



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 491/052

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

626 619

21 Gesuchsnummer: 7812/77

73 Inhaber:
Dipl.-Ing. Werner J. Frantsits, Wien IX (AT)

22 Anmeldungsdatum: 24.06.1977

30 Priorität(en): 28.06.1976 AT 4719/76

72 Erfinder:
Dipl.-Ing. Werner J. Frantsits, Wien IX (AT)

24 Patent erteilt: 30.11.1981

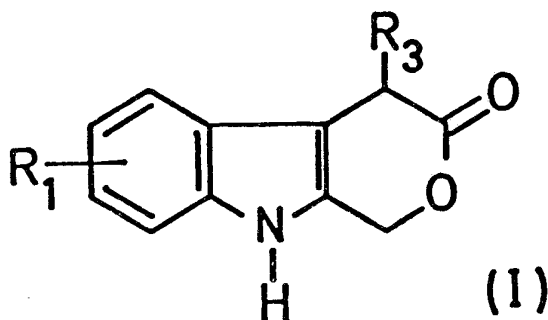
45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.11.1981

74 Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von Indolyllactonen.

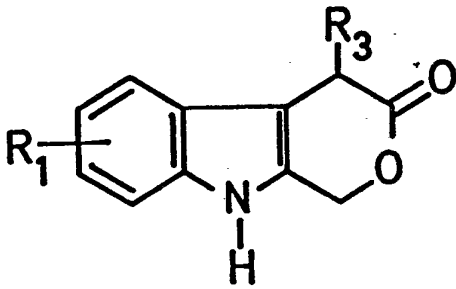
57 Indolyllactone der Formel I werden aus entsprechend substituierten 2-Hydroxymethylindolen hergestellt. Letztere werden mit einem α -Diazoester zu 3-Indolylessigsäureester umgesetzt, die ihrerseits zu den entsprechenden Säuren verseift werden. Die Säuren werden dann zu Lactonen der Formel I dehydratisiert. R_1 und R_3 in der Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die im Laufe dieses Verfahrens erhaltenen 3-Indolylessigsäureester und 3-Indolylessigsäuren sind neu.

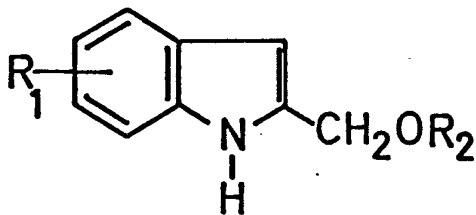


PATENTANSPRÜCHE

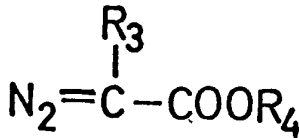
1. Verfahren zur Herstellung von Indolylactonen der Formel I



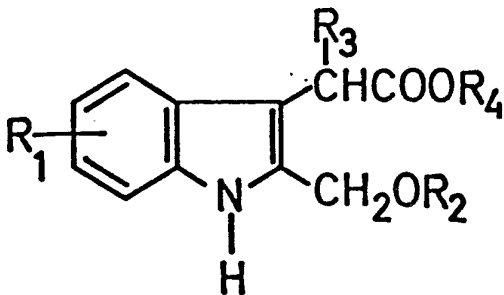
worin R_1 Wasserstoff, Halogen, eine Alkoxy- oder eine Aryloxygruppe und R_3 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 2-Hydroxymethylindol der Formel II



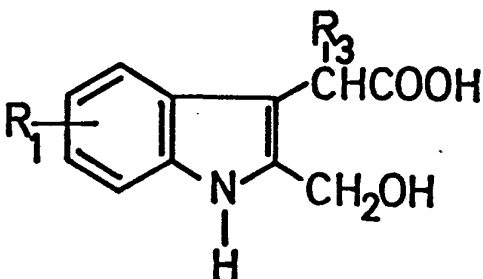
worin R_1 die oben genannte Bedeutung hat und R_2 Wasserstoff, eine Acyl- oder Aracylgruppe bedeutet, mit einem α -Diazoester der Formel III



worin R_3 die oben genannte Bedeutung hat und R_4 eine Alkyl-, Benzyl-, Phenyl- oder eine substituierte Phenylgruppe bedeutet, zu einem 3-Indolylelessigsäureester der Formel IV



worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben genannten Bedeutungen haben, umsetzt, den so erhaltenen 3-Indolylelessigsäureester der Formel IV zur 3-Indolylelessigsäure der Formel V



worin R_1 und R_2 die oben genannte Bedeutung haben, verseift und diese zum Indolylacton der Formel I dehydratisiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des 2-Hydroxymethylindols der Formel II mit dem α -Diazoester der Formel III in Gegenwart

eines Katalysators, vorzugsweise unter Erwärmung, vornimmt.

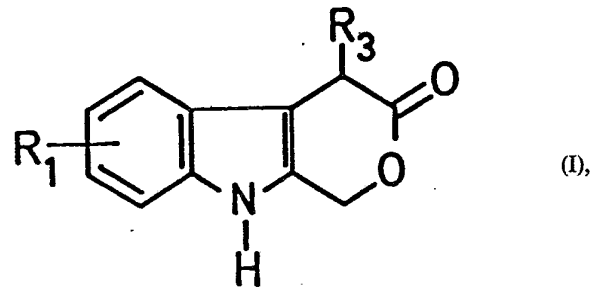
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator ein Metall, z.B. Kupfer-Schwamm, verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man den 3-Indolylelessigsäureester der Formel IV alkalisch zur 3-Indolylelessigsäure der Formel V verseift.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Indolylelessigsäure der Formel V in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels zum Indolylacton der Formel I dehydratisiert.

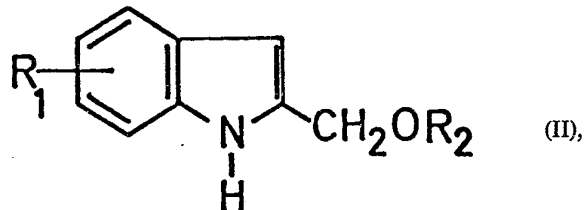
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als wasserentziehendes Mittel ein Säureanhydrid, z.B. Acetanhydrid, oder Dicyclohexylcarbodiimid verwendet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der 2-Hydroxymethyl-3-indolylelessigsäuren entsprechenden δ -Valerolactonen der allgemeinen Formel



worin R_1 Wasserstoff, Halogen, eine Alkoxy- oder eine Aryloxygruppe und R_3 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeuten. Für die Herstellung dieser Lactone I ist bislang nur ein Verfahren bekannt geworden, das in einer Cyclisierung von Arylhydrazonen des 4-Oxo- δ -valerolactons unter den Bedingungen der Fischerschen Indolsynthese besteht. Dieses Verfahren liefert jedoch in Hinblick auf die relative Unbeständigkeit der primär gebildeten Hydroxymethylindole gegenüber sauren Agenzien manchmal ungünstige und schwer reproduzierbare Ergebnisse.

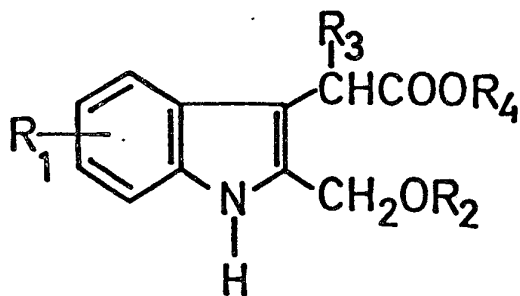
Beim erfindungsgemässen Verfahren wird so vorgegangen, dass man ein 2-Hydroxymethylindol der allgemeinen Formel



worin R_1 die oben genannte Bedeutung hat und R_2 Wasserstoff, eine Acyl- oder Aracylgruppe bedeutet, mit einem α -Diazoester der allgemeinen Formel

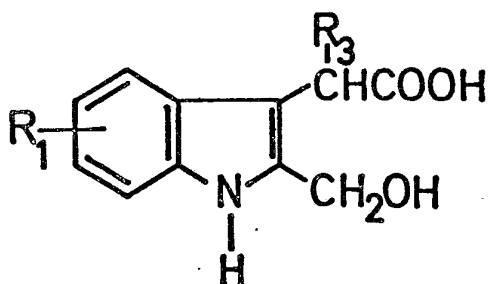


worin R_3 die oben genannte Bedeutung hat und R_4 eine Alkyl-, Benzyl-, Phenyl- oder eine substituierte Phenylgruppe bedeutet, zu einem 3-Indolylessigsäureester der allgemeinen Formel



(IV),

worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben genannten Bedeutungen haben, umgesetzt, den so erhaltenen 3-Indolylessigsäureester der allgemeinen Formel IV zur 3-Indolylessigsäure der allgemeinen Formel



(V),

worin R_1 und R_2 die oben genannte Bedeutung haben, verseift und diese zum Indolylacton der allgemeinen Formel I dehydratisiert.

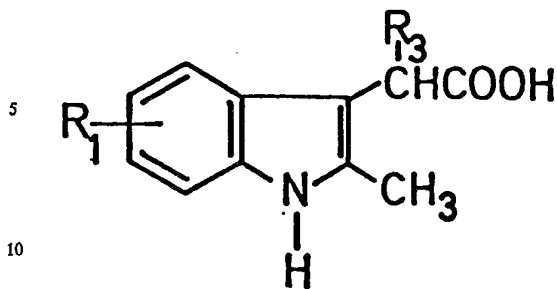
Bevorzugte Beispiele für die Gruppe R_2 sind die Acetylgruppe oder die α -Phenylacetylgruppe.

Mit Vorteil wird so vorgegangen, dass man die Umsetzung des 2-Hydroxymethylindols der allgemeinen Formel II mit dem α -Diazoester der allgemeinen Formel III in Gegenwart eines Katalysators vorzugsweise unter Erwärmung vornimmt, wobei man bevorzugt als Katalysator ein Metall, z.B. Kupfer-Schwamm, verwendet.

Als besonders günstig hat es sich erwiesen, wenn man den 3-Indolylessigsäureester der allgemeinen Formel IV alkalisch zur 3-Indolylessigsäure der allgemeinen Formel V verseift.

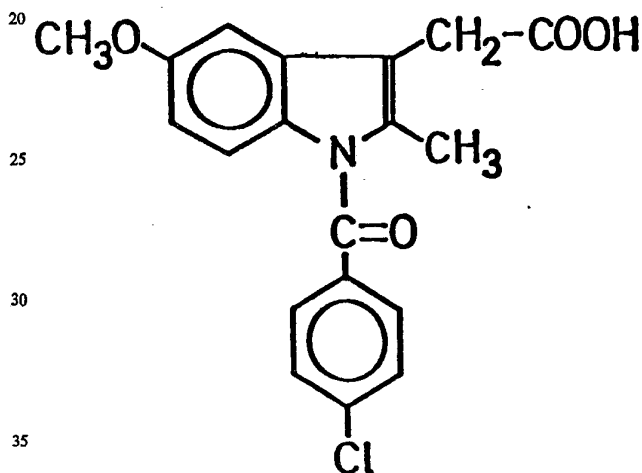
Bevorzugt wird beim erfindungsgemässen Verfahren die 3-Indolylessigsäure der allgemeinen Formel V in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels zum Indolylacton der allgemeinen Formel I dehydratisiert, wobei man mit Vorteil als wasserentziehendes Mittel ein Säureanhydrid, z.B. Acetanhydrid oder Dicyclohexylcarbodiimid verwendet.

Die erfindungsgemäss hergestellten Lactone, deren Struktur durch Aufnahme von Massenspektrogrammen bestätigt wurde, lassen sich — ausserhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung — in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Edelmetallkatalysators, vorzugsweise Palladium auf Kohle, hydrogenolytisch zu 2-Methylindolylessigsäuren der allgemeinen Formel

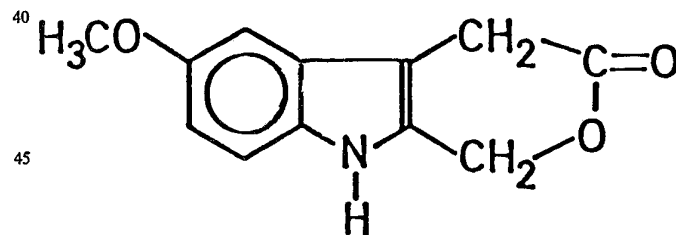


spalten.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen sind daher wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Indolyl-3-alkansäurederivaten, pharmazeutisch interessanten Verbindungen. So kann z.B. 1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindolyl-3-essigsäure (Indomethacin) der Formel



ebenfalls ausserhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung aus dem entsprechenden Lacton der Formel



durch p-Chlorbenzoylierung und nachfolgende hydrogenolytische Öffnung des Lactonringes in sehr guten Ausbeuten hergestellt werden.

Die beim erfindungsgemässen Verfahren auftretenden Zwischenprodukte der Formeln IV und V sind neue Verbindungen, deren Strukturen durch Aufnahme von Kernresonanzspektren verifiziert wurden.

Reaktionen des Diazoessigesters mit unsubstituiertem Indol bzw. 1-Alkylindolen zu den entsprechenden 3-Indolylessigsäureestern finden sich bei: G. M. Badger, B. J. Christie, H. J. Rodda und J. M. Pryke, *J. Chem. Soc.* 1958, 1179; K. Eiter und O. Svierak, *Mh. Chem.* 83, 1453 (1952); J. R. Piper und F. J. Stevens, *J. Heterocyclic Chem.* 3, 95 (1966); H. Plieninger und K. Suhr, *Ber.* 90, 1984 (1957).

Die Synthese des 2-Acetoxyethylindols, das Ausgangsprodukt des angegebenen Beispiels, ist bei W. I. Taylor, *Helv.* 33, 164 (1950) beschrieben.

Die Erfindung wird nachstehend an Ausführungsbeispielen, in denen auch die Herstellung der Ausgangsverbindung beschrieben ist, näher erläutert:

Beispiel 1

Herstellung des δ -Valerolactons der 2-Hydroxymethyl-3-indolylessigsäure:

a) 2-Acetoxyethylindol: Eine Lösung von 2,0 g (1,36 mMol) 2-Hydroxymethylindol in 6 ml absolutem Pyridin versetzte man mit 2 ml Acetanhydrid und liess die homogene Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach Hydrolyse des überschüssigen Acetanhydrids durch Zusatz von Wasser wurde mit Äther überschichtet und der organische Auszug mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 2,2 g (1,16 mMol) (85% d.Th.) 2-Acetoxyethylindol, Schmelzpunkt 112°C (aus Petroläther).

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189,21).

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 8,66$ (breit, 1H, -NH); 7,65 (m, 1H, H an C-7); 7,24 (m, 3H, H an C-4 - C-6); 6,10 («d», 1H, H an C-3); 5,28 (s, 2H, $-CH_2O-$); 2,10 (s, 3H, $-COCH_3$).

b) 2-Acetoxyethyl-3-indolylessigsäureäthylester: 1 g (5,29 mMol) 2-Acetoxyethylindol werden in 2 ml absolutem Toluol gelöst, mit Kupfer-Schwamm versetzt und die Mischung am siedenden Wasserbad erhitzt. Dazu tropft man während einer Stunde 0,9 g (7,9 mMol) Diazoessigsäureäthylester in 1 ml absolutem Toluol. Nach dem Erkalten wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand chromatographiert man an Al_2O_3 (Benzol, Säule 3×20 cm). Zuerst wird nicht umgesetztes Edukt (0,5 g), sodann das Produkt: 2-Acetoxyethyl-3-indolylessigsäureäthylester eluiert. Ausbeute: 0,4 g (55% d.Th., bezogen auf umgesetztes 2-Acetoxyethylindol), Schmelzpunkt: 85-87°C (aus Petroläther).

NMR (Aceton- d_6): $\delta = 10,4$ (m, 1H, -NH); 8,1-7,2 (m, 4H, ABCD-System, arom. Protonen); 5,55 (s, 2H, $-CH_2OAc$); 4,28 (qu, 2H, $-CH_2-$ der Äthylgruppe); 4,03 (s, 2H, $-CH_2COOEt$); 2,13 (s, 3H, $-CO-CH_3$); 1,27 (t, 3H, $-CH_3$ der Äthylgruppe).

c) 2-Hydroxymethyl-3-indolylessigsäure: 200 mg (0,73 mMol) 2-Acetoxy-3-indolylessigsäureäthylester löste man in 0,5 ml Äthanol, setzte 3 ml 10%ige wässrige Kalilauge zu und erhitzte 1 Stunde am kochenden Wasserbad. Die so erhaltene Lösung des Kaliumsalzes wurde mit Äther überschichtet und unter heftigem Rühren mit verdünnter Phosphorsäure auf pH 5 gestellt. Die wässrige Lösung wurde noch zweimal mit Äther extrahiert und die vereinigten Auszüge über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 130 mg (87% d.Th.) 2-Hydroxymethyl-3-indolylessigsäure als Öl.

d) Lacton der 2-Hydroxymethyl-3-indolylessigsäure: Die Dehydratisierung der 2-Hydroxymethyl-3-indolylessigsäure zum Lacton wurde mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in absolutem Pyridin vorgenommen. Dazu löste man 120 mg (0,58 mMol) 2-Hydroxymethyl-3-indolylessigsäure zusammen mit 150 mg (0,73 mMol) DCC in 2 ml Pyridin und erhitzte 2 Stunden auf 95°C. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Hochvakuum wurde der Rückstand in 5 ml Methylencchlorid aufgenommen, vom entstandenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und anschliessend einer präparativen Dünnschichtchromatographie (Al_2O_3 , Eluens: Benzol/Äthanol = 100/1) unterworfen. Man erhielt 98 mg (90% d.Th.) Lacton der 2-Hydroxymethyl-3-indolylessigsäure, das aus Benzol umkristallisiert bei 170°C unter Zersetzung schmolz.

$C_{11}H_9NO_2$ (187,18).

MS (m/e): 187 (65, Molekülion), 185 (4), 160 (5), 158 (5), 149 (4), 146 (3), 145 (4), 144 (18), 143 (100), 142 (20), 140 (3), 135 (3), 131 (13), 130 (6), 129 (11), 118 (16), 117 (10), 116 (22), 104 (8), 103 (19), 102 (6).

Beispiel 2

Herstellung des Lactons der 2-Hydroxymethyl-5-methoxyindolylessigsäure:

a) Natriumsalz der 4-Methoxyphenylhydrazinsulfonsäure: Lit.: J. Altschul, Ber. 25, 1845 (1892). 100 g p-Anisidin werden in 230 ml konzentrierter Salzsäure und 100 ml Wasser gelöst (es entsteht ein roter kristalliner Niederschlag) und bei $-5^\circ C$ langsam 61,5 g Natriumnitrit in 140 ml Wasser zu-

5 getropft. Sodann löst man 264 g Natriumhydrogensulfid in 230 ml 30% Natronlauge und 1000 ml Wasser, kühlt auf $5^\circ C$ und fügt die Diazoniumsalzlösung zu. Den Niederschlag (Natrium-4-methoxyphenyldiimidsulfonat, Ausbeute 190 g) saugt man ab, löst in 550 ml Wasser sowie 91 ml Eisessig, gibt 25 g gepulvertes Zink zu und erwärmt gelinde auf dem Wasserbad, bis sich die Lösung entfärbt. Man filtriert heiss und lässt die Lösung erkalten, wobei das Natrium-4-methoxyphenylhydrazinsulfonat ausfällt. Man saugt den Niederschlag ab und trocknet im Exsikkator: Ausbeute 145 g.

20 b) 5-Methoxyindolyl-2-carbonsäureäthylester: 8 g (33,3 mMol) Natrium-4-methoxyphenylhydrazinsulfonat werden zusammen mit 3,74 g (32,24 mMol) Brenztraubensäureäthylester und 80 ml absoluter äthanolischer Salzsäure (12% HCl) 30 min am kochenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkal-

25 ten filtriert man vom Unlöslichen ab und giesst das Filtrat auf 250 ml Wasser. Nach Filtration des Niederschlages und Trocknen erhielt man 5 g (71% d.Th.) 5-Methoxyindolyl-2-carbonsäureäthylester, Schmelzpunkt 153-157°C (aus Äthanol).

30 $C_{12}H_{13}NO_3$ (MG: 219,24).

MS (m/e): 219 (42, Molekülion), 174 (21), 173 (100), 158 (26), 146 (6), 130 (11), 119 (12), 102 (7).

NMR [60 MHz, $(CD_3)_2CO$]: $\delta = 10,61$ (breit, 1H, N-H), 7,41, 7,10, 6,90 (ABC-System, $J_{AB} \approx OHZ$, $J_{AC} = 8Hz$, $J_{BC} = 2Hz$, 3H; H an C-7, C-4 und C-6), 7,00 (s, 1H; H an C-3), 4,30, 1,35 (A_2X_3 -System, $J_{AX} = 7Hz$, 5H; Äthylestergruppe an C-2), 3,80 (s, 3H; O- CH_3 an C-5).

35 c) 2-Hydroxymethyl-5-methoxyindol: 1,2 g 5-Methoxy-

40 indolyl-2-carbonsäureäthylester in 35 ml Äther werden unter heftigem Rühren bei $20^\circ C$ langsam mit 0,4 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach einer Stunde zersetzt man vorsichtig mit Wasser und trocknet die ätherische Phase über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält

45 man 0,7 g (72% d.Th.) 2-Hydroxymethyl-5-methoxyindol, Schmelzpunkt 78-82°C (aus Benzol/Petroläther).

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177,20).

NMR [60 MHz, $(CD_3)_2CO$]: $\delta = 9,90$ (b, 1H; N-H), 7,23, 6,95, 6,68 (ABC-System, $J_{AB} \sim OHZ$, $J_{AC} = 8Hz$, $J_{BC} = 2Hz$, 3H; H an C-7, C-4 und C-6), 6,21 (s, 1H; H an C-3), 4,69, 4,25 (AX_2 -System, $J_{AX} = 4Hz$, 3H; $-CH_2OH$ an C-2), 3,73 (s, 3H; O- CH_3 an C-5).

d) 2-Acetoxyethyl-5-methoxyindol: Eine Lösung von 1,5 g 2-Hydroxymethyl-5-methoxyindol in 6 ml absolutem

55 Pyridin versetzte man mit 2 ml Acetanhydrid und liess die homogene Lösung 24 Stunden bei $20^\circ C$ stehen. Sodann wurde mit Wasser und Äther versetzt und der organische Auszug mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Va-

60 kuum erhält man 1,65 g (89% d.Th.) 2-Acetoxyethyl-5-methoxyindol, Schmelzpunkt 79-82°C (aus Benzol/Petroläther).

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,24).

NMR [60 MHz, $(CD_3)_2CO$]: $\delta = 9,96$ (b, 1H; N-H), 7,32, 7,04, 6,78 (ABC-System, $J_{AB} \sim OHZ$, $J_{AC} = 8Hz$, $J_{BC} = 2Hz$, 3H; H an C-7, C-4 und C-6), 6,44 (s, 1H; H an C-3), 5,23 (s, 2H; CH_2O an C-2), 3,80 (s, 3H; O- CH_3 an C-5), 2,00 (s, 3H; $COCH_3$).

e) 2-Acetoxymethyl-5-methoxyindolyl-3-essigsäureäthylester: Eine Lösung von 1,0 g (4,6 mMol) 2-Acetoxymethyl-5-methoxyindol in 2 ml Toluol wurde mit Kupferschwamm versetzt und am siedenden Wasserbad 1 g (8,8 mMol) Diazotessigester in 1 ml absolutem Toluol innerhalb einer Stunde zugegeben. Nach dem Erkalten wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Al_2O_3 (Benzol, Säule 3×20 cm) chromatographiert. Zuerst eluierte man nicht umgesetztes Edukt (0,45 g), sodann 2-Acetoxymethyl-5-methoxyindolyl-3-essigsäureäthylester. Ausbeute 0,41 g (54% d.Th., bezogen auf umgesetztes Edukt), Schmelzpunkt 115-120°C (aus Benzol/Petroläther).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (305,32).

MS (m/e): 305 (36, Molekülion), 246 (38), 245 (20), 232 (12), 188 (13), 174 (20), 173 (39), 172 (100), 160 (11), 159 (8), 158 (27), 145 (5), 130 (7), 117 (5), 116 (7), 105 (5).

NMR [60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: $\delta = 10,00$ (b, 1H; N-H), 7,22, 7,03, 6,72 (ABC-System, $J_{AB} \sim \text{OHZ}$, $J_{AC} = 8\text{Hz}$, $J_{BC} = 2\text{Hz}$, 3H; H an C-7, C-4 und C-6), 5,20 (s, 2H; $\text{CH}_2\text{-O}$ an

C-2), 4,05, 1,13 (A_2X_3 -System, $J_{AX} = 7\text{Hz}$, 5H; Äthylestergruppe an C-3), 3,78 (s, 3H; O- CH_3 an C-5), 2,90 (s, 2H; CH_2 an C-3), 2,00 (s, 3H, COCH_3).

f) 2-Hydroxymethyl-5-methoxyindolyl-3-essigsäure: Die Verseifung des Esters zur 5-Methoxy-2-hydroxymethyl-3-indolylessigsäure erfolgte wie in Beispiel 1 c) angegeben, wobei man aus 818 mg des Esters 634 mg der Hydroxysäure erhält.

g) Lacton der 2-Hydroxymethyl-5-methoxyindolyl-3-essigsäure: Durch Dehydratisierung von 634 mg der 2-Hydroxymethyl-5-methoxyindolyl-3-essigsäure nach der in Beispiel 1 d) angegebenen Arbeitsweise erhält man 500 mg Lacton, das aus Benzol umkristallisiert wurde. Schmelzpunkt 185°C (unter Zersetzung).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (217,24).

MS (m/e): 217 (37, Molekülion), 174 (20), 173 (78), 172 (11), 160 (9), 159 (15), 158 (100), 130 (22), 117 (9), 116 (8), 103 (12).