



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 209/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

635 074

21 Gesuchsnummer: 1186/78

22 Anmeldungsdatum: 03.02.1978

30 Priorität(en): 04.02.1977 JP 52-11389

24 Patent erteilt: 15.03.1983

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.03.1983

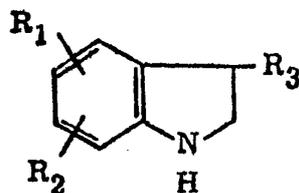
73 Inhaber:
Ihara Chemical Industry Co., Ltd., Tokyo (JP)

72 Erfinder:
Yoshiki Nakayama, Shimizu-shi/Shizuoka-ken (JP)
Hironobu Sano, Fuji-shi/Shizuoka-ken (JP)
Sataro Okamura, Ihara-gun/Shizuoka-ken (JP)
Kazunari Hirao, Ihara-gun/Shizuoka-ken (JP)

74 Vertreter:
Walter Fr. Moser Patent Service S.A., Genève

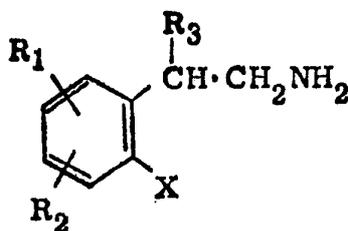
54 Verfahren zur Herstellung von Indolin-Derivaten.

57 Es werden Indolin-Derivate der Formel



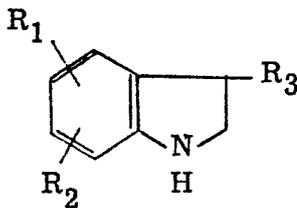
worin R_1 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Hydroxylgruppe bedeutet; wobei R_2 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Nitrogruppe bedeutet; wobei R_3 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet und wobei mindestens eine der Gruppen R_1 , R_2 und R_3 eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Nitrogruppe ist und wobei X ein Halogenatom bedeutet, in Anwesenheit von Ammoniak und einem Katalysator vom Kupfertyp.

hergestellt, wobei R_1 , R_2 und R_3 die unten angegebene Bedeutung haben, und zwar durch Cyclisierung von 2-Halogenphenäthylamin-Verbindungen der Formel

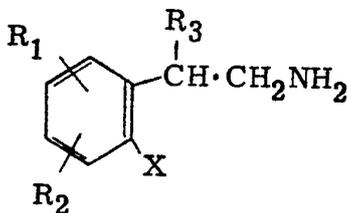


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines Indolin-Derivats der folgenden allgemeinen Formel



worin R_1 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Hydroxylgruppe bedeutet; R_2 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Nitrogruppe bedeutet; R_3 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet und wobei mindestens eine der Gruppen R_1 , R_2 und R_3 eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Nitrogruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 2-Halogenphenäthylamin-Verbindung der folgenden allgemeinen Formel



worin X ein Halogenatom bedeutet, in Gegenwart eines Katalysators vom Kupfer-Typ und von Ammoniak cyclisiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den Ammoniak in Form einer Lösung des Ammoniaks in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser, einem aliphatischen Alkohol, einem aromatischen Kohlenwasserstoff oder einem Äther einsetzt.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Katalysator vom Kupfer-Typ verwendet, welcher dem Reaktionssystem Kupferionen zuführt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man 0,1 bis 20 Gew.-% des Katalysators vom Kupfer-Typ, berechnet als Cu und bezogen auf das 2-Halogenphenäthylamin einsetzt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man den Ammoniak in Form von flüs-

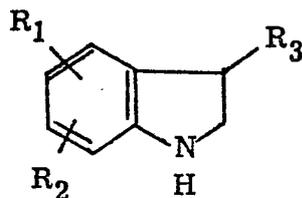
sigen Ammoniak, in Form einer wässrigen Ammoniaklösung oder in Form einer alkoholischen Ammoniaklösung einsetzt und dabei 1 bis 20 Mole Ammoniak auf 1 Mol des 2-Halogenphenäthylamins einsetzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Cyclisierung bei einer Temperatur von 80 bis 220°C unter einem Druck von 5 bis 35 kg/cm² durchführt.

(I)

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Indolin-Derivaten der folgenden allgemeinen Formel

(I)

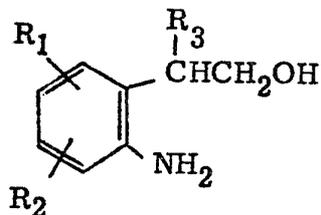


worin R_1 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Hydroxylgruppe bedeutet; R_2 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Nitrogruppe bedeutet; R_3 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet und wobei mindestens eine der Gruppen R_1 , R_2 und R_3 eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Nitrogruppe bedeuten.

Diese Verbindungen dienen als Zwischenstufen für Indole, welche Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Agrochemikalien, Medikamenten, Farbstoffen und anderen industriellen Erzeugnissen sind.

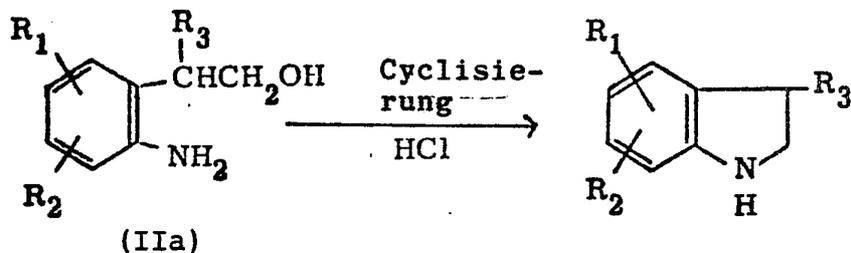
Es ist bekannt, Indolin-Derivate durch Cyclisierung von 2-Aminophenäthylalkoholen der folgenden allgemeinen Formel

(II)



herzustellen, wobei R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, und zwar in Anwesenheit von Chlorwasserstoffsäure.

Diese Reaktion folgt folgendem Reaktionsschema:

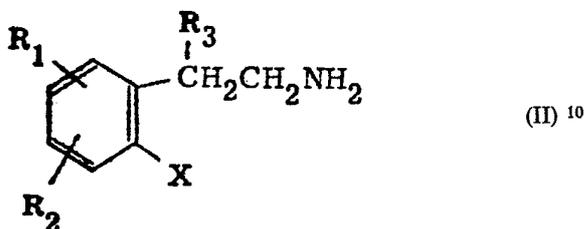


Bei diesem Verfahren werden jedoch die 2-Aminophenäthylalkohole (IIa) leicht durch Erhitzen zersetzt und es werden polymere Nebenprodukte bei der Reaktion gebildet, so dass es schwierig ist, das Indolin hoher Reinheit in hoher Ausbeute zu erhalten.

Es ist somit Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die beschriebenen Nachteile zu überwinden und ein Verfahren zur

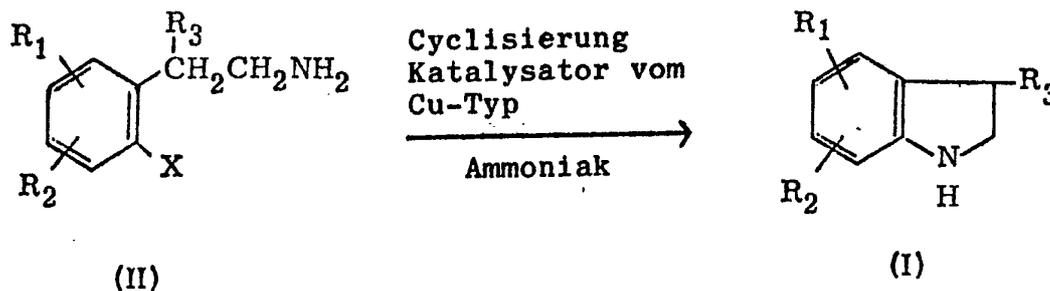
Herstellung von Indolin-Derivaten mit hoher Reinheit in hoher Ausbeute zu schaffen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss dadurch gelöst, dass man eine 2-Halogenphenäthylamin-Verbindung der folgenden allgemeinen Formel



in Anwesenheit eines Katalysators vom Kupfer-Typ und von Ammoniak cyclisiert. In der Formel bedeutet R_1 , ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Hydroxylgruppe; R_2 bedeutet ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Nitrogruppe; R_3 bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe und mindestens eine der Gruppen R_1 , R_2 und R_3 bedeutet eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Nitrogruppe. X bedeutet ein Halogenatom.

Die erfindungsgemässe Reaktion kann durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



Bei den erfindungsgemäss eingesetzten 2-Halogenphenäthylaminen (II) bedeutet R_1 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl und i-Butyl; eine niedere Alkoxygruppe, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy und n-Butoxy; oder eine Nitrogruppe oder eine Hydroxylgruppe in einer geeigneten Position des Benzolrings. R_2 bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, i-Propoxy und n-Butoxy oder eine Nitrogruppe in einer geeigneten Position des Benzolrings. R_3 bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl und i-Butyl und X bedeutet ein Halogenatom, z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Im praktischen Betrieb ist es bevorzugt, als 2-Halogenphenäthylamin eine der folgenden Verbindungen einzusetzen: 2-Brom- β -methylphenäthylamin, 2-Chlor- β -(n-butyl)-phenäthylamin, 2-Chlor-5-(i-propyl)-phenäthylamin, 2-Chlor-4-methyl- β -(n-butyl)-phenäthylamin, 2-Chlor-4-methoxyphenäthylamin, 2-Brom-4-(i-propoxy)-phenäthylamin, 2-Brom-4-äthoxy- β -äthylphenäthylamin, 2-Jod-4-nitrophenäthylamin, 2-Fluor-4-nitro- β -(i-propyl)-phenäthylamin, 2-Fluor-4-hydroxyphenäthylamin, 2-Chlor-4-hydroxy- β -äthylphenäthylamin, 2-Brom-4-(i-propoxy)-5-(i-propyl)-phenäthylamin, 2-Chlor-4,5-dimethoxyphenäthylamin, 2-Chlor-4,5-di-(i-propoxy)- β -methylphenäthylamin, 2-Brom-5-nitro-4-(i-propoxy)-phenäthylamin, 2-Brom-5-methoxy-4-nitro- β -äthylphenäthylamin, 2-Chlor-4-hydroxy-5-methoxyphenäthylamin, 2-Chlor-4-hydroxy-5-(i-propoxy)- β -(i-propyl)-phen-

40 äthylamin, 2-Fluor-4-methyl-5-nitrophenäthylamin, 2-Chlor-4-(n-butyl)-5-nitro- β -methylphenäthylamin, 2-Brom-3,5-dinitrophenäthylamin, 2-Brom-3,5-dinitro- β -äthylphenäthylamin, 2-Chlor-4-hydroxy-5-nitrophenäthylamin und 2-Brom-4-hydroxy-5-nitro- β -äthylphenäthylamin.

45 Als Katalysatoren kann man bei dem erfindungsgemässen Verfahren Katalysatoren vom Kupfertyp einsetzen, um dem Reaktionssystem Kupferionen zuzuführen. Geeignete Katalysatoren sind metallisches Kupfer und anorganische Kupferverbindungen, sowie Kupfersalze organischer Säuren, wie Kupfer-I-chlorid, Kupfer-II-chlorid, Kupfer-I-bromid, Kupfer-II-bromid, Kupfer-I-jodid, Kupfer-II-jodid, Kupfer-I-oxid, Kupfer-II-oxid, Kupfer-I-hydroxid, Kupfer-II-hydroxid, Kupfer-I-cyanid, Kupfer-II-cyanid, Kupfer-I-nitrat, Kupfer-II-nitrat, Kupfer-I-sulfat, Kupfer-II-sulfat, Kupfer-I-oxalat, Kupfer-II-oxalat, Kupfer-I-acetat, Kupfer-II-acetat usw. Die Menge des Katalysators liegt gewöhnlich bei 0,1 bis 20 Gew.-% und vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-%, berechnet als Cu und bezogen auf die als Ausgangsmaterial eingesetzte 2-Halogenphenäthylamin-Verbindung (II).

60 Die erfindungsgemässe Reaktion wird in Anwesenheit von Ammoniak durchgeführt, z.B. von flüssigem Ammoniak, einer wässrigen Ammoniaklösung oder einer Ammoniak-Alkohol-Lösung oder einer Lösung in einem inerten Lösungsmittel. Geeignete inerte Lösungsmittel sind Wasser, aliphatische Alkohole, wie Methylalkohol, Äthylalkohol, i-Propylalkohol und n-Butylalkohol; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol; Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran und Äthyläther. Es ist bevorzugt, Wasser,

Methylalkohol und Äthylalkohol einzusetzen. Die Ammoniakmenge beträgt 1 bis 20 Mole und vorzugsweise 2 bis 7 Mole pro 1 Mol des 2-Halogenphenäthylamins (II).

Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Autoklaven durchgeführt, wobei der Katalysator vom Kupfer-Typ, Ammoniak in Gasform, in flüssiger Form oder in Form einer Lösung, aufgelöst in einem inerten Lösungsmittel, sowie die 2-Halogenphenäthylamin-Verbindung (II) unter Rühren erhitzt wird. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von 80 bis 220°C und vorzugsweise von 120 bis 220°C. Der Reaktionsdruck hängt von der Reaktionstemperatur ab und liegt gewöhnlich im Bereich von 5 bis 35 kg/cm². Die Reaktionsdauer liegt im Bereich von 1 bis 6 h. Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch durch Filtrieren oder Phasentrennung oder Waschen mit Wasser oder dgl. aufgearbeitet, um den Katalysator vom Kupfer-Typ, den Ammoniak und die Ammoniumhalogenide, welche durch die Umsetzung gebildet werden, abzutrennen. Danach wird das Gemisch destilliert, umkristallisiert oder dgl., um das indolin-Derivat (I) in hoher Ausbeute zu erhalten.

Es werden die folgenden Vorteile mit dem erfindungsgemässen Verfahren erzielt:

Die Cyclisierung geht glatt vonstatten, ohne dass polymere Nebenprodukte gebildet werden, und zwar im Gegensatz zu einer Cyclisierung eines 2-Aminophenäthylalkohols in Anwesenheit von Chlorwasserstoffsäure. Erfindungsgemäss erhält man die Indolin-Derivate hoher Reinheit mit hoher Ausbeute.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

In einen 300 ml-Autoklaven gibt man 17,0 g (0,1 Mol) 2-Chlor-5-methylphenäthylamin, 72,9 g (0,6 Mol) 14%iges Ammoniakwasser und 0,47 g Kupfer-I-chlorid (3,0 Gew.-% bezogen auf 2-Chlor-5-methylphenäthylamin). Danach wird der Autoklav mit Stickstoff gespült und die Reaktion

des Gemisches wird während 2 h bei 150°C durchgeführt. Während der Reaktion wird der Druck im Autoklaven auf 13 kg/cm² gehalten. Nach der Umsetzung wird der Autoklav auf Zimmertemperatur abgekühlt und 100 ml Benzol werden zum Reaktionsgemisch gegeben. Danach wird die organische Phase abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Die erhaltene organische Phase wird unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei das Benzol abdestilliert, und die eingeeengte Lösung wird destilliert, wobei man 5-Methylindolin erhält. Das Produkt wird gaschromatographisch analysiert. Es hat eine Reinheit von 99,6%.

Beispiel 2

In den Autoklaven des Beispiels 1 gibt man 29,0 g (0,1 Mol) 2-Brom-3,5-dinitrophenäthylamin, 102,0 g (0,5 Mol) einer 10%igen Lösung von Ammoniak in Äthylalkohol und 0,58 g Kupfer-II-oxid (2,0 Gew.-%, bezogen auf 2-Brom-3,5-dinitrophenäthylamin). Danach wird der Autoklav mit Stickstoffgas gefüllt und die Reaktion wird bei 180°C während 4 h unter Rühren durchgeführt. Während der Reaktion wird der Druck im Autoklaven auf 16 kg/cm² gehalten. Nach beendeter Reaktion wird der Autoklav auf Zimmertemperatur abgekühlt und 150 ml Toluol werden zu dem Reaktionsgemisch gegeben und die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Die erhaltene organische Phase wird unter vermindertem Druck eingeeengt, um das Toluol und den Äthylalkohol abzudestillieren. Die gebildeten Kristalle werden umkristallisiert. Man erhält 18,0 g 5,7-Dinitroindolin (Fp. 244,0 bis 245,0°C). Das Produkt wird gaschromatographisch analysiert. Es hat eine Reinheit von 99,4%. Die Ausbeute beträgt 85,6%.

Beispiel 3 bis 13

Das Verfahren gemäss Beispiel 1 wird wiederholt, wobei man 0,1 Mole der 2-Halogenphenäthylamine (II) und der Katalysatoren vom Kupfer-Typ und Ammoniak gemäss Tabelle 1 einsetzt. Man erhält die Indolin-Derivate (I) gemäss Tabelle 1. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

TABELLE 1

Beispiel	Ausgangsmaterial 2-Halogenphenäthylamin(II) 0,1 Mol	Katalysator Kupfer-Typ (Menge)	Reaktion Ammoniaklösung (Menge)	Temp. (°C)	Autoklaven- druck (kg/cm ²)	Zeit (h)
3	2-Chlor-5-äthylphenäthylamin	CuCl 0,74 g (4%)	14%ige wässr. Lösung 60,7 g (0,5 Mol)	150	14	3
4	2-Brom-5-äthyl-β-äthylphenäthylamin	metall. Cu 0,51 g (2%)	20%ige wässr. Lösung 59,5 g (0,7 Mol)	200	30	1
5	2-Brom-5-n-butylphenäthylamin	Cu ₂ SO ₄ 0,77 g (3%)	10% Methanol 34,0 g (0,2 Mol)	120	10	6
6	2-Chlor-4-methoxyphenäthylamin	CuCl 0,56 g (3%)	10%ige wässr. Lösung 102 g (0,6 Mol)	150	16	4
7	2-Brom-5-nitro-4-(i-propoxy)-phenäthylamin	CuOH 1,15 g (4%)	14%ige wässr. Lösung 48,6 g (0,4 Mol)	160	18	3
8	2-Chlor-4,5-dimethoxyphenäthylamin	Cu(OOCCH ₃) ₂ 1,08 g (5%)	10% Äthanol 51,0 g (0,3 Mol)	140	13	5

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Beispiel	Ausgangsmaterial 2-Halogenphenäthylamin(II) 0,1 Mol	Katalysator Kupfer-Typ (Menge)	Reaktion Ammoniaklösung (Menge)	Temp. (°C)	Autoklaven- druck (kg/cm ²)	Zeit (h)
9	2-Chlor-4-nitrophenäthylamin	Cu(NO ₃) ₂ 0,20 g (1%)	10% Äthanol 102 g (0,6 Mol)	140	14	4
10	2-Chlor-β-methylphenäthylamin	CuBr 0,51 g (3%)	14%ige wässr. Lösung 72,9 g (0,6 Mol)	130	12	4
11	2-Brom-β-äthylphenäthylamin	Cu ₂ O 0,68 g (3%)	20%ige wässr. Lösung 51 g (0,6 Mol)	120	8	6
12	2-Bromβ-(i-propyl)-phenäthylamin	CuCl ₂ 0,73 g (3%)	10% Methanol 119 g (0,7 Mol)	140	15	5
13	2-Chlor-β-(n-butyl)-phenäthyl- amin	Cu(OOC) ₂ 1,06 g (5%)	14%ige wässr. Lösung 72,9 g (0,6 Mol)	180	25	2
Vergl.	2-Chlorphenäthylamin	—	14%ige wässr. Lösung 72,9 g (0,6 Mol)	150	13	2

Bemerkung:
In der Spalte des Katalysators vom Kupfer-Typ ist die Gewichtsprozent-Menge bezogen auf 2-Halogenphenäthylamin in Klammern angegeben.

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Beispiel	Indolin-Derivate	Ausbeute (%)	Reinheit (%)	physikalische Eigenschaften
3	5-Äthylindolin	86,1	99,6	Kp. 110-111°C/7 mmHg
4	3,5-Diäthylindolin	85,7	99,3	Kp. 97-92°C/3 mmHg
5	5-n-Butyl-indolin	85,3	99,5	Kp. 90-95°C/5 mmHg
6	6-Methoxyindolin	88,9	99,3	Kp. 145-146°C/15 mmHg
7	5-Nitro-6-(i-propoxy)-indolin	87,0	99,5	Fp. 200-202°C
8	5,6-Dimethoxyindolin	88,6	99,6	Fp. 108,5°C
9	6-Nitroindolin	83,5	99,7	Fp. 65-66°C
10	3-Methylindolin	87,4	99,4	Kp. 67-69°C/45 mmHg
11	3-Äthylindolin	85,0	99,5	Kp. 109-110°C/7 mmHg
12	3-(i-propyl)-Indolin	83,7	99,5	Kp. 72-75°C/0,9 mmHg
13	3-(n-butyl)-Indolin	81,0	99,4	Kp. 93-87°C/3 mmHg
Vergl.	Indolin	0	0	—