

19



Octrooiraad
Nederland

11 192985

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8502518

51 Int.Cl.⁶
C07D209/42, C07B35/02, C07D209/08

22 Ingediend: 14.09.85

30 Voorrang:
04.07.85 KR 0000854791

43 Ter inzage gelegd:
02.02.87 I.E. 87/03

44 Openbaargemaakt:
02.03.98 I.E. 98/03

47 Dagtekening:
03.07.98

45 Uitgegeven:
01.09.98 I.E. 98/09

73 Octrooihouder(s):
Korea Research Institute of Chemical
Technology te Changdong, Republiek van
Korea (KR).

74 Gemachtigde:
Ir. J.J.H. Van kan c.s. te 5600 AP Eindhoven.

54 Werkwijze voor de bereiding van indolinederivaten.

Werkwijze voor de bereiding van indolinederivaten

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van indolinederivaten met algemene formule 1, vermeld op het formuleblad, waarbij R_1 een waterstofatoom, een lagere alkylgroep of lagere alkoxygroep, R_2 een waterstofatoom of een acetylgroep, R_3 een lagere alkoxygroep, een aminogroep of een N-methylaminogroep en R_4 een waterstofatoom of een lagere alkylgroep voorstelt, door een indoolderivaat te hydrogeneren met een metaal in een oplosmiddel.

Een werkwijze van dit type is bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 4.485.241. Hierbij worden indolineverbindingen overeenkomend met algemene formule 1 bereid uit indoolverbindingen overeenkomend met algemene formule 2, waarbij de betekenis van R_1 – R_4 beperkter is volgens het Amerikaanse octrooischrift dan volgens de onderhavige uitvinding, door de indoolverbindingen te hydrogeneren met behulp van lithium, natrium of kalium opgelost in vloeibare ammoniak. De indoolverbinding wordt opgelost in een inert oplosmiddel, bij voorkeur gekozen uit tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethaan, dioxaan en een ether met 4–10 koolstofatomen. Deze bekende werkwijze is op grote schaal moeilijk toepasbaar. Daarom is een verbeterde werkwijze ontwikkeld volgens de uitvinding, die op grote schaal makkelijker kan worden uitgevoerd omdat minder reactieve reagentia worden gebruikt dan lithium, natrium of kalium opgelost in vloeibare ammoniak. Bovendien worden de indolinederivaten in een hogere opbrengst verkregen.

De werkwijze volgens de onderhavige uitvinding wordt hierdoor gekenmerkt dat een indoolderivaat met formule 2, waarbij R_1 , R_2 , R_3 en R_4 dezelfde betekenis hebben als boven is aangegeven, wordt gehydrogeneerd met magnesium in een alcoholhoudend oplosmiddel tot een indolinederivaat met formule 1.

Als oplosmiddel wordt bij voorkeur methanol, ethanol of propanol gebruikt en de hydrogenering wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een temperatuur van 0–60°C, waarbij dan magnesium aanwezig is in een hoeveelheid van 0,5–5 equivalenten ten opzichte van het indoolderivaat.

Indoline-2-carbonzuren esters of amiden worden toegepast als uitgangsstof voor de bereiding van verschillende angiotensine omzettende remmende stoffen voor enzym (ACE) zoals beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 4.303.583, 4.350.633 en 4.374.847 en zoals beschreven in de Japanse octrooipublicatie 8.281.460 en het Duitse Offenlegungsschrift 2.937.779.

Het is reeds lange tijd bekend dat magnesium in een alcoholhoudend oplosmiddel zoals methanol, ethanol en isopropylalcohol kan worden gebruikt voor de hydrogenering van koolstof-hetero-atoomdubbele bindingen en N-oxiden, zoals vermeld door Joshua et al. Synthesis, 1974, 873. Meer recent is door G.A. Olah et al. in Angewandte Chemie International, Engelse uitgave, 92 (1981) en de daarin vermelde literatuur, vermeld dat α , β -onverzadigd nitril, amide en aryl-gesubstitueerd etheen worden gehydrogeneerd met het hierboven vermelde reactiesysteem. Profitt en Ong vermelden in The Journal of Organic Chemistry, 44, 3972 (1979) dat 2-fenylindool niet kan worden gehydrogeneerd tot 2-fenylindoline met magnesium in methanol. Tot nu toe is niet bekend dat magnesium in een alcoholhoudend oplosmiddel de dubbele binding die deel uitmaakt van het aromatische systeem, kan hydrogenen. Volgens de onderhavige uitvinding worden enkele geschikte 1,2-gesubstitueerde indoolverbindingen doeltreffend tot de corresponderende indolinederivaten gehydrogeneerd.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van het volgende reactieschema, waarmee de hydrogenering wordt aangegeven:



waarbij R_1 , R_2 , R_3 en R_4 dezelfde betekenis hebben als boven is aangegeven en R een lagere alkylgroep is. Voorbeelden van de alcoholen weergegeven door ROH zijn methanol, ethanol, n-propanol en isopropylalcohol. Methanol is de meest bij voorkeur toegepaste alcohol.

Bij de onderhavige hydrogenering worden bij voorkeur 0,5–5 equivalenten magnesium betrokken op het indoolderivaat, toegepast. De meeste indoolderivaten kunnen volledig worden gehydrogeneerd door gebruikmaking van 1–2 equivalenten magnesium. In het algemeen heeft de hydrogenering exotherm plaats na een bepaalde beginperiode. De exotherme hydrogenering kan makkelijk worden geregeld door de toevoegsnelheid van magnesium of door uitwendig koelen. De hydrogenering heeft geleidelijk plaats bij een temperatuur van 0 tot 60°C, waarbij een opbrengst hoger dan 90% wordt verkregen.

Een ander van belang zijnd aspect is dat de hydrogenering gelijktijdig plaatsheeft met een ester-uitwisselingsreactie.

Zodoende wordt ethylindool-2-carboxilaat in een methanolhoudend oplosmiddel gehydrogeneerd tot methylindoline-2-carboxilaat. Ethyl-1-acetylindool-2-carboxilaat wordt gehydrogeneerd tot methyl-2-indolinecarboxilaat. Daarbij wordt de labiele 1-acetylgroep tijdens de hydrogenering gedeacyleerd door

methanol. Anderzijds worden indool-2-carbonamidederivaten enkel gehydrogeneerd tot de corresponderende indoline-2-carbonamidederivaten, zonder een uitwisselingsreactie.

Bij de onderhavige werkwijze kan de hoeveelheid oplosmiddel worden gevarieerd in afhankelijkheid van de oplosbaarheid van de stoffen. Zodoende kan daarbij het indolinederivaat met een hoge opbrengst

5 worden bereid, onder milde, te regelen omstandigheden.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden.

Voorbeeld I

Methylindoline-2-carboxilaat uit methylindool-2-carboxilaat.

10 In een driehalskolf van 1000 ml met een ronde bodem, voorzien van een koeler in verbinding met een afvoerkraan, met mechanische roerder en een stikstoftoevoerbuis werden 17,5 g (0,1 mol) methylindool-2-carboxilaat en 500 ml droge methanol gedaan. Aan de oplossing werd langzaam 4,86 g (0,2 mol) magnesium toegevoegd. Gedurende een periode van 30 minuten had een milde exotherme reactie plaats waarbij waterstofgas werd afgegeven. Het roeren werd gedurende nogmaals 2 uren voortgezet bij 15°C totdat het

15 magnesium volledig was verdwenen.

Het reactiemengsel werd uitgegoten in 300 ml ijskoud 3N zoutzuur en sterk geroerd om een heldere oplossing te verkrijgen. De zure oplossing werd behandeld met 3N ammoniumhydroxide om de pH hiervan in te stellen op 8,5–9,0. Vervolgens werd de oplossing 4 keer geëxtraheerd met 300 ml methyleenchloride. De gecombineerde organische laag werd gewassen met 200 ml koud water en gedroogd over watervrij

20 magnesiumsulfaat. Het verwijderen van het oplosmiddel onder verlaagde druk gaf 17 g methylindoline-2-carboxilaat in de vorm van een olie, overeenkomend met een opbrengst van 96%. Het kookpunt was 85–86°C bij 4,0 Pa.

Uit de gaschromatografische analyse over SE-52 bleek dat de zuiverheid hoger was dan 98%.

De gegevens uit de NMR-analyse (CDC1₃) waren: 3,28 (2H, d, J=2Hz), 3,70 (3H, s), 4,31 (1H, t, J = 7,2

25 Hz), 4,70 (1H, brs), 6,55–7,07 (4H, m). MS⁺ (%): 177(15).

Voorbeeld II

Methylindoline-2-carboxilaat uit ethylindool-2-carboxilaat.

Aan een geroerde oplossing van 18,9 g (0,1 mol) ethylindool-2-carboxilaat in 500 ml droge methanol

30 werd langzaam 4,8 g (0,2 mol) magnesium toegevoerd onder stikstof onder toepassing van dezelfde apparatuur als vermeld in voorbeeld I. Na een inductieperiode van 30 minuten begon een milde exotherme reactie waarbij waterstofgas ontstond. Het roeren werd gedurende nogmaals 2 uren voortgezet om het magnesium volledig weg te laten reageren, waarbij de temperatuur van het mengsel werd gehouden op 10°C onder toepassing van een ijsbad. Het opwerken van het reactieproduct had plaats op dezelfde wijze

35 als aangegeven in voorbeeld I ter verkrijging van 17,3 methylindoline-2-carboxilaat in de vorm van een lichtbruine olie, hetgeen overeenkomt met een opbrengst van 98%.

Uit de gaschromatografische analyse bleek een zuiverheid die hoger was dan 99% en de gegevens uit de NMR-analyse en M⁺ (%) waren gelijk aan die in voorbeeld I.

40 *Voorbeeld III*

Methylindoline-2-carboxilaat uit ethyl-1-acetylindool-2-carboxilaat.

Aan een geroerde oplossing van 23,1 g (0,1 mol) ethyl-1-acetylindool-2-carboxilaat in 500 ml droge methanol, werd langzaam 4,86 g (0,2 mol) magnesium toegevoerd onder stikstof onder toepassing van dezelfde apparatuur als vermeld in voorbeeld I. Na roeren gedurende 1,5 uur bij omgevingstemperatuur

45 werd het reactieproduct op dezelfde wijze opgewerkt ter verkrijging van 16 g methylindoline-2-carboxilaat in de vorm van een lichtbruine olie, overeenkomend met een opbrengst van 90%. De gaschromatografische analyse toonde aan dat de zuiverheid hoger was dan 99%.

De gegevens uit de NMR-analyse en M⁺ (%) waren gelijk aan die in voorbeeld I.

50 *Voorbeeld IV*

Methyl-3-methylindoline-2-carboxilaat uit ethyl-3-methylindool-2-carboxilaat.

Aan een geroerde oplossing van 20,3 g (0,1 mol) ethyl-3-methylindool-2-carboxilaat in 500 ml droge methanol werd langzaam 7,3 g (0,3 mol) magnesium toegevoegd onder stikstof onder toepassing van dezelfde apparatuur als vermeld in voorbeeld I. Na een inductieperiode van 20 minuten werd bij omgevings-

55 temperatuur het reactiemengsel gedurende 2 uren geroerd onder handhaving van een temperatuur van 20°C. Daarna werd dezelfde opwerking gevolgd als aangegeven in voorbeeld I ter verkrijging van 18,9 g methyl-3-methylindoline-2-carboxilaat in de vorm van een olie, overeenkomend met een opbrengst van 98%.

De gaschromatografische analyse en het proton-NMR-spectrum wezen op een mengsel van cis- en trans-isomeren in een respectieve verhouding van 75 tot 25%.

De gegevens uit de NMR-analyse (CDCl_3) waren: 1,33, 1,43 (3H, elk s), 3,20–3,85 (2H, m, ABX), 3,55 (3H, s), 4,15 (1H, brs), 4,20 (1H, m, ABX), 6,35–7,00 (4H, m).

5

Voorbeeld V

Indoline-2-carbonamide uit indool-2-carbonamide.

10 Aan een geroerde oplossing van 16,0 g (0,1 mol) indool-2-carbonamide in 500 ml droge methanol werd langzaam 9,7 g (0,4 mol) magnesium onder stikstof toegevoerd onder toepassing van dezelfde apparatuur als vermeld in voorbeeld I. Het reactiemengsel werd gedurende 3 uren geroerd bij 15°C om het magnesiummetaal volledig weg te laten reageren en uitgegoten in 400 ml ijskoud 3N zoutzuur. De verkregen oplossing werd gedurende 1 uur geroerd bij 0°C om het neerslag te verkrijgen. De vaste stof werd gefiltreerd en gewassen met 100 ml koud water en gedroogd onder verlaagde druk ter verkrijging van 14,6 g indoline-2-carbonamide in de vorm van een bruine, vaste stof, overeenkomend met een opbrengst van 90%. Het
15 smeltpunt bedroeg 202–204°C.

De gegevens uit de NMR-analyse ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$) waren: 2,88–3,52 (2H, m, ABX), 4,22 (1H, m, ABX), 4,50 (1H, brs), 6,50–7,10 (4H, m), 7,25 (2H, brs). M^+ (%): 162 (11).

Voorbeeld VI

20 N-methylindoline-2-carbonamide uit N-methylindool-2-carbonamide.

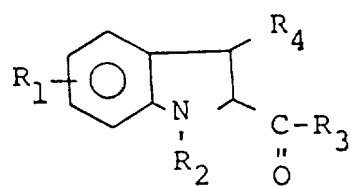
Aan een oplossing van 17,4 g (0,1 mol) N-methylindool-2-carbonamide in 500 ml droge methanol werd 24,3 g (1 mol) magnesium langzaam toegevoegd onder toepassing van dezelfde apparatuur als vermeld in voorbeeld I. Na roeren gedurende 3 uren bij 15°C werd het reactiemengsel uitgegoten in 1000 ml ijskoud 3 N zoutzuur. De oplossing werd behandeld met 3N ammoniumhydroxideoplossing totdat de pH was ingesteld
25 op 9. De oplossing werd 3 keer geëxtraheerd met 500 ml methyleenchloride. De organische laag werd gewassen met 500 ml ijswater en gedroogd over watervrij magnesiumsulfaat. Het verwijderen van het oplosmiddel onder verlaagde druk gaf 16,5 g N-methylindoline-2-carbonamide in de vorm van een witte, vaste stof, overeenkomend met een opbrengst van 94%. Het smeltpunt bedroeg 111–113°C.

De gegevens uit de NMR-analyse (CDCl_3) waren: 2,82 (3H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 2,87–3,75 (2H, m, ABX), 4,20
30 (1H, brq, $J = 5,5\text{Hz}$), 4,30 (1H, m, ABX), 6,67–7,12 (4H, m). M^+ (%): 176(8).

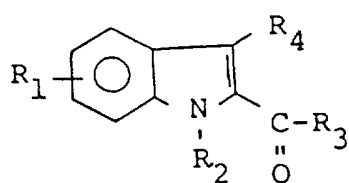
Conclusies

- 35 1. Werkwijze voor de bereiding van indolinederivaten met algemene formule 1, vermeld op het formuleblad, waarbij R_1 een waterstofatoom, een lagere alkylgroep of lagere alkoxigroep, R_2 een waterstofatoom of een acetylgroep, R_3 een lagere alkoxigroep, een aminogroep of een N-methylaminogroep en R_4 een waterstofatoom of een lagere alkylgroep voorstelt, door een indoolderivaat te hydrogeneren met een metaal in een oplosmiddel, met het kenmerk, dat een indoolderivaat met formule 2, waarbij R_1 , R_2 , R_3 en R_4 dezelfde
40 betekenis hebben als boven is aangegeven, wordt gehydrogeneerd met magnesium in een alcoholhoudend oplosmiddel tot een indolinederivaat met formule 1.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat als oplosmiddel methanol, ethanol of propanol wordt gebruikt.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de hydrogenering wordt uitgevoerd bij 0–60°C.
- 45 4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat 0,5–5 equivalenten magnesium, betrokken op het indoolderivaat, worden toegepast.

Hierbij 1 blad tekening

FORMULEBLAD

1.



2.