

6

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

OPTIMIZACION DEL METODO DE OBTENCION DEL
ALFA FENIL INDOL

JOSE RAMON REYES JAEN

QUIMICO

1977



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

GLAS. Tesis
ADQ. 1977 340 Bis
FECHA
PROC.



Jurado asignado originalmente:

Presidente	Dra. Martha Albores V.
Vocal	Dra. Elvira Santos de F.
Secretario	Dr. Victor Manuel Coronado B.
1er. Suplente	Dra. Rocio Pozas H.
2° Suplente	Dra. Ma. Teresa Reguero R.

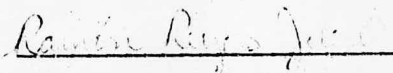
Sitio donde se desarrolló el tema:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE QUIMICA

Nombre completo y firma del sustentante:

José Ramón Reyes Jaen



Nombre completo y firma del asesor del tema:

Victor Manuel Coronado Bravo



Con todo respeto y cariño a mis padres ,
pues con su trabajo y sacrificio hicieron
posible lograr esta meta.

También con afecto a todos mis hermanos ,
familiares y amigos que de alguna manera
contribuyeron con su amistad y observacio-
nes a terminar este trabajo.

Gracias.

Mi agradecimiento de manera especial al
Dr. Victor Manuel Coronado Bravo por
su valiosa colaboración y sus atinadas
observaciones en el curso de este trabajo.

INDICE

INTRODUCCION	I
ANTECEDENTES	II
PARTE EXPERIMENTAL	III
DISCUSION	IV
CONCLUSIONES	V
BIBLIOGRAFIA	VI

INTRODUCCION

Actualmente resulta muy atractivo para las industrias pequeñas y medianas buscar metodología que permita elaborar materiales derivados de la petroquímica secundaria que son muy numerosos y los cuales son importados en su mayoría, significando con ello una fuerte cantidad de dinero que sale del país y que daña considerablemente su economía.

Estas importaciones pueden ser suprimidas por medio del estudio de la metodología adecuada para producirlos.

Uno de estos productos es el Alfa Fenil Indol, compuesto muy importante pues actualmente se prepara el uso en gran escala del Cloruro de Polivinilo para la manufactura de botellas desechables, y en la formulación de estos materiales se utiliza como estabilizador el Alfa Fenil Indol, por lo que es de esperarse que la demanda de este producto sea importante en el futuro.

En este trabajo se estudió la reacción de Fischer para obtener el Alfa Fenil Indol, por considerarlo un producto de interés a la industria química y se trató de mejorar los rendimientos del mismo. Así mismo, al estar estudiando el Alfa Fenil Indol, se encontró con una situación más de interés; las materias primas para obtener Alfa Fenil Indol no se producen en el país, lo que da la posibili-

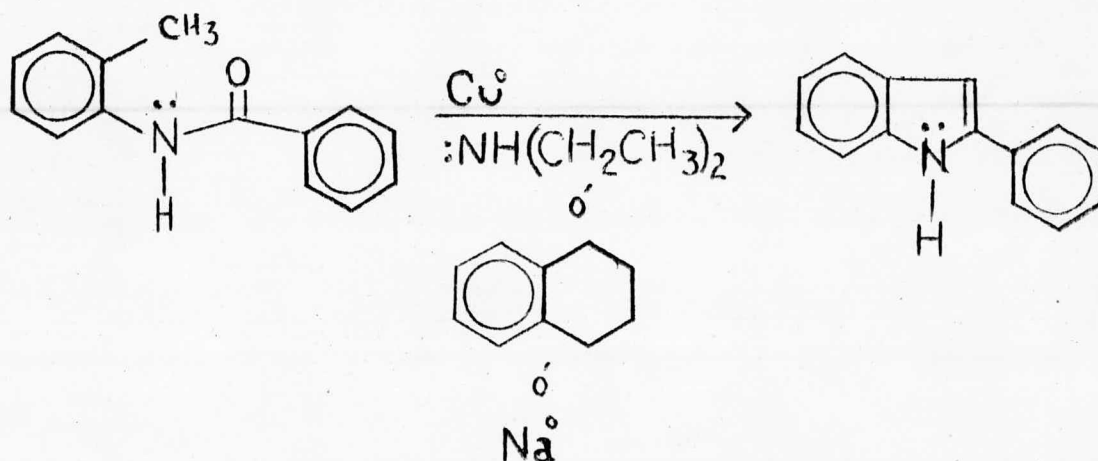
dad de estudiar sus métodos de obtención y dar al país la oportunidad de suprimir importaciones y hacer crecer nuestra industria química.

El trabajo incluye una revisión bibliográfica y un estudio experimental de reacciones para obtener Alfa Fenil Indol así como de las materias primas.

ANTECEDENTES

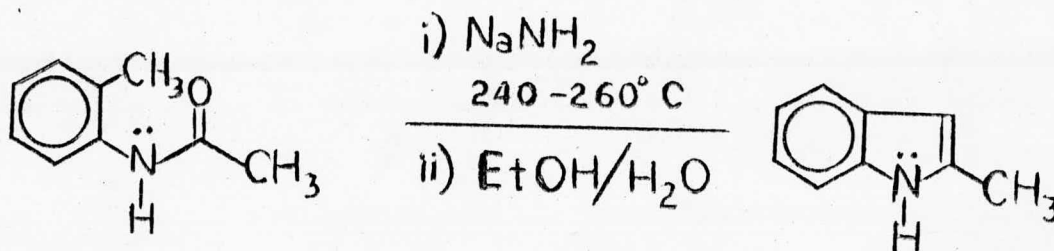
El Alfa Fenil Indol es un sólido que se presenta en forma de láminas blancas brillantes, con punto de fusión de 185-186°C, fue sintetizado por primera vez en 1883 por E. Fischer y F. Jourdan (1). Fue a partir de esta síntesis que surgieron numerosas formas de obtención del Alfa Fenil Indol, algunas que seguían el modelo de Fischer, pero otras eran a partir de nuevos reactivos.

Tal es el caso, uno de los primeros, de la transformación de benzil o-toluidina a Alfa Fenil Indol usando como catalizador Cobre en polvo, en un disolvente inerte como dietil anilina o tetrahidronaftaleno o con un metal alcalino o un agente condensante (2)

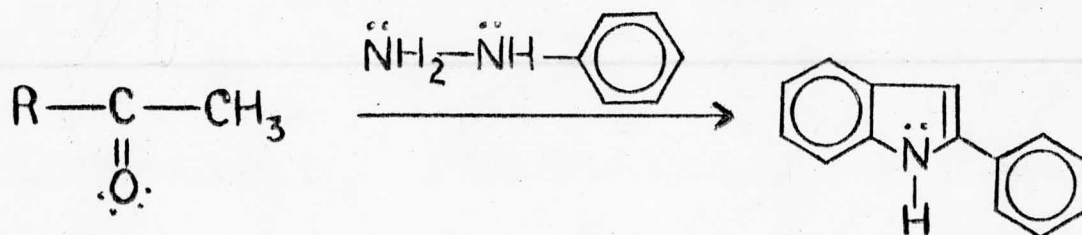


La síntesis de Madelung, una deshidratación cíclica de acil o-toluidinas con bases fuertes a elevadas temperaturas dá indoles con buenos rendimientos (3). Este método es útil por la facilidad de obte-

ner la materia prima. Dá rendimientos de 80–83%. Es una síntesis muy parecida a la anterior.



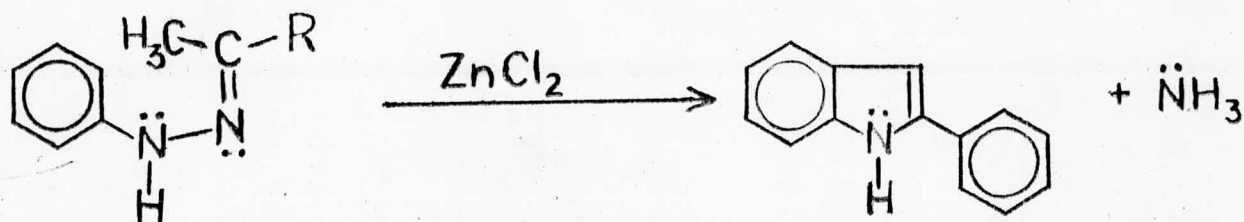
Las cetónas alifáticas o alifático-aromáticas se condensan con ácido mineral u orgánico vía sales de hidracinas aromáticas en solución acuosa. La reacción puede realizarse bajo presión y con amento de temperatura (4).



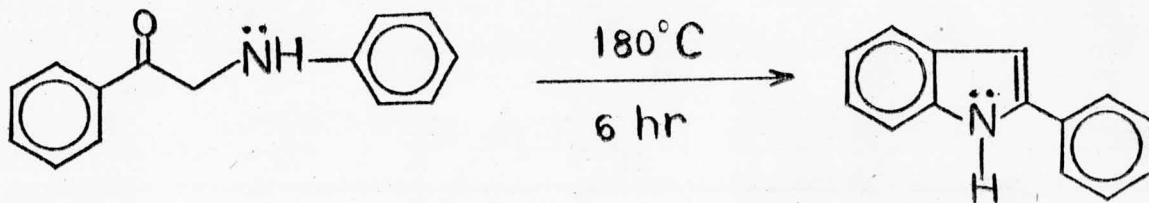
R = Alq ó Ar

La acción de mezclas organo-magnesianas sobre fenilhidrazonas de cetónas, dá lugar a Alfa Fenil Indol y un poco de la cetona original (5). Una reacción interesante para la síntesis de Alfa Fenil Indol

es a partir de la fenilhidrazona de la acetofenona como catalizador ciclizante ZnCl_2 anhidro (6).



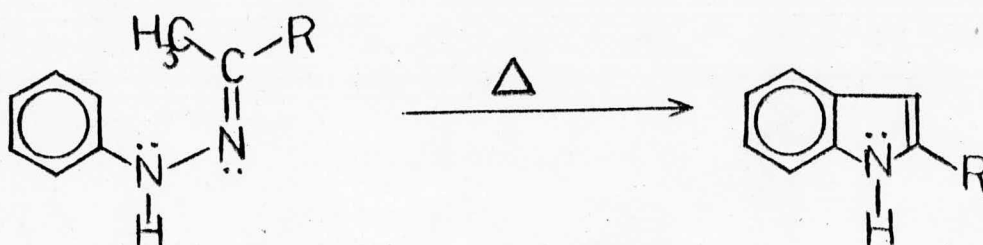
Esta técnica es buena porque dá el producto en poco tiempo y buen rendimiento 72–80%, a diferencia de otras técnicas. El único inconveniente es que se trabaja a altas temperaturas (170°C). La formación de índoles a partir de fenacil–aril aminas fue reportada en 1943 (7), poniendo de manifiesto la importancia de la presencia de un catalizador.



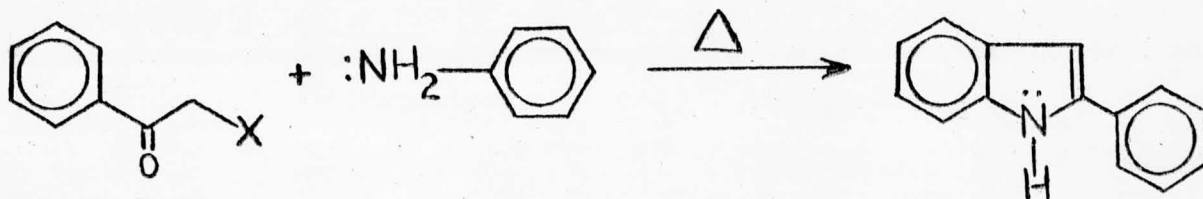
La obtención de índoles a partir de diazocetonas, observada como una reacción general en la transposición de Wolff, ha sido desarrollada como método de obtención. El uso de un aducto de HBr o BF_3 y anilina dá una ciclización preferentemente al indol (8). Se obtuvieron

buenos rendimientos de índoles sustituidos por calentamiento de la correspondiente fenilhidrazona en un disolvente.

En muchos casos, los productos fueron fáciles de trabajar debido a la ausencia de un catalizador ácido (9).

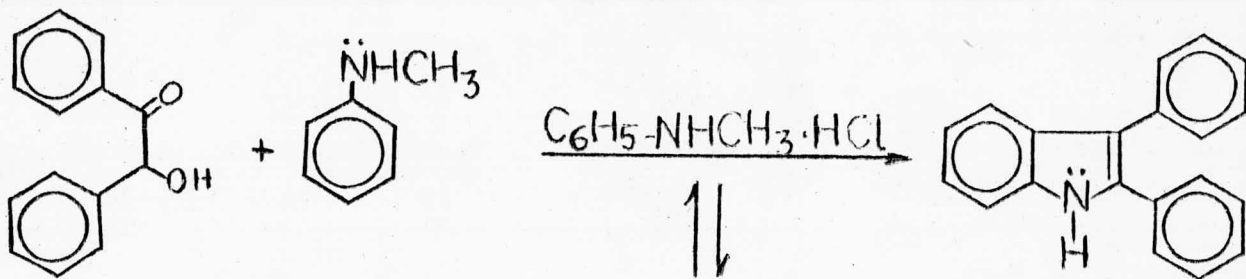


Con algunos índoles, la reacción es completa después de 2-3 horas refluendo en etilenglicol. Otros requieren 24 horas o más de reflujo. En algunos casos la velocidad se acelera por la elevación de la temperatura. En el año de 1959 apareció un reporte de investigadores rusos en donde una omega-haloacetofenona se calienta con anilina y se obtiene en esa forma Alfa Fenil Indol (10)

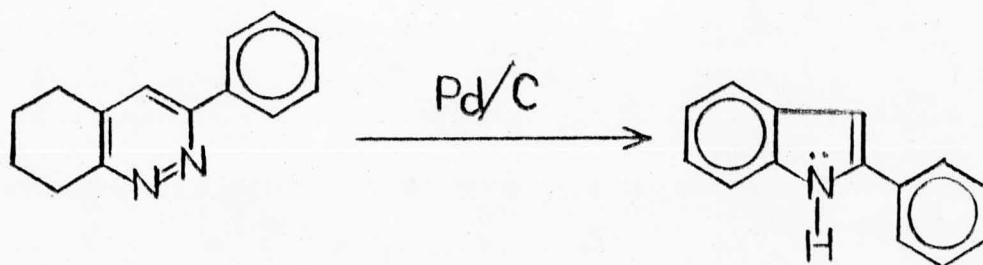
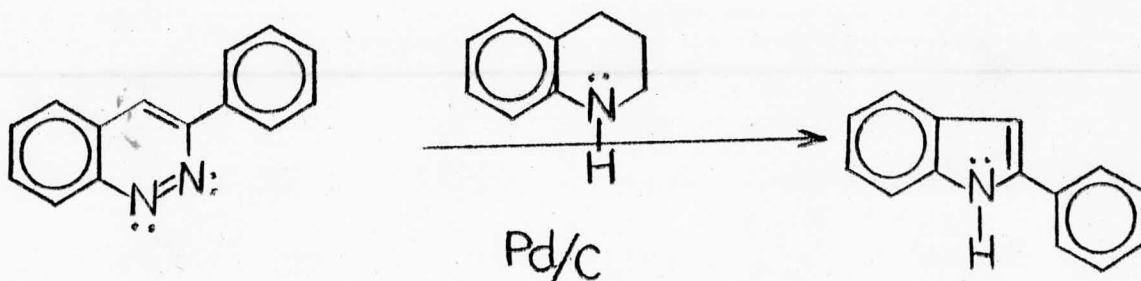


Esta misma reacción había sido reportada pero en forma

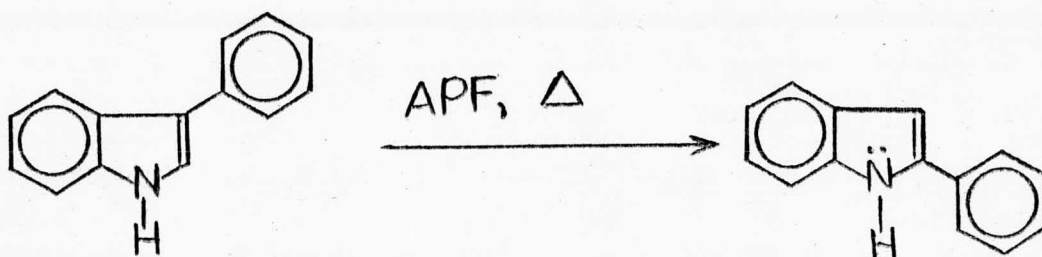
más general, es decir, una reacción de una aril amina con un al-
fahalo, alfa hidroxí, o aril amino cetona en presencia de un reac-
tivo ácido (11).



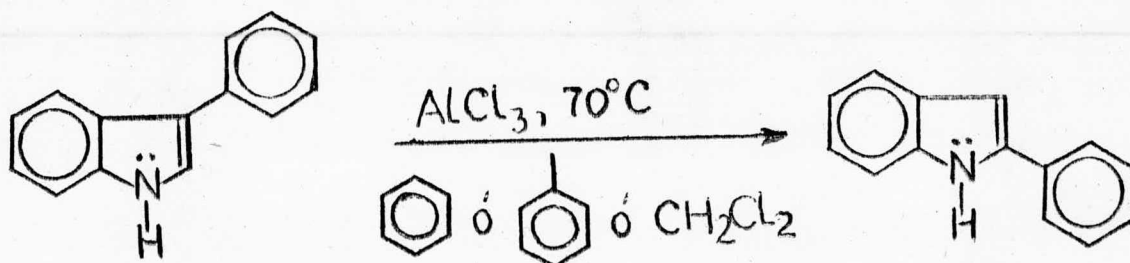
El tratamiento de 3-fenil cinolina, obtenida por el mé-
todo de Stolle-Becker dá como resultado la transformación a Alfa
Fenil Indol (12)



Una transformación de índoles 3-substituídos a índoles 2-substituídos a 100° C con ácido polifosfórico, apareció en la literatura rusa en el año de 1969 (13)

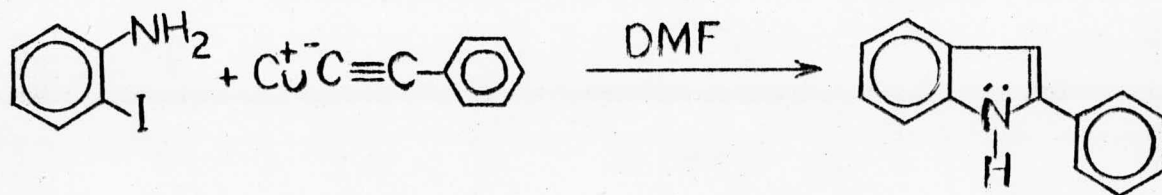


Se encuentra reseñada otra transposición, con la salvedad de que ésta se efectúa en benceno, calentando 10 horas a 70° C y en presencia de AlCl_3 . Se usa también tolueno o Cloruro de Metileno (14).



La síntesis de Alfa Fenil Indol a partir de acetofenona y fenilhidracina, la cual se cicliza con ácido polifosfórico a 180° C dá un rendimiento de 76% (15). Por otra parte, la reacción de acetiluros de Cobre con o-Iodo anilinas es una ruta general para obtener convenientemente índoles alfa substituídos. La reacción es marcada

mente dependiente del disolvente. El rendimiento es de 84% (16).



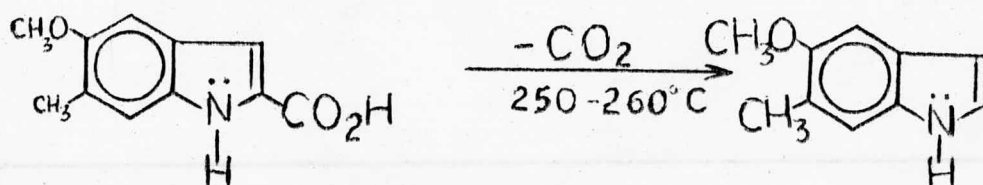
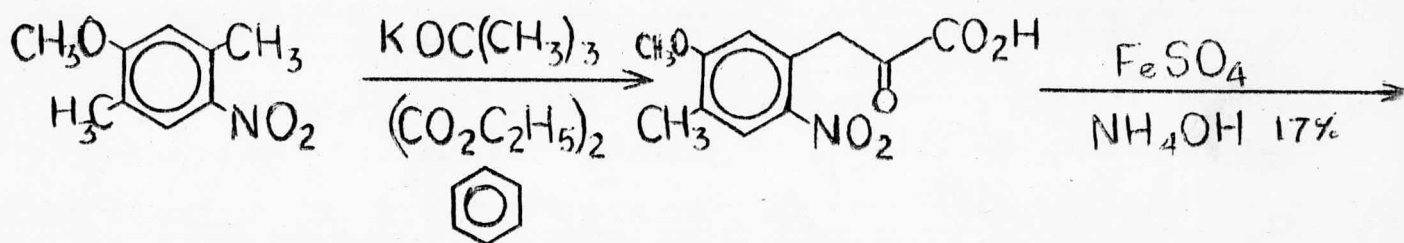
Una síntesis importante por el alto rendimiento reportado es un trabajo aparecido en 1963 y en el cual la fenilhidrazona de la acetofenona se trata a 125° C con H_3PO_4 al 100% y calentando la mezcla a 180° C durante media hora con reflujo de agua. Se obtiene 94% de Alfa Fenil Indol (17).

En 1962, se preparó el Alfa Fenil Indol por calentamiento de N o-tolil N-fenil benzamidina con un álcali, preferentemente de Potasio (hidroxido o alcoholato) y con anilina recién destilada. El residuo fue tratado con un exceso de ácido diluído quedando Alfa Fenil Indol como un polvo gris insoluble (18).

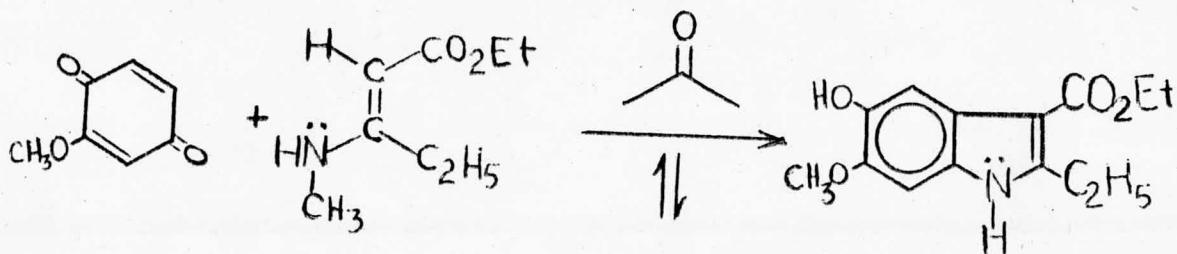
Este mismo año aparecieron unos trabajos rusos en los cuales se sintetizaban índoles a partir de nitrilos de ácido glicídico (19). Calentando 3 aril, 2,3 epoxi propano nitrilos con fenilhidracina durante 4-6 horas a 165-175° C en presencia de HCl e hidroquinona se obtiene 80-82% de Alfa Fenil Indol.

La reducción de ácido o-nitro fenil pirúvico y sus deriva-

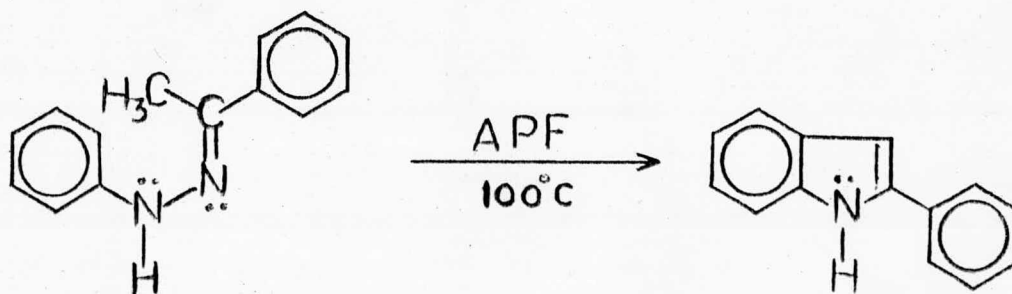
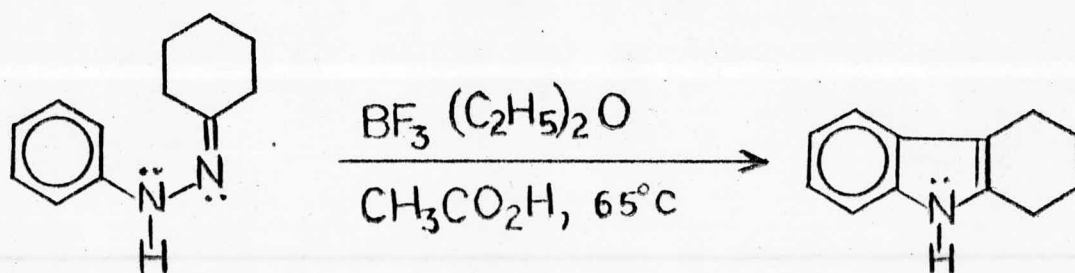
dos con una variedad de reactivos tales como Zn en ácido acético, sulfato ferroso en hidróxido de amonio, e hidrosulfito de sodio via la ciclo deshidratación de los ácidos o-amino fenil piruvico dá formación de ácido indol 2 carboxilico, el cual puede ser fácilmente des-carboxilado calentando a 200-250° C. Este método es adecuado para la preparación de índoles substituídos sobre el anillo bencenico (20).



Otra reacción, la condensación de 1,4 benzoquinonas con 3-amino crotonatos, usualmente a la temperatura de reflujo de disolventes como acetona, representa una síntesis de índoles de alguna importancia. Los índoles 3 ester carboxilicos que resultan se descarboxilan fácilmente refluendo en HCl al 20%.



Existe un procedimiento en el cual una fenilhidrazona de un aldehído o cetona se calienta en presencia de un catalizador como ZnCl_2 anhidro, BF_3 o ácido polifosfórico (APF). Este último es el método más importante para la síntesis de índoles de toda clase, aunque la reacción falla para el indol mismo (22).



Reportes bibliográficos nos revelan algunos de los usos

importantes del Alfa Fenil Indol. Se usa en la preparación de materiales de empaque de plásticos duros de Cloruro de Polivinilo como agente estabilizador (24). También se hallan reportados compuestos Alfa Fenil Indol fluorados como estabilizadores del calor para polimeros de haluros de vinilo (25-27).

Así mismo, el Alfa Fenil Indol ha sido objeto de estudios fisiológicos y farmacológicos. Estudios toxicológicos realizados en ratas han demostrado una tolerancia de 1000 ppm con casi nula toxicidad y en el cual al cabo de un año no había cambios histológicos en las ratas (28). Se probó también que este producto no provoca esterilidad (29).

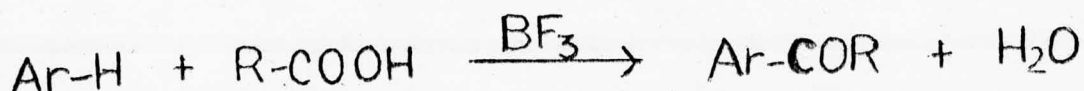
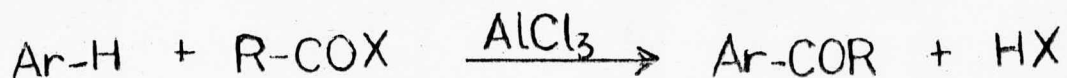
Al analizar cuidadosamente cada uno de los métodos de Alfa Fenil Indol, nos encontramos que cada método tiene buenas posibilidades de trabajo, unos con mayores ventajas que otros, sobre todo porque parten de materias primas que son mas o menos asequibles en el mercado. De todas las técnicas, parece que hay una marcada tendencia a preparar el Alfa Fenil Indol a partir de una fenilhidrazona.

Un hecho importante es el que las materias primas con las cuales se sintetiza el Alfa Fenil Indol no se producen en el país, siendo ambos de importación, lo que sugiere un estudio exploratorio en sus métodos de obtención.

Los métodos para obtener fenilhidracina se pueden dividir en dos: Químicos y Electroquímicos. En 1921 aparecen una síntesis química (30) y otra electroquímica (31). Una buena síntesis química con 80-84% de rendimiento se encuentra reportada en 1922 en el Organic Synthesis (32).

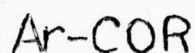
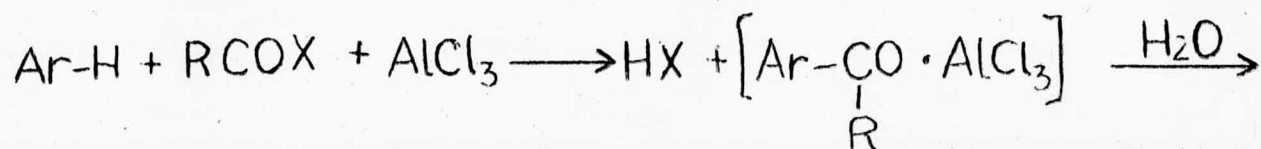
De las mejores síntesis es un trabajo electroquímico japonés con 98% de rendimiento (33). Otra síntesis muy reciente es la reportada en 1967 con rendimiento de 97% (34) se trabajó la técnica del Organic Synthesis. En general parece ser que casi todas las técnicas se basan en la formación de la sal de diazonio de la anilina para después reducir esta sal con SO_2 (solución de sulfito de sodio) para obtener de esta forma clorhidrato de la fenilhidracina (35).

Por lo que respecta a la acetofenona, las materias primas para obtenerla se pueden conseguir en el mercado con relativa facilidad. La síntesis de acetofenona por reacción de Friedel y Craft implica la introducción de un grupo acilo en el anillo aromático por la acción de un agente acilante, como haluro de acilo, anhídrido acético o el ácido mismo en presencia de un catalizador de las reacciones de Friedel y Craft.



El tricloruro de Aluminio y el trifluoruro de Boro son los más frecuentemente usados, aunque otros catalizadores pueden encontrar aplicación. La acilación de Friedel y Craft de compuestos aromáticos es de considerable valor práctico debido a la importancia de aril cetonas y aldehidos, por ejemplo propiofenona, acetofenona, benzofenona, estearofenona, omega-cloroacetofenona, caproil resorcinol y otros. Los agentes acilantes, en general, son más reactivos que los agentes alquilantes en reacciones del tipo de Friedel y Craft.

La reacción de haluros de acilo con compuestos aromáticos en presencia de catalizadores Friedel y Craft, proceden más rápidamente que las alquilaciones con haluros de acilo. Usualmente es difícil introducir más de un grupo acilo en un anillo aromático. La secuencia de adición de los reactivos es muy importante. La interacción del derivado aromático, el haluro de acilo, y el haluro de Aluminio libera haluro de hidrógeno y produce un complejo de cetona aromática y haluro de aluminio, del cual la cetona es liberada por hidrólisis.



La adición gradual de un componente a la mezcla de los otros dos, usualmente en un disolvente, provee los tres métodos más importantes para la síntesis de cetonas por el método de Friedel y Craft.

Procedimiento Elbs.

Es el método más ampliamente usado; en él el catalizador se adiciona como el último reactivo.

Procedimiento Beuveault.

La mezcla preliminar del compuesto aromático y el haluro de Aluminio seguida por la adición del haluro de acilo no se prefiere, debido a que la presencia del haluro de hidrógeno puede causar gran isomerización y desproporción.

Procedimiento Perrier.

Con esta variación, el catalizador (tricloruro de Aluminio) y el componente acilo (Cloruro de Acilo) se dejan reaccionar antes de la

adición del sustrato. Esto se lleva a cabo generalmente en CCl_4 o en dicloro eteno como disolvente, en el cual el complejo RCO-AlCl_3 es soluble pero el Cloruro de Aluminio mismo, es prácticamente insoluble.

No se recomienda exceso de Cloruro de Aluminio debido a que puede causar isomerización. La ventaja está prácticamente en el hecho de que el compuesto de adición es soluble en CS_2 . El producto de acilación, sin embargo, forma un compuesto de adición insoluble con el catalizador el cual puede separarse fácilmente y convertido a la cetona por hidrólisis. La cantidad y papel del catalizador son muy importantes pues mientras que en la alquilación con haluros de alquilo requieren sólo cantidades catalíticas, (haluro de Aluminio) la acilación ofrece cetonas en rendimientos que son proporcionales a la cantidad de haluro de Aluminio utilizado.

Cuando se utiliza un poco más que una proporción molecular de catalizador, la reacción no es completa. Por otra parte, a menudo da ocasión a grandes cantidades de productos de deshecho. Los agentes acilantes más frecuentemente usados en síntesis de cetonas vía reacción de Friedel y Craft son: Haluros de Acilo, Anhídridos de ácido, ácidos carboxílicos, ésteres, cetonas, amidas y nitrilos. Los catalizadores usados son: Tricloruro de Aluminio, Tribromuro de Aluminio, Cloruro de Berilio, Trifluoruro de Boro, Bromuro Férrico,

Cloruro de Galio, Pentacloruro de Molibdeno, Pentacloruro de Fósforo, Pentafluoruro de Fósforo, etc. El método más frecuentemente usado para la preparación de aril alquil cetonas, es la acilación de compuestos aromáticos con cloruros de acilo, catalizados con Cloruro de Aluminio. La reacción, sin embargo, es muy general y se pueden usar todos los tipos de haluros de acilo.

La reactividad de haluros de acilo en reacciones de acilación disminuye en el orden siguiente:

Yoduro de Acilo, Bromuro de Acilo, Cloruro de Acilo, Fluoruro de Acilo. Los ordenes de reactividad relativa no están basados en datos cinéticos, sino que se basan en los rendimientos obtenidos con varios substratos. Se ha demostrado que la secuencia de reactividad con el tricloruro de Aluminio puede variar con la naturaleza del haluro de acilo empleado. La electronegatividad del halógeno también juega un papel muy importante en la reactividad relativa.

El curso de una reacción de acilación se afecta grandemente por el disolvente. Este efecto puede manifestarse en la proporción de isómeros posibles. En general, es probable que la mayoría de los efectos del disolvente sean debido al hecho de que la especie acilante activa se solvata en un cierto grado, dando como resultado, un agente voluminoso con diferentes efectos estéricos. En la misma solvatación del agente acilante activo, se puede alterar también su acti-

vidad e influencia no sólo en la posibilidad de posición sino que también en la selectividad del substrato.

En síntesis orgánica, el efecto general de operar a alta temperatura, es incrementar la velocidad de reacción. Sin embargo, en muchas reacciones de Friedel y Craft, pueden ocurrir otros cambios si la temperatura no es estrictamente controlada al nivel óptimo para una reacción particular. Aún una elevación moderada de la temperatura, puede traer consigo condensaciones secundarias. Un calentamiento excesivo de este tipo de reacciones trae como resultado que la mezcla de reacción se convierta en masas aceitosas y resinosas de composición compleja e insegura. Las reacciones catalizadas con Clororuro de Aluminio y con reactivos activos, se realizan generalmente con desprendimiento de calor.

Se debe evitar un aumento de la temperatura repentino mayor al punto de descomposición, por enfriamiento externo del recipiente de reacción o por adición lenta del catalizador o los reactivos a la mezcla de reacción con agitación vigorosa. Todas estas variables indican que se deben de tomar en cuenta todos los factores para lograr mejoría en los rendimientos al llegar a las condiciones óptimas de las reacciones.

Un estudio de este tipo fue realizado por Salmi y Vaihkunen (36) en el cual se analiza toda clase de condiciones experimentales; variando

concentración de substrato, concentración de agente acilante, disolvente, tiempo de reacción, temperatura, etc., dando un total, una amplia serie de resultados. Fue realizada la exploración de este método pero no lo suficiente para tener elementos de juicio y dar resultado alguno.



PARTE EXPERIMENTAL

La determinación de los puntos de fusión fue hecha en un instrumento Fisher Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se determinaron en un instrumento Perkin-Elmer 337 en pastilla de KBr. Las unidades de la frecuencia son cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se determinaron en un Espectrómetro Analítico Varian EM-360, usando como disolvente Cloroformo Deuterado. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) usando como referencia interna Tetrametilsilicio TMS. El espectro de masas fue determinado en un Espectrómetro de Masas Dupont a 200°C y por introducción directa.

La secuencia de reacciones fue seguida exactamente igual en un principio para preparar Alfa Fenil Indol (37). Cuando se obtuvieron los mismos resultados, se variaron las condiciones. La ciclización de la fenilhidrazona a Alfa Fenil Indol fue hecha con ácido polifosfórico calentándolo previamente y sin disolvente (38). El rendimiento informado es de 59-65%. Las recristalizaciones fueron hechas de etanol caliente hirviendo previamente con carbón activado. Cuando estaba la solución caliente se filtró y agregó agua poco a poco hasta que

la solución perdió claridad. Se calentó más, se puso en baño de hielo y recristalizó el producto en forma de escamas brillantes blancas cuyo punto de fusión reportado es 185–186° C.

FENILHIDRAZONA DE LA ACETOFENONA:

5.6 ml. de acetofenona y 5 ml. de fenilhidrazina recién destilada se mezclarón y calentaron en un baño de aceite a 100 ° C por una hora y con agitación magnética. Transcurrido ese tiempo se le retiró el calor y al cabo de unos 5–10 minutos, la mezcla de reacción solidificó. Se añadieron 10 ml. de etanol y se agitó la masa sólida para poder filtrar. Hecho ésto, se lavó con una mezcla hielo-etanol frío obteniéndose un sólido cristalino amarillo con punto de fusión de 105° C (37) suficientemente puro para poder utilizarse en la siguiente reacción. El rendimiento de esta reacción es 97%.

PREPARACION DE ALFA FENIL INDOL:

Se adicionaron 5 g, de fenilhidrazona de la acetofenona a 50 g. de ácido polifosfórico (APF) previamente calentado a 80° C. Cuando se terminó la adición, se agitó la mezcla continuamente y manteniendo la temperatura a 100° C con un baño de aceite. Cuando se cumplió el tiempo, se dejó enfriar un poco y después la mezcla de reacción, líquido vis

coso café amarillo obscuro se vertió sobre una mezcla hielo-agua. Al contacto con el agua, la mezcla se puso instantáneamente blanca. Se agitó unos 30 minutos para hidrolizar totalmente el ácido polifosfórico sobrante, hasta que no haya agragados chiclosos. Se filtra y se obtiene así el Alfa Fenil Indol crudo, que es un polvo gris claro.

El producto crudo se disolvió en la mínima cantidad de etanol se adicionó una pequeña porción de carbón activado como decolorante. Se filtra en caliente. Se lavó con más etanol. Se concentró a un volúmen mínimo. Se enfrió y empezó a cristalizar el producto en forma de escamas blancas brillantes con punto de fusión de $185.5-186^{\circ}\text{C}$. El rendimiento reportado para esta reacción es de 59-65%. Cuando se reprodujeron los rendimientos reportados se empezaron a cambiar las condiciones de concentración de reactivos, temperatura y tiempo para ver su efecto sobre el rendimiento.

En primer lugar, se fijó la temperatura a 210°C y se cambió la cantidad de ácido polifosfórico, tratando de disminuir la cantidad usada; 50 g. de ácido polifosfórico para 5 g. de materia prima.

En segundo lugar se fijó la cantidad de ácido polifosfórico óptima encontrada en el anterior experimento y se varió la temperatu-

ra. Una tercera serie de experimentos consistió en trabajar con la temperatura y la cantidad óptima de ácido polifosfórico, pero se paraba la reacción a distintos tiempos para ver el curso de ésta y relacionarlo con los rendimientos. Los resultados en estos tres experimentos fueron comprobados en repetidas ocasiones para darles mayor validez.

TEMPERATURA 210° C

APF(g)	g. Fenil Indol	%
5	2.70	58.82
10	3.20	69.71
20	3.65	79.52
30	3.80	82.78
40	4.30	93.68
50	3.50	76.25

40 g. APF

Temp. ° C	g. FI	%
50	1.0	21.78
100	3.3	71.90
120	3.3	71.90
150	3.5	76.25
200	4.0	85.15
220	4.3	93.68

TEMPERATURA 220

Tiempo	g. APF	g. FI	%
80	40	4.0	85.15
60	40	4.3	93.68
50	40	4.3	93.68
40	40	4.3	93.68
30	40	3.2	69.71
20	40	2.5	54.46
10	40	1.7	37.03
5	40	1.0	21.78
1	40	1.0	21.78

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

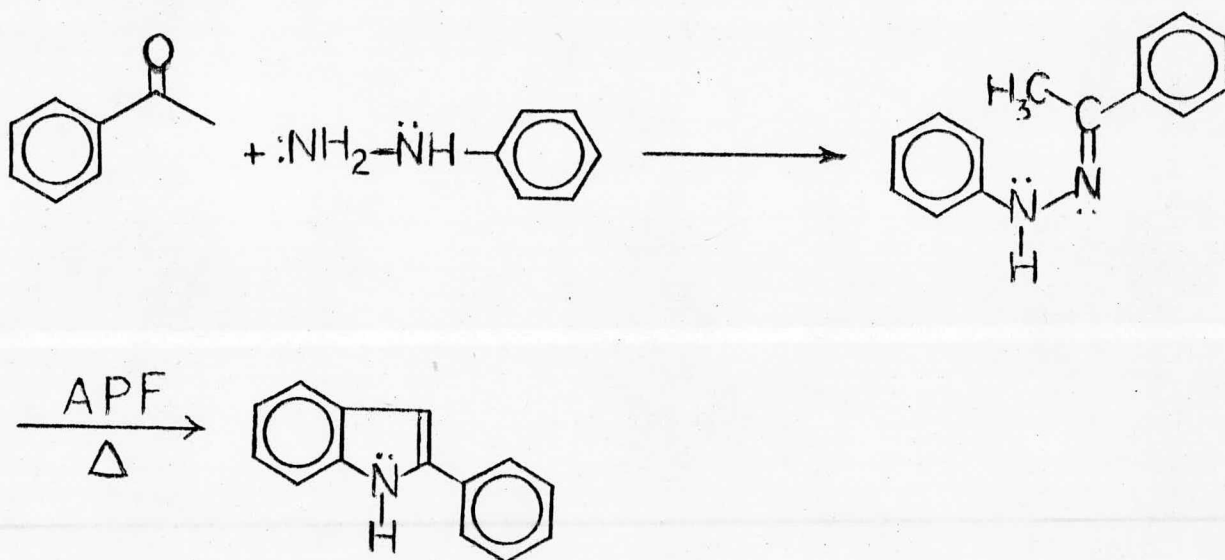
ir: max 3400 (Ar-NH-): 3030 (Cinsat __ H)
1580 y 1470 (Núcleo Aromático)
1292 (Aromático disustituído)
732 y 680 (Aromático monosustituído)

rmn: Presenta un complejo sistema aromático entre 6.8 y
7.7 ppm y una señal intercambiable con agua deuterada.

em: Presenta un M^+ , m/e 193 (pico base)

DISCUSSION

El método que se escogió para este estudio fue el que utiliza la fenilhidrazona de la acetofenona como materia prima y ácido polifosfórico como agente ciclizante (37). El esquema de la reacción es el siguiente:



Esta reacción involucra una condensación intramolecular con eliminación de amoníaco. El mecanismo de la reacción ha sido de mucha especulación (40). Estudios de la reacción con N^{15} han hecho posible que se conozca exactamente el mecanismo de la reacción.

Siendo acetofenona y fenilhidracina materias primas razonablemente baratas y el rendimiento aparentemente bueno, se llevó a

a cabo la optimización de las condiciones de la reacción. La primera observación que se pudo hacer a este método fue que la cantidad de ácido polifosfórico empleado resulta exagerada, pues está en una relación de 10:1 con relación a la fenilhidrazona de la acetofenona.

En la primera serie de experimentos se pudo determinar la cantidad óptima de ácido polifosfórico y esta resultó ser de 5:4, lo cual dió como resultado un rendimiento de 93.68%, lo cual hace más económico el procedimiento. Además debemos señalar el hecho de que otras técnicas también se utilizan cantidades grandes de agente ciclizante; por ejemplo cuando se utiliza Cloruro de Zinc(6) se usa en relación de 10:1.

Una vez encontrada la cantidad de agente ciclizante óptima se procedió a estudiar la influencia de la temperatura de la reacción y se planearon una serie de experimentos en los cuales se encontró que la temperatura óptima es de 220° C con lo cual se consiguió, utilizando 5:4 de relación de agente ciclizante-fenilhidrazona, un rendimiento de 93.68%. En este aspecto es necesario señalar que al trabajar repetidamente la reacción se vió la necesidad de que al operar, debía controlarse con todo cuidado la temperatura ya que como la reacción es muy exotérmica, se debe agregar la fenilhidrazona sólida muy lentamente sobre el ácido polifosfórico previamente calentado a 80° C.

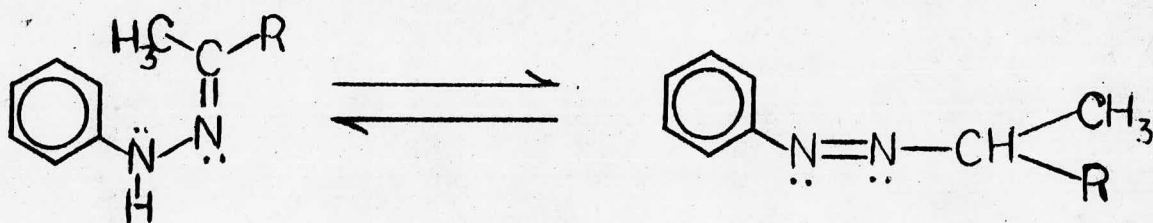
cuando se agregaba toda la fenilhidrazona, subía incontrolablemente y el experimento se echaba a perder.

Además fue muy importante tener buena agitación durante todo el proceso para controlar la temperatura y homogeneizar la mezcla de reacción. Ya con la temperatura óptima, se procedió a estudiar el tiempo de la reacción, para esto, se realizaron una serie de experimentos a 220° C y usando relación de ácido polifosfórico 5:4, y se encontró que en tiempos cortos de 1 minuto a 30 minutos el rendimiento fue aumentando hasta que, de 40 a 60 minutos se mantuvo el rendimiento óptimo de 93.68%, disminuyendo a los 80 minutos.

Otros aspectos prácticos interesantes son que se debe lavar perfectamente la fenilhidrazona con etanol frío y guardarlo en un lugar oscuro, evitando de esa forma tautomerismo (38,39). Las recristalizaciones es aconsejable hacerlas en repetidas ocasiones para obtener cristales puros. Si se agrega un poco de agua, precipitan otros sólidos facilitándose con esto la recristalización del Alfa Fenil Indol. Para el mecanismo se propone un proceso vía una transposición de Claisen a la posición orto.

Una observación acerca de la preparación de la fenilhidrazona es el hecho de que al cabo de un tiempo aparecía un color café oscuro en la fenilhidrazona. El color había sido atribuido a la formación de pro-

ductos resinosos secundarios. Una explicación más probable del fenómeno del color puede estar basada en un equilibrio entre la fenilhidrazona no colorida y el tautómero fenil-azo que si es colorido



CONCLUSIONES

1. Se aumentó considerablemente el rendimiento de la reacción de 59-65% (37) a 93.68%.
2. Se pudo disminuir la cantidad de agente calcizante (ácido polifosfórico) de una relación de 10:1 a otra relación de 5:4.
3. Se encontró la temperatura óptima de la reacción.
4. Se redujo el tiempo de la reacción a 50 minutos, significando con ello una economía en el proceso.

Estas optimizaciones ponen de manifiesto que el proceso de fabricación de Alfa Fenil Indol es costeable, y contribuir de esta manera a la economía del país.

BIBLIOGRAFIA

1. E. Fischer y F. Jourdan Ber 16 2241 (1883).
2. Indole. Imperial Chemical Industries, LTD (H.A. Piggott y E.H. Rodd) Brit 330332 Marzo 26, 1929.
3. C.F.H. Allen y James Van Allan. Org. Syn. Coll III, 597 (1955).
4. Indole. I.G. Farbenind A.G. (Ernst Herdieckerhoff y Eduard Tschunkur) Ger 574 840 Abril 20, 1933.
5. Grammaticakis, Panos; Compt. Rend. 204, 502-4 (1937).
6. Shriner, R. L., Ashley, W. C. y Welch, E. Organic Synthesis 22, 98-100 (1942).
7. Crowther, Mann y Purdie. Journal Chem. Soc. 58-68 (1943).
8. Blades, C. E. y Wilds, A. L. Journal Org. Chem. 21 1013-21 (1956).
9. Fitzpatrick, J. T. y Hiser, R. D. Journal Org. Chem. 22 1703 (1957).
10. N. V. Taturin, A. D. Skvortsov y B. Ya. Patente rusa, Katsnel'son U.R.S.S. 120 514 Junio 19, 1959.
11. Journal Chem. Soc. 97, 977 (1910).
12. Baumgarten y Furnas. Journal Org. Chem. 26, 1536-9 (1961).
13. Budylin, Kost. Matneeva (URSS) Vestn. Mosk. Univ. Khim. 24, 121 (1969).
14. Hoi y Jacquignon. Bull Soc. Chim. France (3) 1104 (1967).
15. Schmitt, Perrin Langlois, Sucquet. Bull Soc. Chim. France (4) 1227-34 (1969).
16. Castro, C.E. Gaughan, E. J. Owsley, D. C. Journal Org. Chem. 31, 4071-8 (1966).
17. Sadovskaya, V. L. Ufimtsev, V.N. Zh. OBSHCH KHM 33, 552-3 (1963).
18. Peter Moeckel and Guenter Staerk. Patente alemana Ger (East) 32 181 Diciembre 1964, Mayo 1962.
19. V. F. Martynov y A.V. Shchelkunev Zh. Obshch. Khim 32, 2381

20. George R. Allen Jr. John F. Poletto y Martin J. Weiss. *Journal Or. Chem.* 30, 2897 (1965).
21. George R. Allen, Charles Pidacks y Martin J. Weiss J. *Am. Chem. Soc.* 88, 2536 (1966).
22. Snyder, H. R. y Smith, Curtis W.S., *J. Am. Chem. Soc.* 65, 2452 (1943).
23. Kissman, H.M., D. W. Farnsworth y B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3948 (1952).
24. H. Woggon, O, Kern, D. *Spranger. Pharmazie* 17, 340-3 (1962).
25. Patente Japonesa 73 032 148; 1971, 1973.
26. Patente Japonesa 74 113 844; 1974.
27. Patente Japonesa 74 099 352; 1973, 1974.
28. Hans Nothdurft y Juegen Hans Mohr. *Arch. Toxikol.* 20, (4) 220-4 (1964).
29. Gerhard Bornmann and Arnold Lossner. *Arch. Toxikol.* 21, (1) 1-8 (1965).
30. Leonard Thompson. *J. Soc. Dtes y Colourist* 37, 7-11 (1921).
31. Hideo Wachi *Japon* 40 194; Oct. 4, 1921.
32. Coleman, G. H. *Org. Syn. Coll II* 71-4 (1922).
33. Guchi Takayanagi *J. Chem. Soc. Japan* 53, 427-9, 430-2 (1952).
34. Buckhardt, W. y Kauffmann, Th. *Ang. Chem. Internat. Ed.* 6, 84 (1967).
35. Una forma poco usual de obtención de Anil o Alquil hidracinas es por medio de la hidrólisis de Sidnonas.
36. Einar J. Salmi y Ensio Vaihkunen. *Suomen Kemistilehti.* 19B 132-8 (1946).
37. *Practical Heterocyclic Chemistry.* A.O. Fitton y R.K. Smalley Acad. Press. (1968).

38. Rod O'Connor, y William Rosenbrook Jr. *J. Org. Chem.* 26, 5208 (1961).
39. Rod O'Connor. *J. Org. Che.* 26, 4375 (1961).
40. Robert B. Carlin y E. E. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3421 (1948).
41. C.F.H. Allen y C. V. Wilson *J. Am Chem. Soc.* 65, 611 (1943).
42. Gerasimos J. Karabatzos y Robert A. Teller *J. Am. Che. Soc.* 85, 3624 (1963).