(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 28 703 T2** 2004.09.23

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 790 238 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 28 703.3**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 102 233.0**
(96) Europäischer Anmeldetag: **12.02.1997**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.08.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **21.04.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.09.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 209/60**

(30) Unionspriorität:

5259296	**16.02.1996**	**JP**
17112896	**01.07.1996**	**JP**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH, DE, FR, GB, LI

(73) Patentinhaber:
Fuji Photo Film Co., Ltd., Minami-Ashigara, Kanagawa, JP

(74) Vertreter:
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser, 80538 München

(72) Erfinder:
Yamakawa, Katsuyoshi, Minami-Ashigara-shi, Kanagawa, JP; Sato, Tadahisa, Minami-Ashigara-shi, Kanagawa, JP

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von 1,1-disubstituierten-1H-Benz[e]indol Derivaten und Hydroxyl-substituierte 1,1-disubstituierte-1H-Benz[e]indol Derivate**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

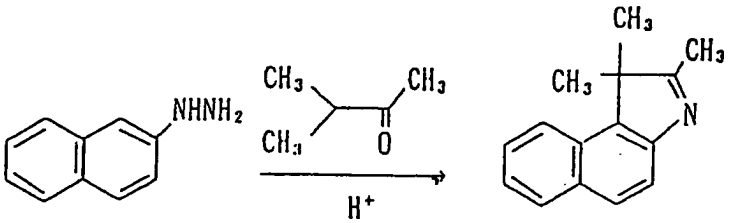
GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer 1,1-zweifachsubstituierten 1-H-Benzo[e]indol-Verbindung, die brauchbar ist als ein Zwischenprodukt für die Synthese von Farbstoffen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

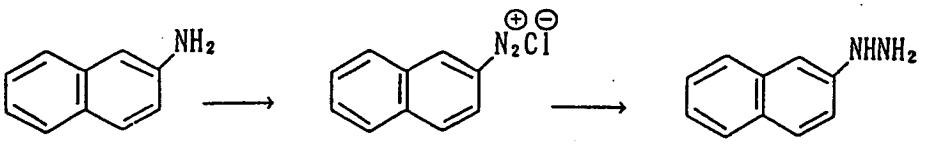
[0002] 1,1-zweifachsubstituierte 1-H-Benzo[e]indol-Verbindungen sind wichtig als Zwischenprodukte für das Herstellen von fotochromen Verbindungen, Cyaninfarbstoffen usw., wie es in der WO95/07888, dem US-Patent 2,895,955, dem deutschen Patent 2,046,141, der JP-A-5-306282 (der Begriff "JP-A", der hier verwendet wird, bedeutet eine "ungeprüfte veröffentlichte japanische Patentanmeldung"), JP-A-5-306285, JP-A-6-202281, JP-A-4-283269, JP-A-3-272890, JP-A-2-110548, JP-A-1-113394, JP-A-1-106887 und JP-A-1-106888, offenbart wird.
[0003] Die vorstehend genannten Verbindungen wurden bisher über ein 2-Hydrazinonaphthalin oder ein Derivat davon als ein Zwischenprodukt gemäß der im Folgenden gezeigten Fischer-Indol-Synthese hergestellt, jedoch besitzt das Verfahren viele Probleme, die zu lösen sind.

(Synthesebeispiel)

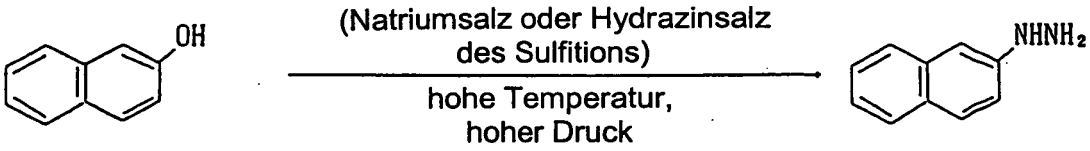


[0004] Zuerst stehen das 2-Hydrazinonaphthalin und seine Derivate unter dem Verdacht, krebserregend zu sein, und verlangen eine Sorgfältigkeit, wenn sie in großer Menge hergestellt werden.
[0005] Zweitens sind bekannte Verfahren zur Synthese von 2-Hydrazinonaphthalin und seinen Derivaten, die im Folgenden gezeigt werden, problematisch.

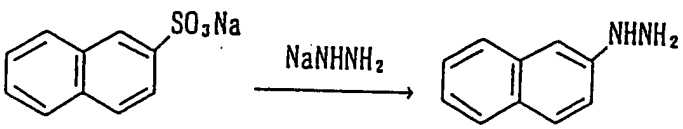
(1) Diazotisierung von 2-Naphthylamin und Reduktion (Ann., 232, 242 (1886), JP-A-3-272890):



(2) Reaktion zwischen 2-Naphthol und Hydrazin in einem Autoklaven (Hochtemperatur- und Hochdruckreaktion) (J. Prakt. Chem., 78, 143 (1908), WO 95-07888):



(3) Reaktion mit Natriumhydrazid (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 6, 84 (1967)):



[0006] Das Verfahren (1) beginnt mit dem krebserregenden 2-Naphthylamin, das eine extrem beschränkte Handhabung benötigt und natürlicherweise einen wirtschaftlichen Nachteil besitzt.
[0007] Das Verfahren (2) kann bei einer verringerten Temperatur durchgeführt werden, da die Reaktionsfähigkeit von Naphthol gegenüber Hydrazin verbessert wird, indem die Zugabe und Freisetzung eines Sulfits zu und von dem Naphthol ausgenutzt wird. Jedoch sollte die Reaktion trotzdem in einem Autoklaven bei 120 bis 130°C mehrere Stunden lang durchgeführt werden. Die Koexistenz von Hydrazin und verschiedenen Metallionen in einem Autoklaven beinhaltet die Gefahr einer Explosion, obwohl dies von dem Material des Autoklaven

abhängig ist.

[0008] Das Verfahren (3) ist relativ leicht im Labormaßstab durchführbar, jedoch ist Natriumhydrazid dafür bekannt, dass es bei 100°C oder mehr explodiert (Angew. Chem. Int. Ed. Enal., 3, 342 (1964)) und es ist schwierig, es in großen Mengen zu verwenden.

[0009] Andererseits während eine Hydroxyl-substituierte 1,1-zweifachsubstituierte 1-H-Benzo[e]indol-Verbindung bezüglich der Einfachheit des Einführens einer Verbindungsgruppe nach einem Zweck vielversprechend ist, ist es eine unbekannte Verbindung, die bisher noch nicht hergestellt wurde.

[0010] In einem Übersichtsartikel über die Fischer-Indol-Reaktion (Organic Preparations and Procedures International (1993) 25 (6) 609–632) wird die Fischer-Indol-Reaktion ausführlich diskutiert, insbesondere die Ringbildung von Arylhydrazonen. Um Indole demgemäß in Schema I zu bilden, wird die Indol-Bildung des gebildeten Hydrazons aus einem Arylhydrazin und Methylisobutylketon gezeigt.

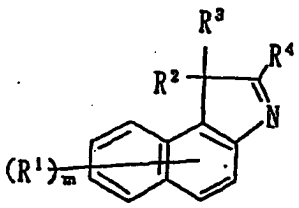
[0011] WO 95/07888 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines substituierten Benz[e]indols durch Reaktion, in einem ersten Reaktionsschritt, von Hydrazin mit einem Arylhydroxyl, um ein Arylhydrazin herzustellen und Durchführen, als einen zweiten Reaktionsschritt, der Fischer-Indol-Synthese zwischen diesem Arylhydrazin und einem Keton, vorzugsweise in einem sauren Medium.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein wirtschaftliches und sicheres Verfahren zur Herstellung einer 1,1-zweifachsubstituierten 1-H-Benzo[e]indol-Verbindung zur Verfügung zu stellen, ohne das Isolieren einer 2-Hydrazinonaphthalin-Verbindung, die erhalten wird durch Verwendung einer explosiven oder krebserregenden Verbindung.

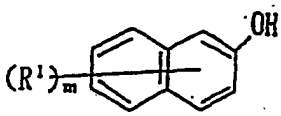
[0013] Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer 1,1-zweifachsubstituierten 1-H-Benzo[e]indol-Verbindung, die durch die Formel (III) dargestellt wird:

(III)

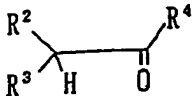


wobei R^1 eine Gruppe darstellt, die in der Lage ist, ein Wasserstoffatom an dem Naphthalinring auszutauschen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Carboxylgruppe, einer Cyangruppe, einer Carbamoylgruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einer Nitrogruppe, einer Aminogruppe, einer Azogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einer Acylaminogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einer Sulfonamidogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einer Ureidogruppe, einer Hydroxylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Aryloxygruppe, einer Sulfogruppe und einer Sulfamoylgruppe mit 0 bis 30 Kohlenstoffatomen; m 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 darstellt, wenn m 2 oder mehr ist, können die R^1 gleich oder unterschiedlich sein; R^2 und R^3 jeweils eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe darstellen; und R^4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe darstellt, umfassend das Reagieren der folgenden Materialien in einer Eintopf-Synthese: eine 2-Naphtholverbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird:

(I)



wobei R^1 und m wie vorstehend definiert sind,
eine Carbonylverbindung, die durch die Formel (II) dargestellt wird:



(II)

wobei R^2, R^3 und R^4 wie vorstehend definiert sind, und eine Hydrazinverbindung in Gegenwart eines Säurekatalysators.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0014] In den Formeln (I) und (III) stellt R^1 eine Gruppe dar, die in der Lage ist, ein Wasserstoffatom an dem Naphtalinring auszutauschen, nämlich ein Halogenatom (z. B. Fluor, Chlor, Brom und Iod), eine Alkylgruppe (z. B. Methyl und t-Butyl), eine Arylgruppe (z. B. Phenyl und Naphthyl), eine Carboxylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carbamoylgruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Methylcarbamoyl und Phenylcarbamoyl), eine Nitrogruppe, eine Aminogruppe (z. B. Amino, N-Methylamino und N,N-Dimethylamino), eine Azogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenylazo und Naphthylazo), eine Acylaminogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Acetamido), eine Sulfonamidogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Methansulfonamido), eine Ureidogruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe (z. B. Methoxy), eine Aryloxygruppe (z. B. Phenoxy), eine Sulfogruppe und eine Sulfamoylgruppe mit 0 bis 30 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 0 bis 15 Kohlenstoffatomen (z. B. Methylsulfamoyl und Phenylsulfamoyl).

[0015] Die Alkylgruppe (Restgruppe) oder die Arylgruppe (Restgruppe), die vorstehend für R^1 beschrieben wird und R^2, R^3 und R^4, die im Folgenden beschrieben werden, kann einen derartigen Substituenten besitzen, wie er vorstehend beschrieben wurde. Die substituierte oder nicht substituierte Alkylgruppe besitzt vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome insgesamt und die substituierte oder nicht substituierte Arylgruppe besitzt vorzugsweise 6 bis 26 Kohlenstoffatome insgesamt.

[0016] m stellt 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6, vorzugsweise 0, dar.

[0017] In den Formeln (II), (III) und (IV) stellen R^2 und R^3 jeweils eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe dar, und R^4 stellt ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe dar.

[0018] Die vorstehend genannte Alkylgruppe (Restgruppe) ist vorzugsweise eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, einschließlich Methyl-, Ethyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, t-Butyl- und Cyclohexyl-Gruppen.

[0019] Die vorstehend genannte Arylgruppe (Restgruppe) ist vorzugsweise eine aromatische Gruppe mit 6 bis 20 Kohlenstoffatomen, einschließlich Phenyl- und Naphthylgruppen.

[0020] Die heterocyclische Gruppe ist eine cyclische Gruppe, die wenigstens ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus einem Stickstoffatom, einem Sauerstoffatom, einem Schwefelatom, einem Selenatom und einem Telluratom, und die in der Lage ist, in einer geeigneten Stellung davon zu binden. Die heterocyclische Gruppe ist vorzugsweise ein 3- bis 7-gliedriger Ring. Typische Beispiele einer derartigen heterocyclischen Gruppe beinhalten 2-Furyl-, 4-Pyridyl-, 3-Pyrazolyl-, Morpholino- und Piperazino-Gruppen.

[0021] Es ist bevorzugt, dass R^2, R^3 und R^4 alle eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, darstellen.

[0022] Die Hydrazinverbindung, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, beinhaltet wasserfreies Hydrazin, Hydrazinhydrat und ein Hydrazinsalz, wie Hydrazinhydrochlorid und Hydrazinsulfat. Hydrazinhydrat ist besonders bevorzugt.

[0023] Die Verbindung der Formel (II) wird vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 3 mol, insbesondere 0,8 bis 1,5 mol, pro mol der Verbindung der Formel (I) verwendet.

[0024] Die Hydrazinverbindung wird vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 5 mol, insbesondere 0,8 bis 3 mol, pro mol der Verbindung der Formel (I) verwendet.

[0025] Der Säurekatalysator, der in der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, kann entweder eine Brønsted-Säure (d. h. eine Protonen abgebende Säure) oder eine Lewis-Säure sein.

[0026] Die Protonen abgebende Säure beinhaltet Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Organosulfonsäuren (z. B. Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure), und organische Carbonsäuren (z. B. Essigsäure und Benzoesäure).

[0027] Die Lewis-Säure beinhaltet Halogenide, Alkoxide und Salze mit z. B. Trifluormethansulfonsäure oder Perchlorsäure von Bor, Aluminium, Titan, Zinn, Silicium, Kupfer, Zink oder einem Lanthanid.

[0028] Die Protonen abgebenden Säuren sind bevorzugt. Noch bevorzugter werden Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure verwendet.

[0029] Die Säure wird vorzugsweise in einer Menge von 0,9 bis 3 mol, insbesondere 0,9 bis 1,5 mol, pro mol der Hydrazinverbindung verwendet.

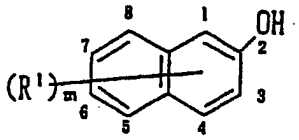
[0030] Das Lösungsmittel, das in der Reaktion verwendet werden kann, beinhaltet aromatische Kohlenwasserstoffe (z. B. Toluol, Xylol und Mesitylen), Alkohole (z. B. Ethanol und Ethylenglycol), Halogen enthaltende Lösungsmittel (z. B. Chlorbenzol und Dichlormethan), organische Carbonsäuren (z. B. Essigsäure und Propionsäure), Amide (z. B. N-Methylpyrrolidon und 1,3-Dimethylimidazolidinon) und Wasser. Davon sind aromatische Kohlenwasserstoffe bevorzugt. Das Lösungsmittel wird mit einer Menge von üblicherweise dem 1 bis 50fachen, vorzugsweise dem 1 bis 10fachen des Gewichts der Verbindung der Formel (I) verwendet.

[0031] Die Reaktion kann in einem aromatischen Kohlenwasserstofflösungsmittel durchgeführt werden, während produziertes Wasser durch eine Dean-Stark-Vorrichtung azeotrop entfernt wird.

[0032] Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise im Bereich von 80 bis 200°C, noch bevorzugter 100 bis 150°C. Die Reaktionszeit beträgt geeigneterweise 1 bis 80 Stunden, vorzugsweise 4 bis 50 Stunden, noch bevorzugter 10 bis 30 Stunden. Die Reaktion kann unter Umgebungsdruck durchgeführt werden.

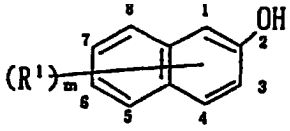
[0033] Übliche Beispiele der Verbindungen, die in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, und der Verbindungen, die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellt werden, werden nachstehend gezeigt.

Formel (I)



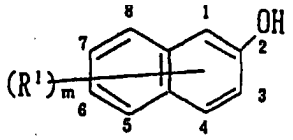
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten
(I) − 1	—	0	—
(I) − 2	Br	1	6
(I) − 3	OH	1	4
(I) − 4	OCH_3	1	7
(I) − 5	OH	1	5
(I) − 6	OH	1	3

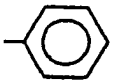
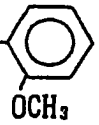
Formel (I)



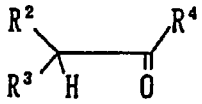
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten
(I) − 7	OH	1	6
(I) − 8	OH	1	7
(I) − 9	NH_2	1	3
(I) −10	CO_2H	1	3
(I) −11	CO_2H	2	----3
	OH		----8
(I) −12	CO_2H	2	----3
	OH		----6

Formel (I)



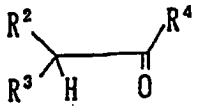
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten
(I) -13	-CONH-	1	3
(I) -14	-CONH- OCH_3	1	3
(I) -15	CONH- OCH_3	2	----3
	Br		----6
(I) -16	$CONH_2$	1	3
(I) -17	$CONHNH_2$	1	3
(I) -18	CN	1	6
(I) -19	SO_3Na	1	3

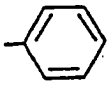
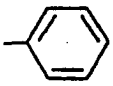
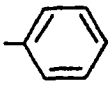
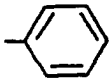
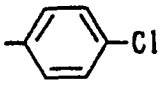
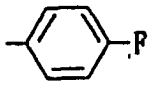
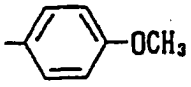
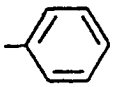
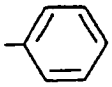
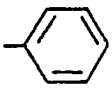
Formel (II)



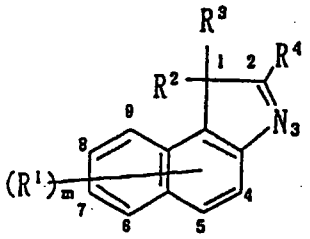
Verbindung	R^2	R^3	R^4
(II) − 1	CH_3	CH_3	CH_3
(II) − 2	CH_3	CH_3	H
(II) − 3	CH_3	CH_3	C_2H_5
(II) − 4	CH_3	CH_3	C_3H_7
(II) − 5	CH_3	CH_3	C_4H_9
(II) − 6	CH_3	C_2H_5	CH_3
(II) − 7	 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclopropan zu bilden)		CH_3
(II) − 8	CH_3 | CH_3CH_2CH-	CH_3	H
(II) − 9	C_9H_{19}	CH_3	H
(II) −10	 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclohexan zu bilden)		H

Formel (II)



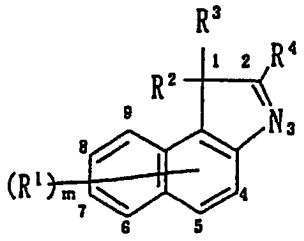
Verbindung	R^2	R^3	R^4
(II) -11			$-CH_3$
(II) -12		 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclohexan zu bilden)	
(II) -13		 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclopropan zu bilden)	
(II) -14		〃	
(II) -15		〃	
(II) -16		〃	
(II) -17	CH_3		H
(II) -18			H

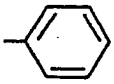
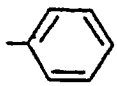
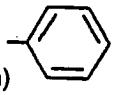
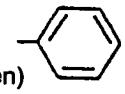
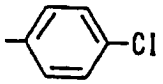
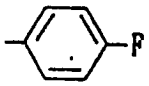
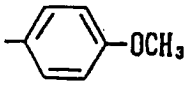
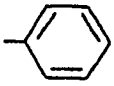
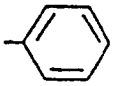
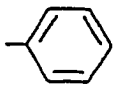
Formel (III)



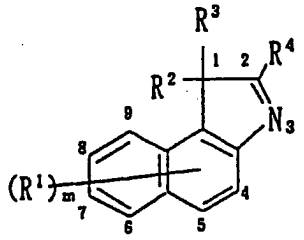
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(III)-1	—	0	—	CH_3	CH_3	CH_3
(III)-2	—	0	—	CH_3	CH_3	H
(III)-3	—	0	—	CH_3	CH_3	C_2H_5
(III)-4	—	0	—	CH_3	CH_3	C_3H_7
(III)-5	—	0	—	CH_3	CH_3	C_4H_9
(III)-6	—	0	—	CH_3	C_2H_5	CH_3
(III)-7	—	0	—	 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclopropan zu bilden)		CH_3
(III)-8	—	0	—	CH_3 | CH_3CH_2CH-	CH_3	H
(III)-9	—	0	—	C_9H_{13}	CH_3	H
(III)-10	—	0	—	 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclohexan zu bilden)		H

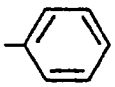
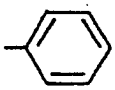
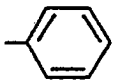
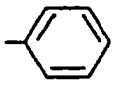
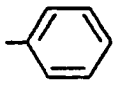
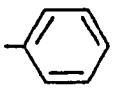
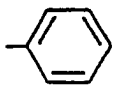
Formel (III)



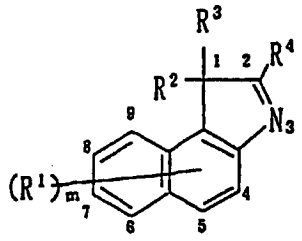
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(III)-11	—	0	—			$-CH_3$
(III)-12	—	0	—	 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclohexan zu bilden)		
(III)-13	—	0	—	 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclopropan zu bilden)		
(III)-14	—	0	—	〃		
(III)-15	—	0	—	〃		
(III)-16	—	0	—	〃		
(III)-17	—	0	—	CH_3		H
(III)-18	—	0	—			H
(III)-19	Br	1	7	CH_3	CH_3	CH_3
(III)-20	Br	1	7	CH_3	CH_3	H

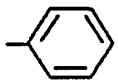
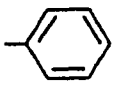
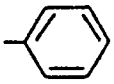
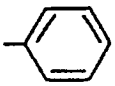
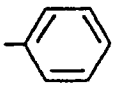
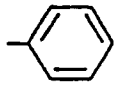
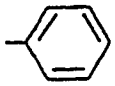
Formel (III)



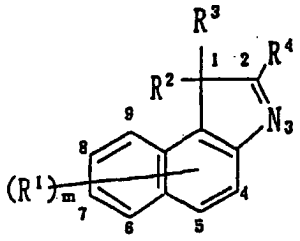
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(III)-21	Br	1	7			CH_3
(III)-22	Br	1	7	CH_3		H
(III)-23	OCH_3	1	8	CH_3	CH_3	C_2H_5
(III)-24	OCH_3	1	8	CH_3	CH_3	CH_3
(III)-25	OCH_3	1	8	CH_3	C_2H_5	CH_3
(III)-26	OCH_3	1	8			CH_3
(III)-27	NH_2	1	4	CH_3	CH_3	CH_3
(III)-28	NH_2	1	4	CH_3	CH_3	C_4H_9
(III)-29	NH_2	1	4	CH_3	CH_3	H
(III)-30	NH_2	1	4			H

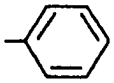
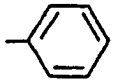
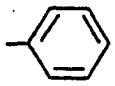
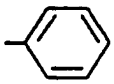
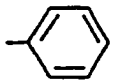
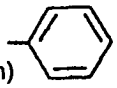
Formel (III)



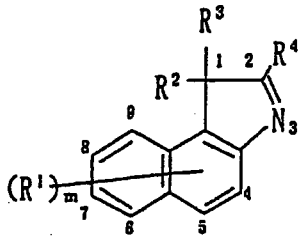
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(III)−31	CO_2H	1	4	CH_3	CH_3	CH_3
(III)−32	CO_2H	1	4	CH_3	CH_3	C_3H_7
(III)−33	CO_2H	1	4	CH_3	CH_3	C_4H_9
(III)−34	CO_2H	1	4	CH_3	C_2H_5	CH_3
(III)−35	$CONH_2$	1	4	CH_3	CH_3	CH_3
(III)−36	$CONH_2$	1	4	C_9H_{19}	CH_3	H
(III)−37	$CONH_2$	1	4			CH_3
(III)−38	CONH	1	4	CH_3	CH_3	CH_3
(III)−39	CONH	1	4	$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}H-$	CH_3	H
(III)−40	CONH	1	4			H

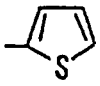
Formel (III)



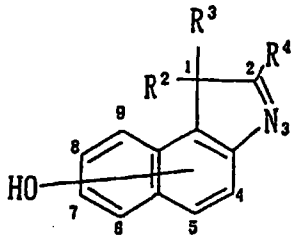
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(III)−41	CN	1	7	CH_3	CH_3	CH_3
(III)−42	CN	1	7			H
(III)−43	CN	1	7	CH_3		H
(III)−44	SO_3H	1	4	CH_3	CH_3	CH_3
(III)−45	SO_3H	1	4			CH_3
(III)−46	SO_3H	1	4	 (R^2 und R^3 sind miteinander verbunden, um ein Cyclopropan zu bilden)		

Formel (III)



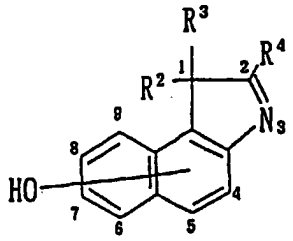
Verbindung	R^1	m	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(III)-47	OH	1	6	CH_3	CH_3	CH_3
(III)-48	OH	1	7	CH_3	CH_3	CH_3
(III)-49	OH	1	8	CH_3	CH_3	CH_3
(III)-50	OH	1	4	CH_3	CH_3	CH_3
(III)-51	OH	1	6	CH_3	C_2H_5	CH_3
(III)-52	OH	1	7			H
(III)-53	OH	1	6	CH_3	CH_3	C_4H_9
(III)-54	OH	1	7	CH_3	CH_3	
(III)-55	—	0	—	CH_3	CH_3	
(III)-56	—	0	—	CH_3	CH_3	
(III)-57	OCH_3	1	7	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5

Formel (IV)



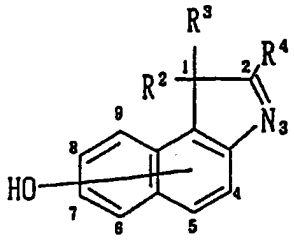
Verbindung	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(IV) – 1 (die gleiche wie Verbindung (III)-47)	6	CH_3	CH_3	CH_3
(IV) – 2 (die gleiche wie Verbindung (III)-48)	7	CH_3	CH_3	CH_3
(IV) – 3 (die gleiche wie Verbindung (III)-49)	8	CH_3	CH_3	CH_3
(IV) – 4 (die gleiche wie Verbindung (III)-50)	4	CH_3	CH_3	CH_3
(IV) – 5	6	CH_3	CH_3	C_2H_5
(IV) – 6 (die gleiche wie Verbindung (III)-53)	6	CH_3	CH_3	C_4H_9
(IV) – 7	6	CH_3	CH_3	$C_{15}H_{31}$
(IV) – 8	6	CH_3	CH_3	
(IV) – 9	6	CH_3	CH_3	

Formel IV



Verbindung	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(IV)－10	7	CH_3	CH_3	H
(IV)－11	7	CH_3	CH_3	C_2H_5
(IV)－12	7	CH_3	CH_3	
(IV)－13	4	C_2H_5	C_4H_9	CH_3
(IV)－14	4	CH_3	CH_3	$C_{16}H_{31}$
(IV)－15	4		CH_3	CH_3
(IV)－16	8	CH_3	CH_3	
(IV)－17	8		CH_3	CH_3
(IV)－18	8	CH_3	CH_3	C_8H_{17}

Formel IV



Verbindung	Stellung des Substituenten	R^2	R^3	R^4
(IV)−19	5	CH_3	CH_3	CH_3
(IV)−20	5	CH_3	CH_3	
(IV)−21	5	CH_3	C_2H_5	CH_3
(IV)−22	9	CH_3	CH_3	CH_3
(IV)−23	9		CH_3	CH_3
(IV)−24	9	C_6H_{13}	C_8H_{17}	CH_3

[0034] Die vorliegende Erfindung wird nun ausführlicher mit Bezug auf die Beispiele erläutert.

BEISPIEL 1

[0035] Synthese der Verbindung (III-1) durch Reaktion der Verbindung (I)-1, der Verbindung (II)-1 und der Hydrazinverbindung:

[0036] In 20 ml Xylol wurden 1,44 g (0,01 mol) der Verbindung (I)-1 und 0,95 g (0,011 mol) der Verbindung (II)-1 gelöst und 2,47 g (0,013 mol) p-Toluolsulfonsäure wurden zu der Lösung hinzugefügt. Zu der Lösung wurden außerdem 0,55 ml (0,011 mol) Hydrazinhydrat hinzugefügt und die Lösung wurde unter Rückfluss 18 Stunden lang in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Nach Abkühlung wurden 20 ml Ethylacetat und 20 ml Wasser hinzugefügt, gefolgt von Flüssig-Flüssigtrennung. Die organische Schicht, enthaltend die restliche Verbindung (I)-1, wurde verworfen. Die wässrige Schicht wurde neutralisiert und basisch gemacht mit einer wässrigen Natriumhydroxidlösung (pH: ungefähr 11). Zu der wässrigen Lösung wurden 30 ml Ethylacetat hinzugefügt, gefolgt von Flüssig-Flüssigtrennung und Waschen mit Wasser. Ethylacetat wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand wurde aus einem Methanol-Wasser gemischten Lösungsmittel kristallisiert, um 0,31 g von Kristallen der Verbindung (III)-1 in einer Ausbeute von 15% zu erhalten. Das Spektrum der Verbindung war in Übereinstimmung mit dem einer authentischen Probe.

^{1}H-NMR (300 MHz; $CDCl_3$) δ ppm:

1,55 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,3, 9,7 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,3, 9,7 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 10,4 Hz).

MS (FAB (posi)): M + H: 210 (Mw: 209), 195.

[0037] Während bei der Ausbeute eine weitere Verbesserung erwünscht ist, war die Trennung des Produkts von den nicht reagierten Ausgangsmaterialien leicht und die Isolierung war einfach. Die Reaktion wurde mit

HPLC verfolgt und es wurde herausgefunden, dass wenig 2-Naphthylhydrazin erzeugt wurde, von dem angenommen wird, dass es krebserregend ist (eine geringe Menge dieser Verbindung wurde in dem Reaktionsgemisch gefunden).

[0038] Andere Verbindungen, die durch die Formel (III) dargestellt werden, können auf die gleiche Weise, wie vorstehend beschrieben, synthetisiert werden.

BEISPIEL 2

Synthese der Verbindung (III)-1 (unter Bedingungen, die sich von Beispiel 1 unterscheiden):

[0039] Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1, außer dass p-Toluolsulfonsäure mit der gleichen molaren Menge von Methansulfonsäure ausgetauscht wurde, wurden 0,37 g der Verbindung (III)-1 mit einer Ausbeute von 18% erhalten.

BEISPIEL 3

Synthese der Verbindung (III)-1 (unter Bedingungen, die sich von Beispiel 1 unterscheiden):

[0040] Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1, außer dass Xylol mit der gleichen Menge von Toluol ausgetauscht wurde, wurden 0,03 g der Verbindung (III)-1 mit einer Ausbeute von 1,5% erhalten.

BEISPIEL 4

Synthese der Verbindung (III)-1 (unter Bedingungen, die sich von Beispiel 1 unterscheiden):

[0041] Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1, außer dass Xylol mit der gleichen Menge von Ethylenglycol ausgetauscht wurde, wurden 0,15 g der Verbindung (III)-1 mit einer Ausbeute von 7% erhalten.

BEISPIEL 5

Synthese der Verbindung (III)-1 (unter Bedingungen, die sich von Beispiel 1 unterscheiden):

[0042] Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 4, außer dass das Hydrazinhydrat mit der gleichen molaren Menge an Hydrazinsulfat ausgetauscht wurde und 0,13 mol von p-Toluolsulfonsäure mit 0,002 mol (0,1 ml) Schwefelsäure ausgetauscht wurden, wurden 0,13 g der Verbindung (III)-1 mit einer Ausbeute von 6% erhalten.

BEISPIEL 6

Synthese der Verbindung (III)-1 (unter Bedingungen, die sich von Beispiel 1 unterscheiden):

[0043] In 200 ml Xylol wurden 100,0 g (0,69 mol) der Verbindung (I)-1 und 20,0 g (0,23 mol) der Verbindung (II)-1 gelöst und 45,4 ml (0,69 mol) Methansulfonsäure wurde zu der Lösung hinzugefügt. Zu der Lösung wurden außerdem 23,1 ml (0,46 mol) Hydrazinhydrat hinzugefügt, während mit Wasser gekühlt wurde. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang gerührt und danach mit einer Ölbadtemperatur von 160°C in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt, während Wasser und Xylol mittels einer Dean-Stark-Vorrichtung entfernt wurden. Nachdem 13,5 ml Wasser entfernt wurden, wurde die Reaktion bei einer Innentemperatur von 135°C ± 2°C 24 Stunden lang fortgesetzt. Dieses Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und 420 ml Ethylacetat und 225 ml einer wässrigen 4 N Lösung von Chlorwasserstoffsäure wurde bei 60°C hinzugefügt, gefolgt von Rühren bei Zimmertemperatur für 30 Minuten. Nach der Flüssig-Flüssigtrennung wurde die organische Schicht mit zweimal 150 ml einer wässrigen 6 N Lösung von Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Das Extrakt wurde mit der wässrigen Schicht verbunden und tropfenweise zu einem Gemisch von 600 ml einer 25%igen wässrigen Lösung von Natriumhydroxid und 500 ml Methanol zugefügt, während mit Eis gekühlt wurde und die Innentemperatur bei 20°C oder darunter gehalten wurde. Die folglich ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, um 30,0 g der Verbindung (III)-1 zu ergeben. Die Ausbeute, basierend auf der Verbindung (II)-1 betrug 62,4%.

BEISPIEL 7

Synthese der Verbindung (III)-47 (die gleiche wie Verbindung (IV)-1) durch die Reaktion der Verbindung (I)-5, der Verbindung (II)-1 und der Hydrazinverbindung:

[0044] In 100 ml Mesitylen wurden 16,0 g (0,1 mol) der Verbindung (I)-5 und 9,5 g (0,11 mol) der Verbindung (II)-1 gelöst und 17 ml (0,26 mol) Methansulfonsäure wurden zu der Lösung hinzugefügt. Zu der Lösung wurden außerdem 11 ml (0,22 mol) Hydrazinhydrat zugefügt und das Gemisch wurde bei einer Ölbadtemperatur von 160°C 15 Stunden lang in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 200 ml Ethylaceat hinzugefügt und das Produkt wurde dreimal aus der organischen Schicht mit einer wässrigen 4 N Lösung von Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die verbundene wässrige Schicht wurde mit Natriumhydroxid neutralisiert und Ethylacetat wurde hinzugefügt, gefolgt von Flüssig-Flüssigtrennung. Die organische Schicht wurde mit Kieselgelsäulenchromatografie (n-Hexan/Ethylacetat = 1/1) gereinigt, nachdem sie konzentriert wurde, und wurde aus einem n-Hexan/Ethylacetat gemischten Lösungsmittel kristallisiert, um 1,78 g der Verbindung (III)-47 (Verbindung (IV)-1)) in einer Ausbeute von 8% zu ergeben.
^{1}H-NMR (300 MHz; DMSO-d_6) δ ppm:
1,47 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 6,72 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 10,15 (s, 1H).

BEISPIEL 8

Synthese der Verbindung (III)-48 (die gleiche wie Verbindung (IV)-2) durch die Reaktion der Verbindung (I)-7, der Verbindung (II)-1 und der Hydrazinverbindung:

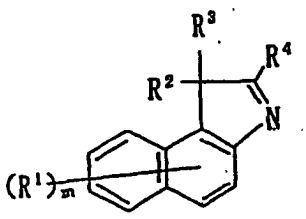
[0045] Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 7, außer, dass die Verbindung (I)-5 durch die Verbindung (I)-7 ersetzt wurde, 1,30 g der Verbindung (III)-48 (Verbindung (IV)-2)) wurde erhalten (zur Kristallisation verwendetes Lösungsmittel: Acetonitril) mit einer Ausbeute von 6%.
^{1}H-NMR (300 MHz; DMSO-d_6) δ ppm:
1,45 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 7,12–7,25 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 9,70 (s, 1H).

VERGLEICHSBEISPIEL 1

[0046] Die gleiche Methode wie in Beispiel 1 wurde durchgeführt, außer dass keine p-Toluolsulfonsäure verwendet wurde. Die Verbindung (III)-1 wurde überhaupt nicht erhalten und die Verbindung (I)-1 wurde fast vollständig wiedergewonnen. Es wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Säure wichtig ist.
[0047] Eine 1,1-zweifachsubstituierte 1-H-Benzo[e]indol-Verbindung, die brauchbar ist als ein Zwischenprodukt für Farbstoffe, wird in einem Eintopf-Verfahren hergestellt unter Verwendung von kostengünstigen Materialien, ohne dass im Wesentlichen 2-Naphthylhydrazin erzeugt wird, von dem angenommen wird, dass es krebserzeugend ist.

Patentansprüche

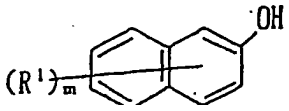
1. Verfahren zur Herstellung einer 1,1-zweifachsubstituierten-1-H-Benzo[e]indol-Verbindung, die durch die Formel (III) dargestellt wird:



(III)

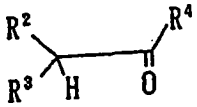
wobei R^1 eine Gruppe darstellt, die in der Lage ist, ein Wasserstoffatom an dem Naphthalinring auszutauschen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Carboxylgruppe, einer Cyangruppe, einer Carbamoylgruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einer Nitrogruppe, einer Aminogruppe, einer Azogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einer Acylaminogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einer Sulfonamidogruppe mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einer Ureidogruppe, einer Hydroxylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Aryloxygruppe, einer Sulfogruppe und einer Sulfamoylgruppe mit 0 bis 30 Kohlenstoffatomen; m 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 darstellt, wenn m 2 oder mehr ist, können die

R^1 gleich oder unterschiedlich sein; R^2 und R^3 jeweils eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe darstellen; und R^4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe darstellt,
umfassend das Reagieren der folgenden Materialien in einer Eintopf-Synthese: eine 2-Naphtholverbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird:



(I)

wobei R^1 und m wie vorstehend definiert sind,
eine Carbonylverbindung, die durch die Formel (II) dargestellt wird:



(II)

wobei R^2, R^3 und R^4 wie vorstehend definiert sind,
und eine Hydrazinverbindung in Gegenwart eines Säurekatalysators.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verbindung, die durch die Formel (II) dargestellt wird, in einer Menge von 0,5 bis 3 mol pro mol der Verbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird, verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verbindung, die durch die Formel (II) dargestellt wird, in einer Menge von 0,8 bis 1,5 mol pro mol der Verbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird, verwendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Hydrazinverbindung in einer Menge von 0,5 bis 5 mol pro mol der Verbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird, verwendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Hydrazinverbindung in einer Menge von 0,8 bis 3 mol pro mol der Verbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird, verwendet wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Säurekatalysator ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Organosulfonsäuren, organischen Carbonsäuren und Halogeniden, Alkoxiden, Trifluormethansulfonaten und Perchloraten von Bor, Aluminium, Titan, Zinn, Silicium, Kupfer, Zink oder einem Lanthanid.

7. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der Säurekatalysator ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure.

8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Säurekatalysator in einer Menge von 0,9 bis 3 mol pro mol der Hydrazinverbindung verwendet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 6, wobei der Säurekatalysator in einer Menge von 0,9 bis 1,5 mol pro mol der Hydrazinverbindung verwendet wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktionstemperatur 80 bis 200°C beträgt.

11. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Reaktionstemperatur 100 bis 150°C beträgt.

12. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reaktionszeit 1 bis 80 Stunden beträgt.

13. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die Reaktionszeit 4 bis 50 Stunden beträgt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen