

ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 05.03.96
(32) 06.03.95
(31) 95/19507751
(33) DE
(40) 11.09.96

(21) 665-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 209/86

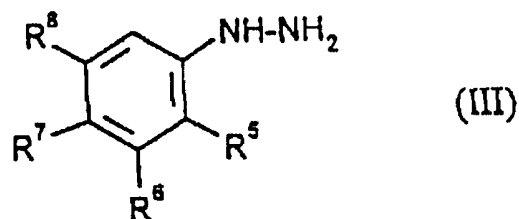
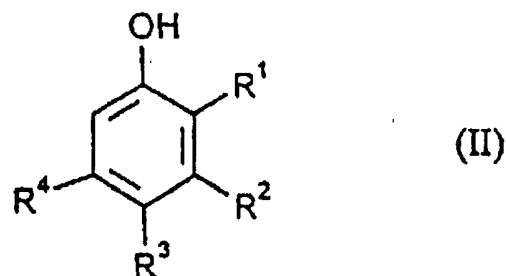
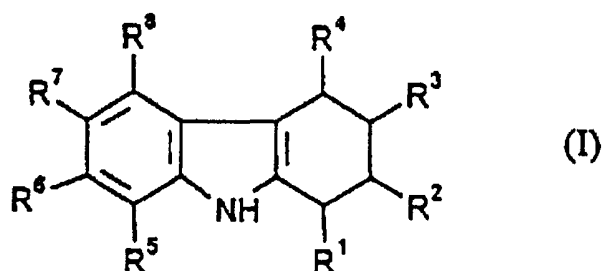
C 07 C 251/84

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Landscheidt Heinz Dr., Duisburg, DE;
Klausener Alexander Dr., Köln, DE;
Zirngiebl Eberhard Dr., Köln, DE;
Jentsch Jörg Dietrich Dr., Mülheim a.d. Ruhr, DE;

(54) Způsob výroby substituovaných
1,2,3,4-tetrahydrokarbazolů

(57) Řešení se týká způsobu výroby substituovaných 1, 2, 3, 4-tetrahydrokarbazolů obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty specifické významy, jehož podstata spočívá v tom, že se substituovaný fenol obecného vzorce II katalyticky hydrogenuje za přítomnosti popřípadě na nosiči naneseného katalysátoru ze skupiny kovů skupiny VIII B periodického systému prvků, jakož i popřípadě za přítomnosti jedné nebo několika přídatných látek ze skupiny alkalicky reagujících solí alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo amonia v jednom nebo několika etherech jako rozpouštědlech, hydrogenační roztok, získaný po oddělení katalyzátoru, se nechá reagovat s fenyhydrazinem obecného vzorce III, popřípadě za přídavku vody a přítom jako meziprodukt získaný substituovaný fenyldrazon se podrobí, výhodně po meziizolaci, intramolekulární cyklizaci za kyselých podmínek.



PRIL.	PRŮMYSLOVÉ VLASTNÍ LIST	05. III 96	016694	63
-------	----------------------------	------------	--------	----

Způsob výroby substituovaných 1,2,3,4-tetrahydrokarbazolů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných 1,2,3,4-tetrahydrokarbazolů heterogenně katalysovanou selektivní hydrogenací v jádře substituovaných fenolů a následující reakcí takto substituovaných cyklohexanonů s popřípadě substituovanými fenylhydraziny.

Dosavadní stav techniky

Substituované 1,2,3,4-tetrahydrokarbazoly mají význam jako meziprodukty pro výrobu farmaceutických účinných látek. V US 4 988 820 a DE 3 631 824 je popsáno použití takovýchto sloučenin jako léčiv.

Substituované 1,2,3,4-tetrahydrokarbazoly se dají všeobecně vyrobit reakcí substituovaných cyklohexanonů s fenylhydrazinem a následující cyklisací intermediárně získaného substituovaného fenylhydrazonu za přítomnosti kyseliny. Při tomto způsobu se jedná o speciální formu provedení indolové syntesy podle Fischera. V US 3 959 309 je například popsána reakce 4-acetamido-cyklohexanonu a fenylhydrazinu na 3-acetamido-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol.

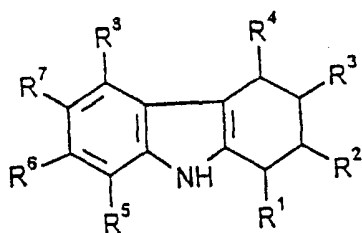
Problematické je, že potřebné substituované cyklohexanony nejsou jednoduchým způsobem dostupné, ale musí se získávat nákladnými oxidačními způsoby. Aby nemuselo při následujících reakcích docházet ke snížení výtěžků a aby se

vyloučilo možné znečištění farmaceuticky účinných cílových sloučenin oxidačními prostředky, používanými při výrobě uvedených substituovaných cyklohexanonů, obvykle sloučeninami těžkých kovů, musí se takto získané cyklohexanony podrobit nákladným čistícím procedurám, čímž se syntesa požadovaných substituovaných 1,2,3,4-tetrahydrokarbazolů podstatně prodraží.

Úkolem předloženého vynálezu tedy je vypracování jednoduchého způsobu výroby substituovaných 1,2,3,4-tetrahydrokarbazolů za použití lehce dostupných a pokud možno technicky přijatelných surovin.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu tedy je způsob výroby substituovaných 1,2,3,4-tetrahydrokarbazolů obecného vzorce I ,



(I),

ve kterém

R¹, R², R³ a R⁴ značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkoxy skupinu se 3

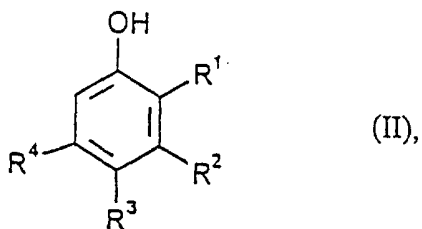
až 8 uhlíkovými atomy, alkylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkyly, acylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, karboxyskupinu, skupinu -COO-alkylovou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly nebo skupinu -CH₂-Q , přičemž

Q značí hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo acylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

přičemž alespoň jeden ze substituentů R¹ až R⁴ je různý od vodíku a

R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

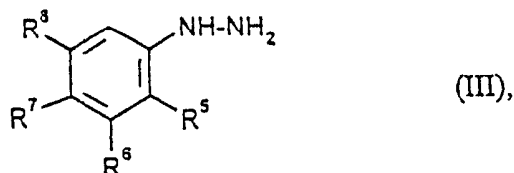
jehož podstata spočívá v tom, že se substituovaný fenol obecného vzorce II



ve kterém mají R¹, R², R³ a R⁴ výše uvedený význam,

katalyticky hydrogenuje za přítomnosti popřípadě na nosiči naneseného katalysátoru ze skupiny kovů skupiny VIII B periodického systému prvků (Mendělejev), jakož i popřípadě za

přítomnosti jedné nebo několika přídavných látek ze skupiny alkalicky reagujících solí alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo amonia v jednom nebo několika etherech jako rozpouštědlech, hydrogenační roztok, získaný po oddělení katalysátoru, se nechá reagovat s fenyldrazinem obecného vzorce III



ve kterém mají R^5 , R^6 , R^7 a R^8 výše uvedený význam,

popřípadě za přídavku vody a při tom jako meziproduct získaný substituovaný fenyldrazon se podrobí, výhodně po meziisolaci, intramolekulární cyklisaci za kyselých podmínek.

Jako halogen je možno uvést například fluor, chlor, brom, výhodně chlor.

Alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, sek.-butylová skupina nebo terc.-butylová skupina, výhodně methylová nebo ethylová skupina, obzvláště výhodně methylová skupina.

Alkoxyskupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy je například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxy-skupina, butoxyskupina, isobutoxyskupina, sek.-butoxyskupina,

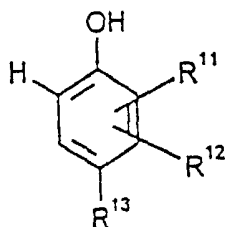
na nebo terc.-butoxyskupina, výhodně methoxyskupina nebo ethoxyskupina, obzvláště výhodně methoxyskupina.

Cykloalkylová skupina se 3 až 8 uhlíkovými atomy je například cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina, cyklooktylová skupina, mono-, di-, tri- nebo tetramethylsubstituovaná cykloalkylová skupina uvedeného typu s celkem až 8 uhlíkovými atomy nebo odpovídajícím způsobem ethylsubstituovaná cykloalkylová skupina, výhodně cyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina nebo jejich methylsubstituované nebo ethylsubstituované deriváty.

Cykloalkoxyskupiny se 3 až 8 uhlíkovými atomy se odvozují od uvedených cykloalkylových skupin analogicky jako alkoxyskupiny od alkylových skupin.

Acylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy je například formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina, n-butyrylová skupina nebo isobutyrylová skupina, výhodně acetylová skupina.

Výhodně se používá fenol obecného vzorce IV



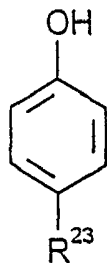
(IV)

ve kterém

R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxy- skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom chloru nebo hydroxyskupinu a

R^{13} značí hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxy- skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v každém alkylu, acylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo -COO-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu.

Obzvláště výhodně se použije fenol obecného vzorce V

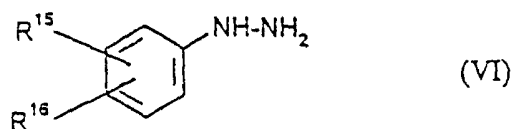


(V)

ve kterém

R^{23} značí hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu nebo acet- amidoskupinu.

Při další výhodné formě provedení se použije fenyl- hydrazin obecného vzorce VI



ve kterém

R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, methylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom chloru.

Obzvláště výhodně se používá nesubstituovaný fenylhydrazin.

Pro provádění způsobu podle předloženého vynálezu se substituovaný fenol obecného vzorce II rozpustí, popřípadě suspenduje v rozpouštědle ze skupiny etherů, výhodně v diethylenglykoldimethyletheru, ethylenglykoldimethyletheru, dioxanu nebo tetrahydrofuranu, ve hmotnostním poměru 2 : 1 až 1 : 10 (fenol/rozpouštědlo), popřípadě při zvýšené teplotě a smísí se s katalysátorem ze skupiny kovů skupiny VIII B periodického systému prvků (Mendělejev), popřípadě naneseném na pevném nosiči, jako je aktivní uhlí, oxid hlinitý, oxid křemičitý a podobně, ve hmotnostním poměru 10000 : 1 až 10 : 1 (fenol/katalysátor), jakož i popřípadě s alkalicky reagující solí alkalického kovu, kovu alkalické zeminy nebo amonia ve hmotnostním poměru 20000 : 1 až 1 až 20 : 1 (fenol/přídavná látka).

Kovy skupiny VIII B periodického systému prvků jsou například palladium, ruthenium, rhodium, platina a nikl, výhodně palladium. Výhodně se používá palladium na nosiči, obzvláště výhodně na aktivním uhlí.

Jako přísady použitelné alkalicky reagující soli je možno například uvést hydroxidy, hydridy, uhličitany, hydrogenuhličitany, siřičitany, sirníky, fosforečnany, hydrogenfosforečnany, boranáty, boráty a karboxyláty s 1 až 6 uhlíkovými atomy lithia, sodíku, draslíku, rubidia, cesia, hořčíku, vápníku, stroncia, barya amonia a nebo substituovaného amonia, výhodně uhličitany, hydrogenuhličitany, boráty, mravenčany a acetáty sodíku, draslíku, vápníku a hořčíku, například uhličitan sodný a borax.

Heterogenně katalysovaná hydrogenace podle předloženého vynálezu se provádí za míchání při teplotě v rozmezí 20 °C až 250 °C , výhodně 60 °C až 230 °C , obzvláště výhodně 100 až 210 °C a za tlaku vodíku 0,1 až 20,0 MPa, výhodně 0,2 až 15,0 MPa , obzvláště výhodně 0,3 až 10,0 MPa. Při hydrogenaci se pro dosažení optimální selektivity požímané množství vodíku účelně zaznamenává, aby se při dosažení předem spočteného množství 1,5 až 2,5 mol vodíku pro mol fenolu mohla hydrogenace ukončit. Tohoto se může dosáhnout snížením otáček míchadla, snížením teploty a/nebo přerušením dodávky vodíku.

Po ukončení hydrogenace podle předloženého vynálezu se katalysátor oddělí pomocí vhodných technik, například filtrací.

V dalším průběhu způsobu podle předloženého vynálezu se reakční směs po případném přidavku 50 až 2000 ml , výhodně 100 až 1000 ml vody pro mol použitého fenolu, smísí s 0,5 až 1,5 mol popřípadě substituovaného fenyldiazinu obecného vzorce III pro mol použitého fenolu a při tom se tvořící a prakticky úplně vypadající substituovaný fenyldiazin

hydrazon se po reakční době asi 1 až 48 hodin odfiltruje.

Zahřátím uvedeného intermediárně vypadávajícího substituo­vaného feny­lhydrazonu za přítomnosti kyseliny, výhodně za přítomnosti opřípadě vodou zředěné kyseliny, se získá požadovaný substituo­vaný 1,2,3,4-tetrahydrokarbazol obecného vzorce I , který se po ochlazení reakční směsi vysráží a může se izolovat v čisté formě, například filtrací.

U kyselin, používaných při provádění způsobu podle předloženého vynálezu, se jedná o minerální kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, nebo o alkankarboxylové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atomy, výhodně o alkankarboxylové kyseliny s 1 až 3 uhlíkovými atomy, obzvláště výhodně o kyselinu octovou. Množství kyseliny činí 0,5 až 20 mol, výhodně 1 až 10 mol na jeden mol použitého fenolu. Zředovací voda činí 1 až 100 mol na ekvivalent kyseliny.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Směs 150 g hydrochinonu a 150 g diethylenglykoldi-methyletheru se hydrogenuje za přítomnosti 3 g Pd (5%) na aktivním uhlí a za přídavku 0,5 g boraxu při teplotě 160 °C a za tlaku 1,0 MPa . Po přijmutí 90 l vodíku se hydrogenace ukončí, katalysátor se odfiltruje a roztok se po přídavku 500 ml vody za míchání smísí se 120 g feny­lhydrazinu. Směs se nechá reagovat po dobu 24 hodin při teplotě místnosti, vytvořený hydrazon se odfiltruje a promyje se vodou. Takto získaný hydrazon se bez dalšího čištění zahřívá.

vá se 300 ml 40% vodnou kyselinou octovou po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se nechá stát dalších 30 minut při teplotě 10 °C a vysrážený produkt se odsaje. Získá se takto 160 g 3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (teplota tání 140 °C).

P ř í k l a d 2

Směs 150 g 4-methoxyfenolu a 150 g diethylenglykoldimethyletheru se hydrogenuje za přítomnosti 3 g Pd (5%) na aktivním uhlí a za přídavku 0,5 g boraxu při teplotě 160 °C a za tlaku 1,0 MPa . Po přijmutí 90 l vodíku se hydrogenace ukončí, katalysátor se odfiltruje a roztok se po přídavku 500 ml vody za míchání smísí se 110 g fenyldiazozinu. Směs se nechá reagovat po dobu 24 hodin při teplotě místnosti, vytvořený hydrazon se odfiltruje a promyje se vodou. Takto získaný hydrazon se bez dalšího čištění zahřívá se 300 ml 40% vodnou kyselinou octovou po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se nechá stát dalších 30 minut při teplotě 10 °C a vysrážený produkt se odsaje. Získá se takto 160 g 3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (teplota tání 105 °C).

P ř í k l a d 3

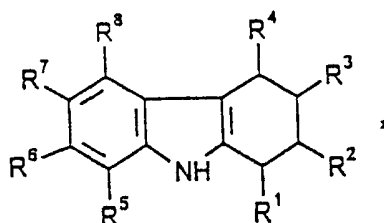
Směs 150 g 4-acetamidofenolu a 150 g diethylenglykoldimethyletheru se hydrogenuje za přítomnosti 3 g Pd (5%) na aktivním uhlí a za přídavku 0,5 g boraxu při teplotě 160 °C a za tlaku 1,0 MPa . Po přijmutí 90 l vodíku se hydrogenace ukončí, katalysátor se odfiltruje a roztok se po přídavku 500 ml vody za míchání smísí se 120 g

fenylhydrazinu. Směs se nechá reagovat po dobu 24 hodin při teplotě místnosti, vytvořený hydrazon se odfiltruje a promyje se vodou. Takto získaný hydrazon se bez dalšího čištění zahřívá se 300 ml 40% vodnou kyselinou octovou po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se nechá stát dalších 30 minut při teplotě 10 °C a vysrážený produkt se odsaje. Získá se takto 150 g 3-acetamido-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu (teplota tání 170 °C).

PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ
PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ
PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ
PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ	PRŮM. VLASTNICTVÍ

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby substituovaných 1,2,3,4-tetrahydrokarb-
azolů obecného vzorce I ,



ve kterém

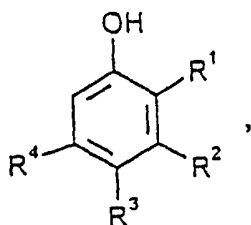
R^1 , R^2 , R^3 a R^4 značí nezávisle na sobě vodíkový atom,
alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými
atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými
atomy, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu
s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkoxyskupinu se 3
až 8 uhlíkovými atomy, alkylaminoskupinu s 1 až 4
uhlíkovými atomy, dialkylaminoskupinu s 1 až 4
uhlíkovými atomy v každém alkyly, acylaminoskupinu s
1 až 4 uhlíkovými atomy, karboxyskupinu, skupinu
-COO-alkylovou s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly
nebo skupinu -CH₂-Q , přičemž

Q značí hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4
uhlíkovými atomy nebo acylaminoskupinu s 1 až 4
uhlíkovými atomy,

přičemž alespoň jeden ze substituentů R^1 až R^4 je
různý od vodíku a

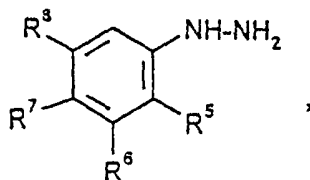
R^5 , R^6 , R^7 a R^8 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se substituovaný fenol obecného vzorce II



ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 a R^4 výše uvedený význam,

katalyticky hydrogenuje za přítomnosti popřípadě na nosiči naneseného katalysátoru ze skupiny kovů skupiny VIII B periodického systému prvků (Mendělejev), jakož i popřípadě za přítomnosti jedné nebo několika přídavných látek ze skupiny alkalicky reagujících solí alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo amonia v jednom nebo několika etherech jako rozpouštědlech, hydrogenační roztok, získaný po oddělení katalysátoru, se nechá reagovat s fenyldrazinem obecného vzorce III



ve kterém mají R^5 , R^6 , R^7 a R^8 výše uvedený význam,

popřípadě za přídavku vody a při tom jako meziprodukt získaný substituovaný fenylyhydrazon se podrobí, výhodně po meziisolaci, intramolekulární cyklisaci za kyselých podmínek.

2. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se hydrogenace provádí v diethylenglykoldimethyletheru, ethylenglykoldimethyletheru, 1,4-dioxanu, tetrahydrofuranu nebo v jejich směsi.

3. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako substituovaný fenol použije hydrochinon, 4-methoxyfenol neb p-acytylamino-
fenol.

4. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se hydrogenace provádí při teplotě v rozmezí 20°C až 250°C , výhodně 60°C až 230°C , obzvláště výhodně 100°C až 210°C .

5. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se hydrogenace provádí za tlaku v rozmezí 0,1 až 20,0 MPa , výhodně 0,2 až 15,0 MPa , obzvláště výhodně 0,3 až 10,0 MPa .

6. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako katalysátor použije palladium na naosiči, výhodně na uhlí.

7. Způsob podle nároku 1 ,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako přídavná látka použije pro hydrogenaci uhličitan sodný nebo borax.

8. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije nesubstituovaný fenylhydrazin.

9. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při provádění cyklisace použije jako kyselina vodná alkankarboxylová kyselina s 1 až 3 uhlíkovými atomy, výhodně kyselina octová, ve směsi s vodou .

F. S. K.