



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

253742

(11)

(52)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 04 02 86
(21) PV 787-86
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 02 85
(P 35 04 045.9) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 16 04 87

(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

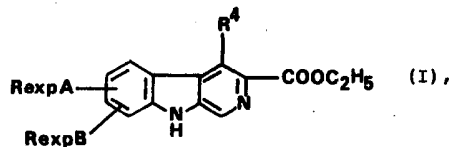
HAFFER GREGOR dr., BÖRNER HELMUT, HUTH ANDREAS dr.,
ZÁPADNÍ BERLÍN (západní Berlín)

(73) Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (západní Berlín)

(54) Způsob výroby β -karbolinů

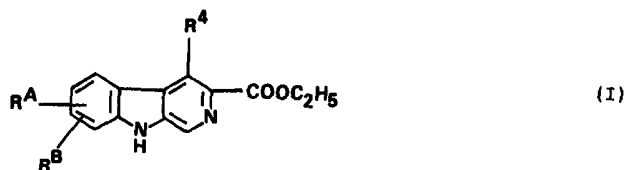
Beta-karboliny obecného vzorce I



ve kterém značí

R^4 vodík, C_{1-2} alkyl a CH_2-OCH_3 , R exp A
vodík, CH_3 , $CHR-OC_2H_5$, OCH_2Ph , 3-chlor-
benzyloxy, OC_{1-3} alkyl, přičemž R značí
 C_{1-2} alkyl a R exp A může být v poloze
5, 6 nebo 7, R exp B značí vodík a je-li
R exp A methoxy, může být R exp B také
methoxy, se vyrábí z příslušných tetra-
hydrokarbolinů dehydrogenací terc.butyl-
chlornanem a terciární basí v inertním
rozpouštědle při teplotách $-70^\circ C$ až
 $+5^\circ C$.

Vynález se týká způsobu výroby beta-karbolinů obecného vzorce I



dehydrogenací příslušných 1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolinů.

V obecném vzorci I značí

R^4 vodík, C_{1-2} alkyl a CH_2-OCH_3 ,

R^A vodík, CH_3 , $CHR-OC_2H_5$, OCH_2Ph , 3-chlorbenzyloxy, OC_{1-3} alkyl, přičemž R značí C_{1-2} alkyl a R^A může být v poloze 5, 6 nebo 7, R^B značí vodík a je-li R^A methoxy, může být R^B také methoxy.

Sloučeniny vyrobitelné způsobem podle vynálezu jsou buď samy biologicky účinné nebo jsou hodnotnými meziprodukty k výrobě biologicky účinných beta-karbolinů, jako například ethylesteru kyseliny 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-beta-karbolin-3-karboxylové (G. Neef et al., Heterocycles 1983 (20), 1 295), popřípadě 4-methoxy-5-benzyloxy-3-[5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazolyl)]-beta-karbolinu zmýdelněním na volné kyseliny 3-karboxylové, reakcí s thionyl-diimidazolem a propionamidoximem a kondenzací za tepla na oxadiazolylový kruhový systém v poloze 3 (EP 00 54 507).

Způsob výroby beta-karbolinů z 1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolinů jsou již dlouho o sobě známé (např. GB pat. sp. 975 835). Dehydrogenace se podle toho provádí při zvýšené teplotě v rozmezí 140 až 150 °C ve vhodném rozpouštědle jako v dimethylformamidu v přítomnosti selenu, síry nebo chloranilu.

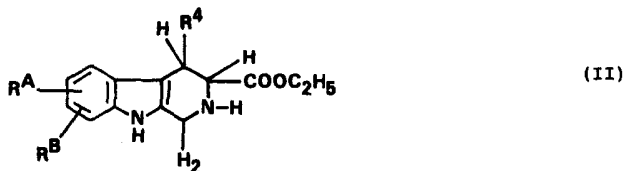
Úspěšně lze používat i směs síra/dimethylsulfoxid (Heterocycles, 1983 (20), 1 295).

Tyto metody však mají nevýhodu spočívající v tom, že relativně drastickým působením na výchozí materiál a následným oddělováním vedlejších produktů nejsou výtěžky dostatečné.

Úkolem předloženého vynálezu je tyto nevýhody překonat.

Úkol se podle vynálezu řeší tím, že se dehydrogenace provádí v inertním rozpouštědle terc.butylchlornanem v přítomnosti terciární base při reakční teplotě -70 °C až +5 °C.

Způsob výroby beta-karbolinů obecného vzorce I podle vynálezu spočívá tedy v tom, že se za reakční teploty -70 °C až +5 °C dehydrogenují tetrahydrokarboliny obecného vzorce II



kde R^4 , R^B a R^A mají dříve uvedený význam, v inertním rozpouštědle terc.butylchlornanem a terciární basí.

Jako inertní rozpouštědla je možno příkladně jmenovat aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xylen, chlorované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan a 1,2-dichlorethan a ethery jako diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, diisopropylether a terc.butylmethylether.

Terc.butylchlornan používaný podle vynálezu se přidává v množství 2,0 až 3,5, výhodně 3,0 molekvivalentů vztaženo na vsazený tetrahydro-beta-karbolin.

Jako terciární base je možno příkladně jmenovat triethylamin, tributylamin, ethyldiisopropylamin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]-non-5-en (DBN), 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]-undec-7-en (DBU) a dimethylaminopyridin (DMAP), přičemž se přenosně používá triethylamin.

Reakční teplota pro dehydrogenaci podle vynálezu leží pod teplotou místnosti, přičemž jako spodní hranice je -70°C . Výhodně se pracuje v rozmezí teplot -15 až -5°C .

Účelně se pracuje pod ochranným plynem, jako například pod atmosferou dusíku.

Průběh reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě a reakce je ukončena po 2 až 6 hodinách, v závislosti na výchozím materiálu a ostatních reaktantech.

Dehydrogenace podle vynálezu se účelně provádí tak, že se výchozí materiál rozpustí v rozpouštědle, tento roztok se ochladí, přidá se terciární base a k tomuto roztoku se pomalu přidá terc.butylchlornan popřípadě zředěný inertním rozpouštědlem a míchá se při teplotě místnosti až do ukončení reakce. Zpracování reakční směsi se provádí obvyklým způsobem filtrace, destilace, krystalisací a/nebo chromatografií.

Zásadně jsou reakce dusíkatých sloučenin s elektrofilními reagensy, jako terc.butylchlornanem, tak jako N-chlorace (J. S. Chalsty a S. S. Israelstam, Chem. a Ind. 1954, 1 452; H. E. Baumgarten a J. M. Petersen, Org. Syn. 1973, Coll. Vol. 5, 909 a J. Vit a S. J. Barer, Synth. Comm. 1976, 1), jako i C-chlorace při elektrofilní substituci indolových sloučenin v poloze 3 (R. J. Sundberg, The Chemistry of Indoles in Organic Chemistry 18, str. 10 Academic Press, N. Y. a London, 1970 a A. J. Gaskell, H. E. Radunz a E. Winterfeldt, Tetrahedron 1970 (26), 5 353), známé.

Bylo překvapivé, že reakce podle vynálezu sama při přebytku terc.butylchlornanu nevede k chloraci a aromatickém A-kruhu beta-karbolinové molekuly.

Způsob podle vynálezu má zejména tu výhodu, že se získávají vysoké výtěžky žádaného beta-karbolinu.

Dále má způsob podle vynálezu tu výhodu, že se musí používat pouze mírné reakční podmínky a izolace reakčního produktu je jednodušší a pro okolí příznivější než při známém způsobu (oddestilování vysokovroucího rozpouštědla, chromatografické oddělování vedlejších produktů, odstraňování polymerní síry, starosti s odpadními produkty jako dimethylsulfoxidem a dimethylsulfidem).

Dále uvedené příklady mají způsob podle vynálezu vysvětlit.

P ř í k l a d 1

Ve 45 ml methylenchloridu se rozpustí 10 mmol ethylesteru kyseliny 5-benzyloxy-4-methoxy-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolin-3-karboxylové. Roztok se ochladí na -15°C a přikape se 4,6 ml triethylaminu. Potom se během asi 10 minut přidá roztok 3,6 ml terc.butylchlornanu ve 45 ml methylenchloridu a 5 minut se míchá. Po přidání dalších 3,8 ml triethylaminu se zahřeje na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá 4 hodiny. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu (teplota lázně $+30^{\circ}\text{C}$) a při $+60^{\circ}\text{C}$ teploty lázně se zahustí k suchu. Zbytek se vyjme

methylenchloridem, filtruje přes silikagel, promyje se methylenchloridem, produkt se eluuje acetátem, eluát se zahustí a ochladí se ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje a promyje ledovým acetátem. Získá se 2,93 g ethylesteru kyseliny 5-benzyloxy-4-methoxymethyl-beta-karbolin-3-karboxylové (80,5 % teorie) o teplotě tání 143,1 °C a 190 °C.

Výroba výchozího materiálu:

K roztoku 37,6 g ethylesteru kyseliny 3-(4-benzyloxyindol-3-yl)-2-amino-5-oxa-hexanové (98,9 mmol) ve 250 ml acetátu se za intenzivního míchání dá 10,8 g monohydrátu kyseliny glyoxylové rozpuštěných ve 120 ml vody. Roztok se 15 ml 10% vodného roztoku uhličitanu draselného upraví na pH 4, míchá se 14 hodin při teplotě místnosti, světle žlutá krystalická sraženina se odfiltruje, promyje se malým množstvím acetátu a suší se. Oddělená organická fáze filtrátu se suší síranem sodným a zahustí se ve vakuu, přičemž se získá oranžově žlutý olej.

Výtěžek: 17,5 g krystalů o teplotě tání 120 až 140 °C a 19,0 g olejovitého produktu (84,7 % teorie).

10 g krystalické kyseliny 5-benzyloxy-3-ethoxykarbonyl-4-methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolin-1-karboxylové se 1 hodinu zahřívá k varu ve 200 ml xylenu a xylen se ve vakuu oddestiluje k suchu. Zbytek po krystalisaci z acetátu dává 8,83 g ethylesteru kyseliny 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolin-3-karboxylové o teplotě tání 170 až 171 °C (98,2 % teorie)

P ř í k l a d 2

Analogicky příkladu 1, přičemž se však místo s triethylaminem jako basí pracuje s 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-enem, se z 1 mmol ethylesteru kyseliny 4-ethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolin-3-karboxylové získá ethylester kyseliny 4-ethyl-6,7-dimethoxy-beta-karbolin-3-karboxylové o teplotě tání 229 až 231 °C se 68% výtěžkem.

Výroba výchozího materiálu:

Pod dusíkovou atmosférou se v 8 ml acetátu rozpustí 3 mmol ethylesteru kyseliny 2-amino-3-(5,6-dimethoxyindol-3-yl)pentanové a k tomuto roztoku se dají 4 ml vody a 357 mg monohydrátu kyseliny glyoxylové. Roztok se 0,55 ml 10% vodného roztoku uhličitanu draselného upraví na pH 4, 14 hodin se míchá při teplotě místnosti, ochladí se na 5 až 10 °C, filtruje se, zbytek se promyje ledovým acetátem, filtrát se zahustí ve vakuu a suší síranem sodným. Zbytek se překrystaluje z acetátu a suší se. Získá se 894 mg (79,2 % teorie) 3-monoethylesteru kyseliny 4-ethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolin-1,3-dikarboxylové o teplotě tání 143 až 147 °C, které se pod dusíkovou atmosférou zahřívají pod zpětným chladičem v 5 ml toluenu 2 hodiny. Potom se toluen oddestiluje, přičemž se zbytek nechá krystalovat z acetátu jak popsáno v příkladu 1.

P ř í k l a d 3

Analogicky příkladu 1, přičemž se však reakce místo při -15 °C provádí při +5 °C, se z 1 mmol ethylesteru kyseliny 6-benzyloxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolin-3-karboxylové (tání 152 až 155 °C), po překrystalisaci z acetátu získá 126 mg ethylesteru kyseliny 6-benzyloxy-4-methyl-beta-karbolin-3-karboxylové. Teplota tání 231 až 233 °C.

P ř í k l a d 4

Analogicky příkladu 1, avšak s dvojnásobným množstvím terc.butylchlornanu se z 1 mmol ethylesteru kyseliny 6-benzyloxy-4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolin-3-karboxylové (tání 166 až 168 °C) po překrystalování z acetátu získá 214 mg ethylesteru kyseliny 6-benzyloxy-4-ethyl-beta-karbolin-3-karboxylové o teplotě tání 176 až 177 °C.

P ř í k l a d 5

Analogicky příkladu 1 se z 1 mmol ethylesteru kyseliny 5-(3-chlorbenzyloxy)-4-methoxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-karbolin-3-karboxylové po překrystalování z acetátu získá 215 mg ethylesteru kyseliny 5-(3-chlorbenzyloxy)-4-methoxymethyl-beta-karbolin-3-karboxylové o teplotě tání 178 až 179 °C.

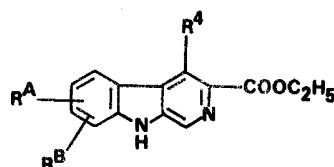
P ř í k l a d 6

Za reakčních podmínek příkladu 1 se vyrobí dále uvedené sloučeniny vzorce I

R^B	R^4	R^A	T.t. (°C)	Výtěžek % teorie
a) H	H	5-CH ₃	257	60,2
b) H	CH ₃	5-CH $\begin{cases} C_2H_5 \\ OC_2H_5 \end{cases}$	185 až 186	48,3
c) H	CH ₂ -OCH ₃	5-CH $\begin{cases} CH_3 \\ OC_2H_5 \end{cases}$	144 až 148	33,1
d) H	CH ₂ -OCH ₃	H	116 až 118	72,0
e) H	CH ₃	5-O-CH(CH ₃) ₂	166 až 168	74,6

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby beta-karbolinů obecného vzorce I



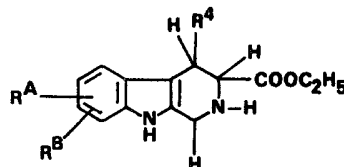
(I)

ve kterém značí

R^4 vodík, C_{1-2} alkyl a CH_2-OCH_3 ,

R^A vodík, CH_3 , $CHR-OC_2H_5$, OCH_2Ph , 3-chlorbenzyloxy, OC_{1-3} alkyl, přičemž R značí C_{1-2} alkyl a R^A může být v poloze 5, 6 nebo 7, R^B značí vodík a je-li R^A methoxy, může být R^B také methoxy,

dehydrogenací příslušných tetrahydrodarbolinů obecného vzorce II



(II)

ve kterém R^4 , R^B a R^A mají dříve uvedený význam,

vyznačený tím, že se dehydrogenace provádí v inertním rozpouštědle terc.butylchlornanem a terciární bási při reakčních teplotách -70 °C až +5 °C.