



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 152254

(51) Int. cl.⁴ C 07 D 209/82

(21) Patentsøknad nr. 792710

(22) Inngitt 20.08.79

(24) Løpedag 20.08.79

(41) Alment tilgjengelig fra 22.02.80
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 20.05.85
(30) Prioritet begjært 21.08.78, USA, nr 935197

(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMGANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV KARBAZOL-
DERIVATER.**

(71)(73) Søker/Patenthaver **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184,
CH-4002 Basel,
Sveits.**

(72) Oppfinner **HARVEY GURIEN,
West Orange, NJ,
SIDNEY TEITEL,
Clifton, NJ,
USA.**

(74) Fullmektig **A/S Oslo Patentkontor Dr.ing. K.O. Berg, Oslo.**

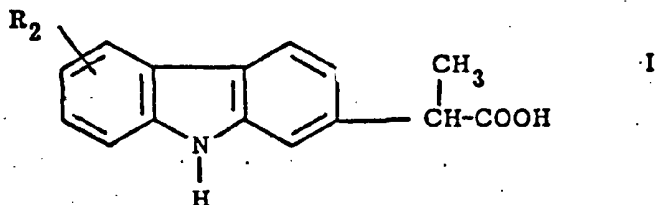
(56) Anførte publikasjoner **Norsk (NO) alm. tilgj. patentsøkand nr 791949,
791895,
Norsk (NO) patent nr 142865,
USA (US) patent nr 3896145.**

152254

1

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med formelen

5



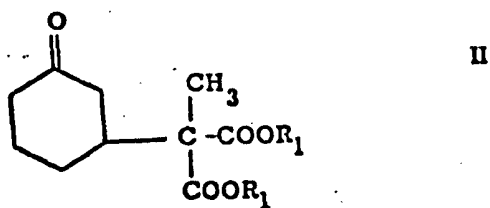
10

hvor R_2 er hydrogen, halogen, trifluormetyl, hydroksey, karakterisert ved at man

15

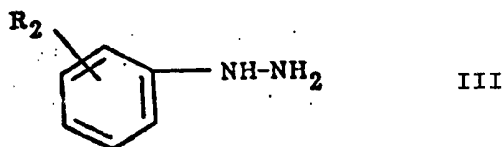
a) omsetter en α -metyl-3-oksocykloheksan-malonsyre di-laverealkyl-ester med formelen

20



hvor R_1 er lavere alkyl med et fenylydrazin med formelen

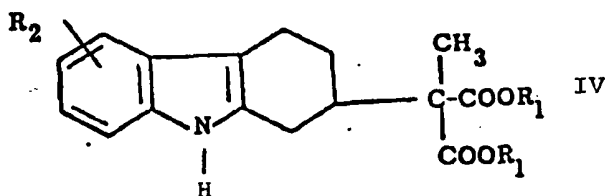
25



30

hvor R_2 er som forut angitt, hvilket gir en forbindelse med formelen

35

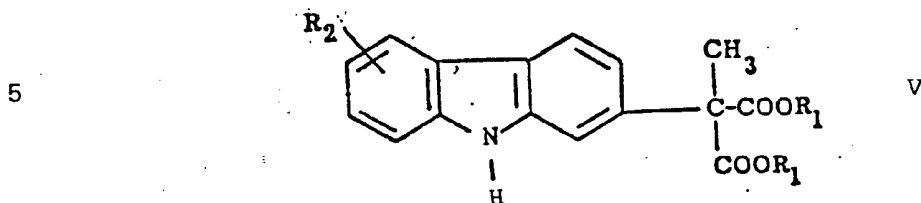


hvor R_1 og R_2 er som forut angitt,

152254

2

b) behandler forbindelsen med formelen IV med et oksydasjonsmiddel, hvilket gir en forbindelse med formelen



10 hvor R_1 og R_2 er forut angitt,

c) hydrolyserer forbindelsen med formel V.

Uttrykket "lavere alkyl" betegner en rett eller forgrenet hydrokarbongruppe med 1-7 karbonatomer, f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl eller heptyl.

Forbindelser med formel I er anvendelige som anti-inflammatoriske, analgetiske og anti-reumatiske midler.

20 Trinn a) i ovennevnte fremgangsmåte utføres i nærvær av et inert organisk løsningsmiddel, f.eks. en alkanol, så som metanol, etanol eller propanol, gjerne ved romtemperatur eller høyere, f.eks. ved en temperatur i området 25 til 100°C. Forbindelsene med formel IV kan isoleres som ønsket ved å anvende konvensjonelle metoder. Imidlertid er det også mulig å anvende reaksjonsproduktet in situ i neste trinn i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Eksempler på forbindelser med formel IV er:

30 dimetyl-(6-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metyl-malonat,

dietyl-(6-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metyl-malonat,

35 dipropyl-(6-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metyl-malonat,

dibutyl-(6-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metyl-malonat,

dietyl-(6-trifluormetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metyl-malonat,

dietyl-(6-hydroksey-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metylmalonat,

dietyl-(5-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metylmalonat,

5 dietyl-(7-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metylmalonat, og

dietyl-(8-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metylmalonat.

10 Eksempler på forbindelsen med formel II er dimetyl-, dietyl-, dipropyl-, dibetyl- og dipentyl-estere av α -metyl-3-oksocykloheksanmalonsyre.

15 Et eksempel på de substituerte fenylylhydraziner med formel III er p-klorfenylhydrazin.

20 Trinn b) i prosessen utføres i et hydrokarbonløsningsmiddel så som benzen, toluen eller xylen. Eksempler på oksydasjonsmidler er p-kinoner så som p-kinon, kloranil (tetrametyl-p-kinon), diklor-p-kinon og dicyano-p-kinon. Reaksjonen kan utføres ved romtemperatur opp til reaksjonsblandingens tilbaketemperatur, fortrinnsvis ved tilbaketemperatur.

25 Forbindelsen med formel V kan isoleres ved å anvende konvensjonelle metoder, f.eks. krystallisasjon. Eksempler på forbindelser med formel V er 2-karbazolyl-malonater svarende til de ovenfor angitte 1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolylmalonater.

30 Hydrolysetrinnet c) kan utføres ved å anvende f.eks. iseddik i nærvær av en hydrohalogenidsyre så som saltsyre. Det resulterende produkt med formel I isoleres ved å anvende konvensjonelle metoder.

35 I US-patent nr. 3.896.145 beskrives en fremgangsmåte for fremstilling av 6-klor- α -metyl-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol-2-eddiksyre ut fra utgangsstoffene 3-klorfenylhydrazin og α -metyl-3-oksocykloheksaneddiksyre.

En av fordelene ved foreliggende fremgangsmåte sammenlignet med US-patent nr. 3.896.145 er at totalutbyttet i overføringen av et malonat med formel II til et karbazoleddiksyrederivat med formel I er bedre når overføringen utføres i henhold til foreliggende fremgangsmåte enn ved fremgangsmåten ifølge US-patent 3.896.145. Således overføres α -metyl-3-oksocykloheksanmalonsyredietylester til 6-klor- α -metylkarbazol-2-eddiksyre i et utbytte på 24,3 % ved fremgangsmåten i eksemplene 2-4 i foreliggende oppfinnelse, og med 19,7 % ved fremgangsmåten ifølge eksemplene 2-6 i US-patent 3.896.145.

En ytteligere og enda viktigere fordel ved den foreliggende fremgangsmåte i sammenligning med US-patent 3.896.145 er at førstnevnte bare består av tre trinn, nemlig en Fischer-indolsyntese (trinn a), en aromatisering (trinn b) og hydrolyse av et malonat, hvilket gir et eddiksyrederivat (trinn c). Fremgangsmåten ved fremstilling av α -metylkarbazol-2-eddiksyrederivater ut fra α -metyl-3-oksocykloheksanmalonsyre-di-lavere-alkylestere som beskrevet i eksemplene 2-6 i US-patent 3.896.145 består av 2 ytterligere trinn, nemlig forestringen av et α -metyl-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol-2-eddiksyrederivat (eksempel 4) og esterspaltningen av en α -metylkarbazol-2-eddiksyre-lavere-alkylester (eksempel 6).

I trinn a) i foreliggende fremgangsmåte overføres α -metyl-3-okso-cykloheksanmalonsyredialkylestrene med formel II lett til α -metyltetrahydrokarbazolmalonsyredialkylestere med formel IV i en Fischer-indolsyntese. Dette må anses som fullstendig uventet, da man i lys av malonaters ustabilitet i surt medium måtte ha ventet at i det syremedium hvori indolsyntesen utføres, ville en malonsyrediester med formel II enten hydrolyseres til malonsyremonoester eller sogar til det fri malonsyrederivat, eller dekarboksyleres og samtidig hydrolyseres til α -metyl-3-oksocykloheksan-eddiksyren.

I forbindelse med den ovenfor nevnte ustabilitet hos malonsyrediester i sure medier må det bemerkes at utgangsmaterialet i fremgangsmåten i eksempel 2 i US-patent 3.896.145

dvs. α -metyl-3-okso-cykloheksanmalonsyredietyler kan ikke selektivt dekarboksyleres til α -metyl-3-oksocykloheksaneddiksyreetyler, men esterspaltet samtidig til α -metyl-3-oksocykloheksaneddiksyre. På den annen side er det

5 en fordel at i trinn c) i foreliggende fremgangsmåte kan karbazolylmalonsyredialkylestrene med formel V direkte overføres i de ønskede karbazolyleddiksyrederivater med formel I.

En videre fordel ved foreliggende fremgangsmåte sammenlignet

10 med US-patent 3.896.145 er at produktene fra indolsyntesen (trinn a) er de ovenfor nevnte diestere med formel IV, som lett kan aromatiseres til de tilsvarende karbazolylmalona-

15 ter med formel V. En av grunnene for dette er den høye oppløselighet til diestrene med formel IV i de organiske, spesielt hydrokarbonløsningsmidlene, hvori aromatiseringen utføres. I motsetning til dette er produktet fra indolsyntesen i fremgangsmåten i eksempel 3 i US-patent 3.896.145 en

20 syre, nemlig 6-klor- α -metyl-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol-2-eddiksyre, som er praktisk talt uoppløselig i de ovenfor nevnte løsningsmidler.

Når innholdet av US-patent 3.896.145 leses bokstavelig, kan en α -metylkarbazol-2-eddiksyre med formel I fremstilles ved

25 å aromatisere den tilsvarende α -metyl-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol-2-eddiksyre (side 8, linjene 35-50 i US-patentet). Imidlertid er dette praktisk talt umulig som ovenfor angitt på grunn av den dårlige oppløseligheten til disse mellomprodukter i de løsningsmidler som anvendes under aromatiseringen. I stedet må man forut for aromatiseringen forestere

30 tetrahydrokarbazoleddiksyren til et bedre oppløselig lavere-alkylacetat, og spalte esteren av den lavere-alkylester av karbazoleddiksyre til den ønskede syre etter aromatiseringen.

35 Enda en ulempe ved fremgangsmåten i US-patent 3.896.145 ligger i aromatiseringstrinnet: α -metyl-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol med formel IV i US-patentet inneholder et ternært karbonatom i sidekjeden og det hydrogeneres følgelig i det minste delvis til det tilsvarende α -metylen og ikke til det

152254

6

ønskede α -metylkarbazol. I motsetning til dette umuliggjøres i foreliggende fremgangsmåte en slik eksosyklisk dehydrogenering ved nærværet av et kvartenært karbonatom i sidedekjeden til tetrahydrokarbazol-mellomproduktene med formel IV.

5

10

15

20

25

30

35

EKSEMPEL 1

En løsning av 2,5 g natrium i 325 ml etanol tilsettes i løpet av 5 minutter 200 g dietylmetylmalonat. Etter røring i 1 timer tilsettes en løsning av 100 g 2-cykloheksan-1-on i 130 ml etanol over et tidsrom på 1 time. Røring fortsettes natten over ved romtemperatur hvorefter 20 ml eddiksyre tilsettes og blandingen inndampes ved redusert trykk. Resten oppløses i 1,3 l eter og vaskes med tre 230 ml porsjoner vann. Eterløsningen filtreres og tørkes. Eteren fjernes under redusert trykk og den resterende olje destilleres. α -metyl-3-oksocykloheksanmalonsyre dietylester destillerer ved 129-130^o/0,2 mm, 211,5 g 75,4 % av teoretisk utbytte.

EKSEMPEL 2

En suspensjon av 100 g α -metyl-3-oksocykloheksanmalonsyre dietylester og 66,3 g p-klor-fenylhydrazin hydroklorid i 300 ml etanol røres under nitrogen atmosfære ved romtemperatur i 1,5 timer, og rett tilbakeløpkokes så i 1,5 timer. Reaksjonsblandingens avkjøles i et isbad og filtreres. Resten vaskes med moderluten, presskaken suges tørr, vaskes med tre 50 ml porsjoner etanol, så med 50 ml 1:1 heksan-etanol og tørkes ved 40-50^o ved redusert trykk. Det resulterende faste stoffet røres 15 minutter under nitrogenatmosfære med 500 ml kaldt vann, filtreres, vaskes med tre 100 ml porsjoner kaldt vann og tørkes ved 40^o ved redusert trykk, hvilket gir 78,8 g dietyl-(6-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metyl malonat, smeltepunkt 129-130^o, 56,5% av teoretisk utbytte.

EKSEMPEL 3

En blanding av 161,2 g dietyl-(6-klor-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbazolyl)-metyl malonat, 251,0 g kloranil og 1,65 l xylen tilbakeløpkokes 6 timer under nitrogenatmosfære og får avkjøles natten over. Supernatantvæsken dekanteres og filtreres, resten rives med tre 650 ml porsjoner varm benzen og supernatantene dekanteres og filtreres. 2 l eter settes til de kombinerte filtrater og blandingen ekstraheres med fire 650 ml porsjoner 2N natriumhydroksyd. Den organiske fasen vaskes med vann inntil vaskevannene er nøytrale, tørkes, inndampes ved redusert trykk og resten tørkes. Det resulterende 156,3 faste stoff

opløses i 300 ml kokende karbon tetraklorid, behandles med 3,0 g aktivt kull, filtreres, fortynnes med 600 ml heksan, oppvarmes til kokepunktet, podes umiddelbart etter oppvarmingens opphør med krystaller av dietyl-(6-klor-2-karbazolyl)-metyl malonat og får kjøle natten over under røring i nitrogenatmosfæren og kjøles deretter i et isbad. Det krystallinske materiale filtreres og vaskes med tre 100 ml porsjoner 2:1 heksan-karbondettraklorid. Det faste stoff tørket ved redusert trykk gir 119,4 g dietyl-(6-klor-2-karbazolyl)-metyl malonat, smeltepunkt 134-135°C, 75,2% av teoretisk utbytte.

EKSEMPEL 4

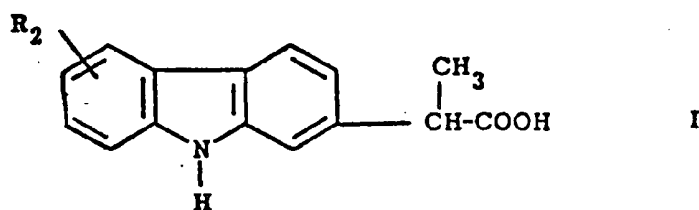
En blanding av 247 g dietyl-(6-klor-2-karbazolyl)-metyl malonat, 1,9 l iseddik og 1,9 l 6M saltsyre røres under nitrogenatmosfæren og tilbakeløpkokes natten over og den resulterende løsning får avkjøles til romtemperatur. Det faste stoff som dannes filtreres, vaskes med tre 200 ml porsjoner i 1:1 eddiksyre-vann og fire 300 ml porsjoner vann og tørkes. Den rå 6-klor- α -metylkarbazol-2-eddiksyre (omtrent 192 g) oppløses i 1,2 l kald 1N kaliumhydroksyd og løsningen ekstraheres med fire 300 ml porsjoner eter, og surgjøres så under kjøling i et isbad under nitrogen ved tilsetning av 100 ml konsentrert saltsyre. Røring fortsettes 15 minutter, det utfelte faste stoff filtreres, vaskes med tre 100 ml vann og tørkes hvilket gir 167,7 g. Endelig rensning oppnås ved krysallisering fra 4,7 l kokende 1,2-dikloretan med 8,0 g aktivt kull. Løsningen får kjøle natten over. Krystallene filtreres, vaskes med to 200 ml porsjoner kaldt dikloretan og tørkes. Utbyttet av 6-klor- α -metylkarbazol-2-eddiksyre er 103,8 g, smeltepunkt 198,5-201°C, 57,3% av teoretisk utbytte.

P a t e n t k r a v

5

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med formel

10



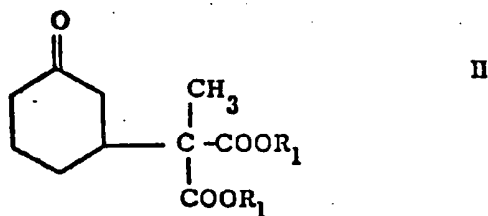
15

hvor R_2 er hydrogen, halogen, trifluormetyl, hydroksey, karakterisert ved at man

20

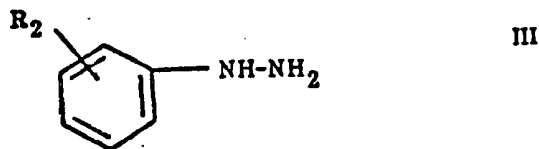
a) omsetter en α -metyl-3-oksocykloheksan-malonsyre di-lavere alkylester med formel

25



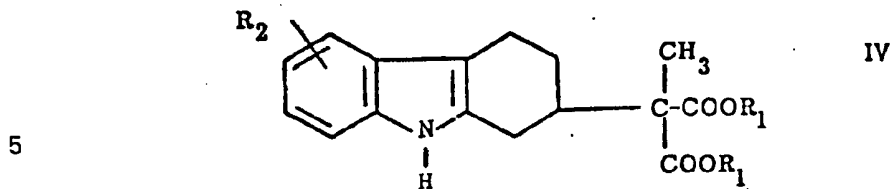
hvor R_1 er lavere alkyl, med et fenyldiazin med formelen

30



35

hvor R_2 er som forut beskrevet, hvilket gir en forbindelse med formelen

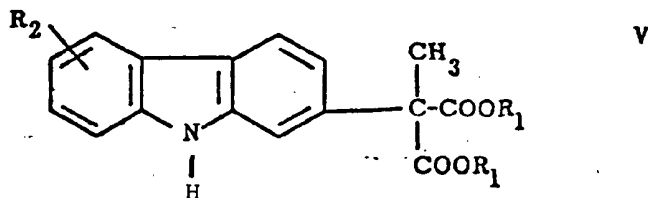


10 hvor R_1 og R_2 er som forut beskrevet.

10

b) behandler forbindelsen med formel IV med et oksydationsmiddel hvilket gir en forbindelse med formel

15



20

hvor R_1 og R_2 er som forut beskrevet, og

c) hydrolyserer forbindelsen med formel V.

25

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at p-klorfenylhydrazin anvendes som utgangsmateriale med formel III.

30

35