

Matteo Campanati, Silvia Franceschini, Angelo Vaccari  
 Dipartimento di Chimica Industriale e dei Materiali - INSTM BO  
 Università di Bologna  
 Oreste Piccolo, Studio di Consulenza Scientifica

# Sviluppo di una nuova via di sintesi in fase vapore per la produzione di indoli e alchilindoli

L'indolo ed i suoi derivati sono composti organici di notevole interesse industriale, trovando applicazione come intermedi nella produzione di coloranti, farmaceutici, erbicidi, ecc. (Fig. 1) [1, 2], con una domanda mondiale complessiva di oltre 20.000 t/anno. Questi composti vengono usualmente ottenuti dalla frazione bifenilica-indolica prodotta nella distillazione del carbone, anche se questa via non appare più in grado di soddisfare il continuo aumento della richiesta da parte del mercato.

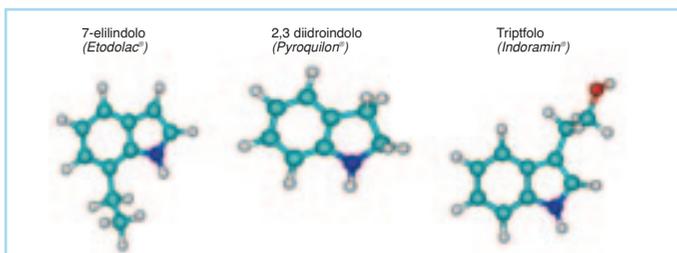


Fig. 1 - Esempi di composti indolici e dei relativi principi attivi farmaceutici

Si è quindi sviluppato un crescente interesse verso la sintesi di composti indolici in fase liquida [3-5] ed ancor più in fase vapore, che presenta significativi vantaggi (produzione in continuo, rigenerabilità del catalizzatore, assenza di rifiuti liquidi, ecc.) [6-11]. Anche se la letteratura scientifica e brevettuale è principalmente focalizzata sulla sintesi dell'indolo, piuttosto che su quelle di alchilindoli, si possono individuare due strategie per le sintesi in fase vapore: la prima che utilizza ossidi o cromiti come catalizzatori ed un'elevata temperatura (773-973 K), con una reazione di deidro ciclizzazione di dialchilammine [6], e la seconda che opera a temperature inferiori (453-623 K) e con alimentazioni costituite da miscele di anilina e dioli, attraverso reazioni di alchilazione e ciclizzazione (Fig. 2) [7-11].

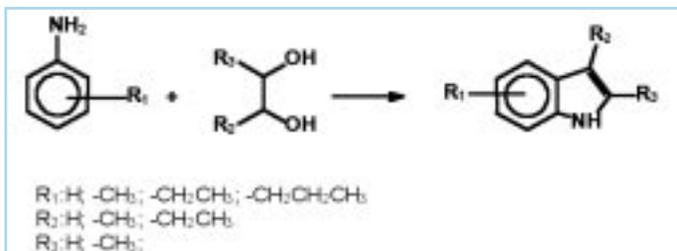


Fig. 2 - Schema della sintesi di indoli e alchil-indoli a partire da differenti aniline e dioli

In quest'ultimo caso, anche se un numero molto elevato di differenti formulazioni catalitiche e di condizioni di reazione sono riportate in letteratura, si possono individuare come preferenziali le seguenti condizioni: cromiti di rame promossi fisicamente e/o chimicamente come catalizzatori, bassi valori di LHSV (Liquid Hourly Space Velocity) ( $\ll 1 \text{ h}^{-1}$ ) ed elevati rapporti anilina/diolo, per evitare la successiva alchilazione dell'indolo ottenuto, con conseguenti bassi valori di produttività oraria e la necessità di riciclare consistenti quantità di ammina.

In collaborazione con Chemi SpA (Cinisello Balsamo, MI), azienda attiva nella produzione di principi attivi per l'industria farmaceutica, è stato affrontato uno studio di base della sintesi di composti eterociclici, in particolare indoli ed alchilindoli, finalizzato allo sviluppo di processi alternativi, operanti in fase vapore e caratterizzati da significativi miglioramenti dal punto di vista sia economico che ambientale. Le materie prime per queste sintesi dovevano abbinare elevate caratteristiche di sicurezza ad un'ampia disponibilità commerciale ed un prezzo contenuto.

La sintesi in fase vapore del 7-etilindolo (7-ETI), alimentando 2-etil-anilina (2-ETAN) e glicole etilenico (GE) (con rapporto molare  $\geq 10:1$ ), è stata dapprima studiata utilizzando alcuni catalizzatori cromitici, commerciali o preparati in laboratorio secondo una metodologia brevettuale [12], per evidenziare il ruolo della composizione e/o di promotori fisici o chimici. I migliori risultati sono stati ottenuti

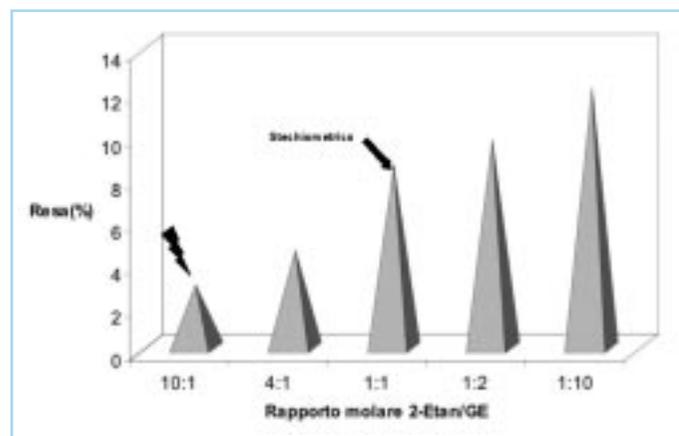


Fig. 3 - Resa in 7-ETI in funzione del rapporto molare 2-ETAN/GE nell'alimentazione

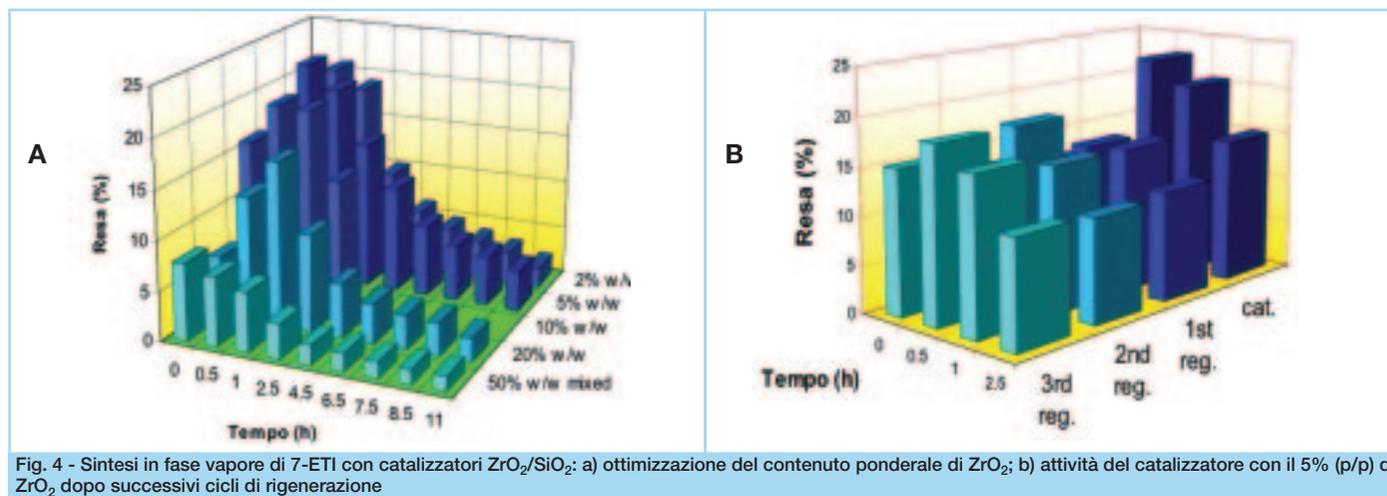


Fig. 4 - Sintesi in fase vapore di 7-ETI con catalizzatori ZrO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>: a) ottimizzazione del contenuto ponderale di ZrO<sub>2</sub>; b) attività del catalizzatore con il 5% (p/p) di ZrO<sub>2</sub> dopo successivi cicli di rigenerazione

con un cromito di rame commerciale (Engelhard) contenente solo promotori fisici, operando a bassa temperatura (523 K) e con valori di GHSV (Gas Hourly Space Velocity) compresi fra 180 e 3.000 h<sup>-1</sup> e di LHSV fino a 0,2 h<sup>-1</sup>, utilizzando come gas di trasporto una miscela di N<sub>2</sub> ed H<sub>2</sub>, con rapporto volumetrico di 9:1 [13]. Tuttavia, questa sintesi presentava alcuni aspetti critici, che ne compromettevano l'interesse applicativo: 1) bassi valori di LHSV, oltre i quali si osservava una significativa diminuzione della conversione, attribuibile alla saturazione dei siti attivi; 2) necessità di utilizzare un'alimentazione caratterizzata da un elevato rapporto molare anilina/glicole per evitare l'alchilazione successiva dell'indolo, con la conseguente necessità di riciclare elevate quantità di ammina; 3) onerosità del riciclo di elevati volumi di miscela gassosa.

Queste limitazioni sono state parzialmente superate miscelando il cromito di rame con una SiO<sub>2</sub> commerciale (Engelhard), aumentando così il numero dei siti acidi deboli e favorendo lo stadio cinetico limitante, individuato nella ciclizzazione della base di Schiff ottenuta per N-alchilazione della 2-ETAN [14]. È stato così possibile incrementare di otto volte il valore di LHSV e di conseguenza la produttività in 7-ETI, senza osservare alcuna disattivazione. Tuttavia, la reale soluzione dei problemi sopra indicati ed il conseguente aumento dell'interesse applicativo del processo, sono stati ottenuti sviluppando una serie di catalizzatori ZrO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> con differenti contenuti di zirconio, ottenuti per "incipient wetness impregnation" della SiO<sub>2</sub> con una soluzione di Zr(C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>)<sub>4</sub> in acido acetico e sua successiva calcinazione [15]. Con questi catalizzatori era possibile utilizzare elevati valori di LHSV e rapporti quasi stechiometrici 2-ETAN/GE, aumentando la resa in 7-ETI e diminuendo significativamente la quantità di ammina da riciclare (Fig. 3).

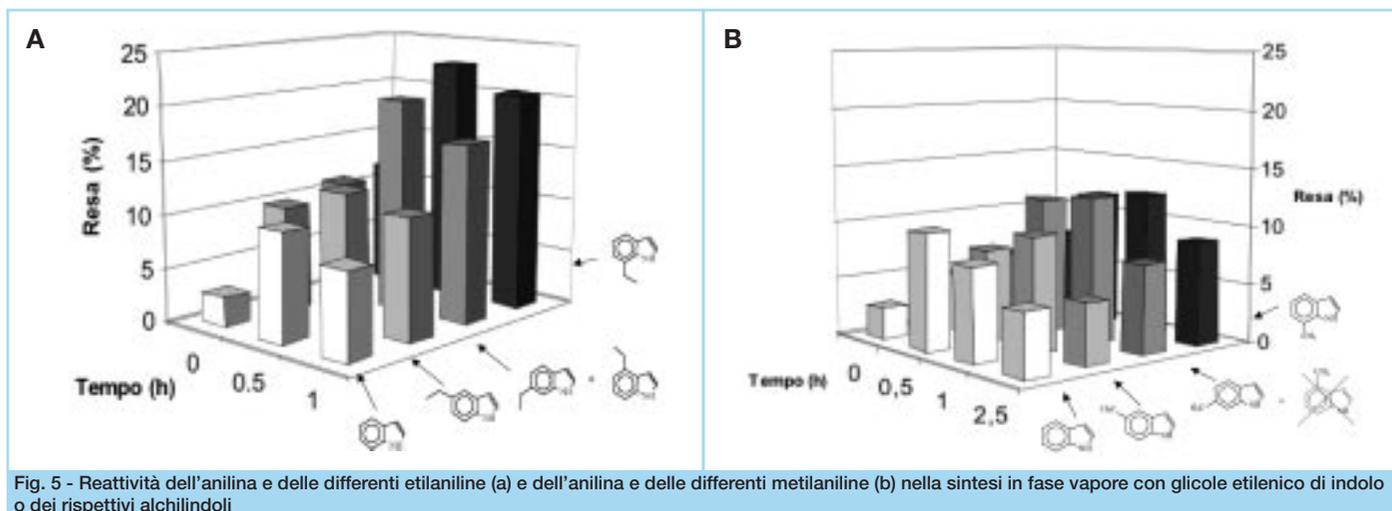
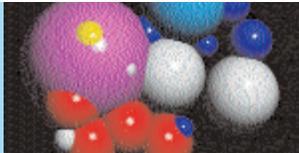
I vantaggi di questa sintesi sono individuabili in più fattori: questi catalizzatori permettono di condurre la reazione a bassa tempera-

tura (circa 583 K), valore molto inferiore a quelli utilizzati nel processo Lonza (773-973 K), alimentando anilina o alchilaniline, GE o altri dioli a catena più lunga. Inoltre, questi catalizzatori consentono di utilizzare il vapore come gas di trasporto, addizionato di modeste quantità di H<sub>2</sub> (20% v/v) per mantenere pulita la superficie catalitica. Dopo la reazione, il vapore può essere facilmente separato per condensazione e la soluzione acquosa ottenuta contenente il diolo residuo può essere riciclata direttamente nel reattore, senza alcuna purificazione, riducendo così drasticamente i volumi di gas da riciclare ed i costi di processo [14, 15]. Si è ottenuta in questo modo una significativa semplificazione dell'impianto, riducendo drasticamente i volumi ed aumentando significativamente la produttività oraria (Tabella 1).

Uno studio dettagliato è stato condotto sull'ottimizzazione della composizione dei catalizzatori evidenziando come con un contenuto di ZrO<sub>2</sub> del 5% (p/p) si ottenesse la resa più elevata in 7-ETI (Fig. 4a), realizzandosi l'ottimale interdistribuzione dei siti acidi deboli

Tab. 1 - Condizioni operative e produttività in 7-etilindolo per gli attuali catalizzatori cromitici ed i nuovi catalizzatori ZrO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> (assumendo una produzione di 10 kg h<sup>-1</sup> di 7-ETI)

Parametro	Cromiti di rame	ZrO <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>
Temperatura di massima attività	523 K	583 K
Rapporto molare ammina/diolo	10:1	1:1
Alimentazione gassosa	N <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> (9:1 v/v) = 10 <sup>3</sup> Nm <sup>3</sup> h <sup>-1</sup>	H <sub>2</sub> = 10 Nm <sup>3</sup> h <sup>-1</sup> (-99%)
Alimentazione liquida	603 Lh <sup>-1</sup>	53 Lh <sup>-1</sup> (-90 %)
Volume del reattore	376 L	33 L (-90%)
Produttività	27 gLh <sup>-1</sup>	300 gLh <sup>-1</sup> (+10 <sup>3</sup> %)



(SiO<sub>2</sub>) e di quelli deidrogenanti (ZrO<sub>2</sub>), fondamentale per ottenere buone prestazioni catalitiche. Inoltre, alla semplicità ed economicità della preparazione, questo tipo di catalizzatori associava un'ottima rigenerabilità, recuperando quasi completamente l'attività iniziale dopo calcinazione a 773 K in flusso di O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> (incrementando progressivamente il contenuto di O<sub>2</sub> fino al 20% v/v), seguita da una nuova attivazione con una miscela H<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> (1:9 v/v) fino a 603 K (Fig. 4b) [14, 15]. Infine, sono stati studiati anche alcuni catalizzatori mesoporosi a base di Si/Zr e con struttura tipo MCM-41, osservando tuttavia peggiori prestazioni catalitiche [16], a conferma dell'interesse applicativo dei sistemi ZrO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> sviluppati [15].

Avendo osservato che in letteratura era praticamente assente ogni informazione sulla reattività di differenti ammine aromatiche o dioli così come sul meccanismo della reazione di sintesi in fase vapore di indoli e/o alchilindoli, è stato affrontato uno studio dettagliato di

questi due punti, finalizzato rispettivamente a verificare l'applicabilità di questo processo ad un'ampia varietà di alchilindoli e acquisire le informazioni necessarie per l'eventuale preparazione di catalizzatori innovativi su misura [17]. Le differenti etilaniline evidenziavano valori di resa nei rispettivi alchilindoli che diminuivano mano a mano che il gruppo alchilico si allontanava dal gruppo amminico (rimanendo però sempre più elevati di quello nel semplice indolo), suggerendo un possibile ruolo della disponibilità elettronica sull'atomo di azoto (Fig. 5a), suffragato dal valore di resa ottenuto con la 2-propilanilina (≈25%). Inoltre, se la catena alchilica era in posizione 3, si formavano entrambi i possibili etilindoli, anche se il 6-ETI era ottenuto in quantità più elevata (60% ca.) del 4-ETI, indicando come la chiusura dell'anello fosse favorita per la posizione meno ingombata. D'altra parte, le differenti metilaniline (METAN o toluidine) fornivano, sorprendentemente, bassi valori di resa nei rispettivi metilindoli, analoghi alla resa ottenuta con l'anilina, quindi senza nessun significativo effetto legato alla presenza e posizione del gruppo metilico (Fig. 5b). Inoltre, nel caso della 3-METAN si otteneva solo il 3-metilindolo. Questi risultati suggerivano un ruolo meno rilevante per gli effetti elettronici, mentre ben più importante era l'effetto dell'ingombro sterico attorno all'atomo di azoto [17].

Le differenze di reattività fra anilina ed alchilaniline erano significativamente ridotte alimentando dioli a più lunga catena, che fornivano sempre elevate rese nei rispettivi alchilindoli (Tabella 2), associate ad una significativa riduzione della disattivazione in funzione del tempo di reazione, suggerendo che l'aumento della stabilizzazione dell'intermedio di reazione dipendeva anche dalla lunghezza della catena del diolo. Tuttavia, un significativo peggioramento della resa in alchi-

**Tab. 2 - Rese (%) in indolo o nei rispettivi alchilindoli ottenute alimentando anilina o 2-ETAN e 1,2-propandiolo, 1,2-butandiolo o 2,3-butandiolo**

		
 (12.2%)	 (26.4%)	 (20.6%)
 (18.9%)	 (24.4%)	 (24.4%)

lindolo è stato osservato per dioli a più lunga catena (per esempio l'1,2-esandiolo), per il prevalere degli effetti negativi legati all'ingombro sterico [14].

Sulla base dei dati sopra riportati e di quelli raccolti suddividendo la reazione in singoli stadi è stato possibile proporre uno schema globale della sintesi in fase vapore di indoli ed alchilindoli (Fig. 6), individuando due possibili intermedi di reazione: un'aldeide ed un chetone, che formano i composti indolici finali per ciclizzazione. Questi intermedi esibiscono modeste reattività nei confronti dell'idrogenazione ai rispettivi ammino-alcoli e della successiva formazione di aniline N-sostituite e di N-alchilindoli. Tuttavia, l'intermedio aldeidico è più reattivo di quello chetonico e può facilmente policondensare a prodotti pesanti (la principale reazione parassita), con conseguente disattivazione del catalizzatore. La presenza in posizione 2 di

una catena alchilica a 2-3 atomi di carbonio (con il conseguente maggior ingombro sterico attorno all'atomo di azoto) o l'utilizzo di dioli a catena più lunga del GE (<C<sub>6</sub>) riducono la velocità di policondensazione dell'aldeide, favorendone la ciclizzazione ad alchilindolo. Viceversa, l'intermedio chetonico è più stabile e non dà luogo alla policondensazione a prodotti pesanti, eliminando le differenze fra anilina ed alchilanilina ed evitando ogni disattivazione.

In conclusione, la sintesi in fase vapore dell'indolo e dei suoi derivati con catalizzatori ZrO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> rappresenta un interessante esempio di processo innovativo con significativi vantaggi economici ed ambientali. Anche se esso non sembra essere economicamente competi-

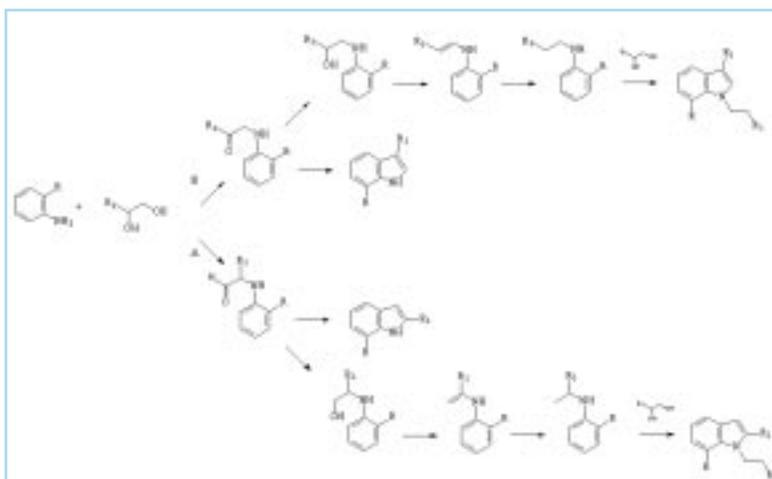


Fig. 6 - Schema di reazione per la sintesi in fase vapore di indolo ed alchilindoli in funzione dell'ammina aromatica e del diolo alimentati

vo rispetto a quello ad alta temperatura per la produzione di indolo [6], viceversa appare particolarmente conveniente per la sintesi di alchilindoli, dove le reazioni secondarie giocano un ruolo importante, con un'attività nettamente migliore rispetto agli attuali catalizzatori cromitici associata ad un'elevata stabilità. Inoltre, questa sintesi può essere applicata ad un vasto numero di substrati differenti (ammine e dioli) rendendola quindi di notevole interesse industriale. Infine, va sottolineata la flessibilità del processo, che consente di ottenere nello stesso impianto varie classi di composti azotati d'interesse industriale (chinoline, indoli, pirroli e pirrolidine), in funzione della temperatura, dell'alimentazione e del catalizzatore utilizzati [18].

## Bibliografia

- [1] R.J. Sundberg, in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, J.I. Kroschwitz, M. Howe-Grand (Eds.), Wiley-Interscience, New York, 1995, **14**, 161.
- [2] G. Collin, H. Hoke, in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, F.T. Campbell et al. (Eds.), VCH, Weinheim, 1989, **A14**, 167.
- [3] R.L. Augustine et al., *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3004.
- [4] Y. Tsuji et al., *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 580.
- [5] M.C. Fagnola et al., *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2307.
- [6] P. Hardt, *Eur. Pat. Appl.* 120.221, 1983 (Lonza AG).
- [7] Ube Industries Ltd, *Jpn. Kokay Tokkyo Koho* 8.136.452, 1979.
- [8] T. Honda et al., *Eur. Pat. Appl.* 69.242, 1981 (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.).
- [9] A. Kudoh et al., *German Pat.* 3.322.153, 1983 (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.).
- [10] A. Kudoh et al., *German Pat.* 3.324.092, 1983 (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.).
- [11] F. Matsuda, T. Kato, *US Pat.* 4.376.205, 1983 (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.).
- [12] G. Braca et al., *Italian Pat.* 1.231.330, 1991 (CNR).
- [13] M. Campanati et al., *Catal. Today*, 2000, **60**, 289.
- [14] M. Campanati et al., *Catalysis of Organic Reactions*, M.E. Ford (Ed.), Dekker, 2000, p. 157.
- [15] O. Piccolo et al., *Italian Pat.* 1.303.260, 1998 (Chemi SpA).
- [16] A.O. Bianchi et al., *Appl. Catal.*, 2001, **A220**, 105.
- [17] M. Campanati et al., *J. Catal.*, 2005, **232**, 1.
- [18] M. Campanati et al., *Catal. Letters*, 1997, **47**, 247.