réaction de Bischler, qui consiste essentiellement à faire réagir un dérivé halogéné d'une acétophénone convenablement substituée avec de l'aniline.

D'après le mécanisme proposé par Brown et Man pour la réaction de Bischler dans le même ouvrage que ci-dessus, on peut déduire, et l'expérience le confirme, que l'influence négative d'un groupement électrodonneur en position 4 de l'acétophénone sera plus importante encore que dans le cas de la cyclisation de Fischer.

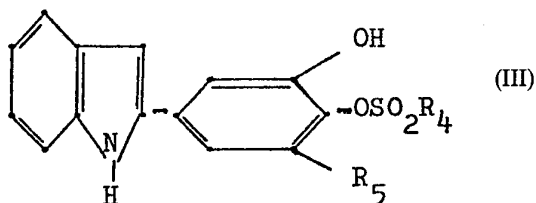
Aucune de ces méthodes ne peut donc valablement être utilisée pour la préparation des dérivés de formule I.

Etant donné que les composés de formule I se sont révélés avoir une grande importance sur le plan industriel en tant qu'agents stabilisants des polymères et copolymères du chlorure de vinyle, il était indispensable de mettre au point un nouveau procédé permettant d'obtenir ces composés, d'une manière industriellement rentable, c'est-à-dire en fait avec un rendement suffisamment élevé.

On a découvert d'une manière surprenante, et c'est là l'objet de l'invention, que les dérivés de formule I pouvaient être préparés en faisant réagir un composé de formule générale:



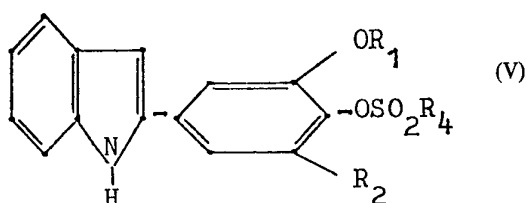
dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy et R_4 représente un radical alkyle ou aryle tel que, par exemple, méthyle, phényle ou p-toly, avec du chlorhydrate de pyridine pour donner le composé de formule générale:



dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy et R_4 prend les mêmes valeurs que ci-dessus, puis en faisant réagir le dérivé de formule III avec un composé de formule



dans laquelle R_1 prend les mêmes valeurs que dans la formule I et X représente un atome d'halogène ou un radical sulfate, pour obtenir le dérivé de formule:

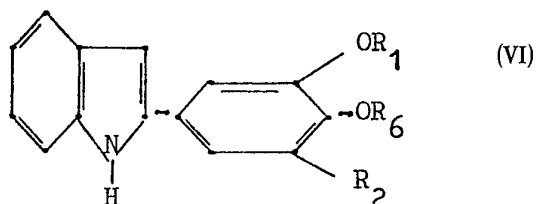


dans laquelle R_1 et R_2 prennent les mêmes valeurs que dans la formule I et R_4 a la même signification que dans la formule II, et enfin en saponifiant en milieu alcalin le composé de formule V pour obtenir le dérivé voulu de formule I.

L'élément surprenant de ce nouveau procédé réside dans la bonne résistance du groupement sulfonyloxy en position 4' du phényl-2 indole à l'action du chlorhydrate de pyridine, alors qu'il est prouvé que ce groupement ne résiste pas à l'action des hydracides, des chlorure et bromure d'aluminium et, d'une façon générale, des acides de Lewis.

Ce point est important, car il permet en fait de bloquer la fonction hydroxy en position 4' du phényl-2 indole pendant que l'on éthérifie la position 3' de ce composé et, éventuellement, la position 5'. Il est notoire que les méthodes de préparation connues jusqu'à présent ne permettaient pas une telle éthérisation sélective.

De plus, les composés de formule I, obtenus selon le procédé de l'invention, peuvent être transformés de manière pratiquement quantitative en dérivés de formule générale suivante:



dans laquelle R_1 et R_2 prennent les mêmes valeurs que dans la formule I et R_6 prend les mêmes valeurs que R_1 , mais n'est jamais identique à celui-ci.

Cette éthérisation de la fonction hydroxy en position 4' des composés de formule I s'effectue de la même manière que l'éthérisation de la fonction en 3' (et éventuellement en 5').

Certains composés de formule VI se sont également révélés des stabilisants très intéressants pour les résines thermoplastiques.

Les composés de départ de formule II sont nouveaux et peuvent être préparés, d'une manière générale, par les méthodes de Fischer et de Bischler décrites ci-dessus.

Les composés de formule III dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène sont obtenus en faisant réagir le dérivé correspondant de formule II avec un excès de chlorhydrate de pyridine anhydre, pendant environ 3 h, la température étant maintenue entre 160 et 180°C, et ce pour toutes les valeurs de R_4 .

Les composés de formule III dans laquelle R_5 représente un radical hydroxy sont obtenus de la même façon, mais avec une quantité double de chlorhydrate de pyridine.

Les composés ainsi obtenus sont alors éthérifiés en deux étapes:

- 10 a) Sodation du dérivé de formule III au moyen de sodium, de méthylate ou d'éthylate de sodium, d'amidure de sodium anhydre ou encore, et c'est l'agent de sodation préféré, d'une suspension huileuse à 50% d'hydruure de sodium.

Pour cette opération, plusieurs solvants peuvent être utilisés: benzène, toluène, éther diméthylque de l'éthylène glycol, éther diméthylque du diéthylène glycol, formamide ou, de préférence, N,N-diméthylformamide.

Cette réaction de sodation s'effectue à une température comprise entre 5 et 20°C.

- 20 b) Addition de l'halogénure de formule IV au milieu réactionnel, la température s'élevant à 60°C et étant maintenue à ce niveau pendant 2 à 6 h, suivant la réactivité de l'halogénure. Certains halogénures, comme le bromure de cyclohexyle, demandent un chauffage de plus longue durée (12 h) et une température plus élevée (70 à 80°C). L'halogène peut être l'iode, le chlore ou le brome.

Il est entendu que le procédé selon l'invention peut très bien être utilisé pour la fabrication de dérivés d'indoles non compris dans la formule générale I.

- 30 Les exemples suivants illustrent le procédé de préparation selon l'invention:

Exemple 1:

(Butyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole.

- 35 a) Préparation de l'(hydroxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole

Dans un réacteur équipé d'une colonne à distillation, on introduit 700 g (6,1 mol) de chlorhydrate de pyridine et l'on chauffe à 210°C jusqu'à élimination des traces d'eau. On refroidit à 180°C et, en agitant, on ajoute en 10 mn le (méthoxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole. La température s'abaisse à 165-167°C et on maintient cette température et l'agitation pendant 3 h. On refroidit ensuite à 80°C, on verse le milieu réactionnel dans l'eau et on extrait le dérivé indolique à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium anhydre, puis concentrée sous pression réduite.

- 40 Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec le dichloro-1,2 éthane comme éluant. On obtient l'(hydroxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole avec un rendement de 50 à 55%.

Pf: 158°C.

Par la même méthode, mais en utilisant les produits de départ appropriés, on a également préparé:

- 55 (Tableau en tête de la page suivante)

- b) Préparation du (butyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole.

- 60 On introduit dans un réacteur 70 ml de N,N-diméthylformamide et 18,25 g (0,05 mol) d'(hydroxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole. On refroidit le milieu à 10°C, puis, sous atmosphère d'azote, on ajoute en 10 mn 2,5 g (0,05 mol) d'une suspension huileuse à 50% d'hydruure de sodium. On maintient la température et l'agitation pendant 10 mn et on ajoute alors en 5 mn 6,75 g (0,05 mol) de bromure de butyle. On laisse remonter progressivement la température et l'on chauffe ensuite le milieu réactionnel à 50-60°C pendant 3 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et on

Composé	Pf (°C)	Rendement (%)
(Hydroxy-3' méthylsulfonyloxy-4' phényl)-2 indole	175	45
(Dihydroxy-3',5' benzènesulfonyloxy-4' phényl) 2 indole	182	36

extrait le dérivé indolique à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée, puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec le benzène comme éluant, et est recristallisé dans le toluène

pour donner le (butyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole avec un rendement de 55%. Pf: 118°C.

10 Par la même méthode, mais en utilisant les produits de départ appropriés, on a également préparé:

Composé	Pf (°C)	Rendement (%)
(Cyclohexyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole	147 (Toluène)	20
(Isopropyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole	129 (Toluène)	55
(Allyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole	119 (Toluène)	70
(Propargyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole	125 (Toluène)	70
(Dodécyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole	(Pas analysé)	20
(Benzyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole	155 (Toluène)	65
(Propyloxy-3' méthylsulfonyloxy-4' phényl)-2 indole	145 (Chromatographie sur colonne de silice avec le benzène comme éluant).	25

c) Préparation du (butyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole

On introduit dans un réacteur 50 ml de méthanol et 4,6 g (0,1 mol) de potasse en pastilles et l'on agite jusqu'à dissolution totale. Puis, toujours sous agitation, on ajoute 8,4 g (0,02 mol) de (butyloxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole et on chauffe au reflux pendant 1 h. On évapore alors le méthanol sous pression réduite et on verse ensuite le milieu réactionnel dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Le dérivé indolique est extrait à

l'éther, la phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée, puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec le benzène comme éluant. Après recristallisation dans le toluène, on obtient le (butyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole avec un rendement de 70%. Pf: 163°C.

40 Par la même méthode, mais en utilisant les produits de départ appropriés, on a également préparé:

Composé	Pf (°C)	Rendement (%)
(Isopropyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole	121 (Toluène)	70
(Allyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole	157 (Toluène)	70
(Propargyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole	175 (Dichloro-1,2 éthane/toluène)	15
(Dodécyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole	110 (Toluène)	50
(Benzyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole	175 (Toluène)	50
(Propyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole	168 (Dichloro-1,2 éthane/toluène)	42

Exemple 2:

(Butyloxy-3' éthoxy-4' phényl)-2 indole.

On introduit dans un réacteur 30 ml de N,N-diméthylformamide, 1,23 g (0,022 mol) de potasse en pastilles et 5,62 g (0,02 mol) de (butyloxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole préparé comme à l'exemple 1. On chauffe sous agitation à 50°C, puis on ajoute en une fois 3,43 g (0,022 mol) d'iodure d'éthyle. On maintient la température et l'agitation pendant 3 h, puis on verse le milieu

réactionnel dans l'eau et on extrait le dérivé indolique à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, épurée jusqu'à neutralité, séchée et concentrée sous pression réduite. Le dérivé brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange de benzène/heptane (90/10). Après recristallisation dans le mélange méthanol/dichloro-1,2 éthane, on obtient le (butyloxy-3' éthoxy-4' phényl)-2 indole avec un rendement de 40%. Pf: 139°C.

Par la même méthode, mais en utilisant les produits de départ appropriés, on a également préparé:

Composé	Pf (°C)	Rendement (%)
(Isopropoxy-3' éthoxy-4' phényl)-2 indole	169 (Dichloro-1,2 éthane/méthanol)	35
(Allyloxy-3' éthoxy-4' phényl)-2 indole	167 (Dichloro-1,2 éthane/méthanol)	40
(Dodécyloxy-3' éthoxy-4' phényl)-2 indole	103-106 (Dichloro-1,2 éthane/méthanol)	40
(Benzyloxy-3' éthoxy-4' phényl)-2 indole	149 (Dichloro-1,2 éthane/méthanol)	30