

616/92

72808

Közzététel

patent



ELJÁRÁS SZUBSZTITUÁLT FENIL-HIDRAZONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

MERCK Patent GmbH, Darmstadt, DE

K i v o n a t

A találmány tárgya javított eljárás szubsztituált fenil-hidrazon-származékok előállítására, amelyek során

Diazónium-sóból és 1,3-dikarbonil vegyülettől kiindulva a)-c) lépéseken át kapják a terméket olyan módon, hogy a c) lépésben egy vízzel nem elegyedő oldószert, előnyösen egy aromás szénhidrogént, különösen előnyösen toluolt alkalmaznak, ahol az a)-c) lépések az alábbiak:

- a) egy anilinszármazékot sósavval kezelnek, majd
- b) nátrium-nitrit vizes oldatát adják hozzá, végül
- c) 1,3-dikarbonil-vegyülettel inert oldószerben reagáltatják.

Az (I) általános képletű fenil-hidrazon-származékok indolszármazékok előállítására alkalmazhatók olyan módon, hogy azokat ismert módon egy Fischer-féle indolszintézisnek vetjük alá.

indol

+ I. által. képlet

616/93

Közzetétel
példás



Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

ELJÁRÁS SZUBSZTITUÁLT FENIL-HIDRAZONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

MERCK Patent GmbH, Darmstadt, DE

Feltalálók:

Dr. HOPF Martin, Groß-Zimmern, DE

SANDNER Ingo, Darmstadt, DE

A bejelentés napja: 1995. 02. 28.

Elsőbbsége: 1994. 03. 01. (P 44 06663.5) DE

80635-903-GI/gcs



A találmány tárgya eljárás szubsztituált fenil-hidrazon-származékok diazónium-sók és 1,3-dikarbonil vegyületek reakciójával történő előállítására. Szubsztituált fenil-hidrazonok értékes közti termékek helyettesített indolszármazékok előállításában.

Mindezidáig, szubsztituált fenil-hidrazonok előállítására egy kétlépéses eljárást alkalmaztak, amikor is a megfelelő anilinszármazékból indultak ki. Úgy jártak el, hogy az első lépésben az anilinszármazékból anilínium-hidrokloridot állítottak elő, amelyet elkülönítés után nátrium-nitrit vizes oldatával kezeltek, végül az így kapott diazónium-sót vízoldható közegben vitték reakcióba az 1,3-dikarbonil-vegyülettel.

Abban az esetben, ha az anilínium-hidrokloridból a fenti izolálás nélkül végezzük a fenil-hidrazon előállítását, úgy a terméket sötétbarna, kenőcsszerű massa formájában kapjuk, amely apoláris oldószer hozzáadása után nem kristályosodik ki, nem dolgozható fel, és nem is választható el.

Így a feladat olyan eljárás kidolgozása, amelyben az anilínium-hidrokloridot nem szükséges egy előzetes reakcióban előállítani és elkülöníteni, hanem ehelyett helyben (in situ) lehet előállítani és tovább alakítani.

Meglepő módon úgy találtuk, hogy a fenti elkülönítés elhagyható, ugyanakkor kristályos termék nyerhető mégis, amennyiben a reakciót az 1,3-dikarbonil vegyülettel nem az eddig alkalmazott egyfázisú protikus oldószerben, hanem kétfázisú rendszerben, egy vízben nem elegyedő oldószer jelenlétében végezzük.

A találmány tárgya eljárás szubsztituált fenil-hidrazonok diazónium-sóból és 1,3-dikarbonil vegyületből, alábbi a)-c) lépéseken át történő előállítására, ahol az egyes lépésekben



a) egy anilinszármazékot sósavval kezelünk,
b) majd a reakcióelegyhez nátrium-nitrit vizes oldatát adjuk hozzá,
c) és végül az elegyet 1,3-dikarbonil inert oldószerben reagáltatjuk,
olyan módon, hogy a c) lépésben egy vízzel nem elegyedő oldószert, előnyösen egy aromás szénhidrogént, különösen előnyösen toluolt alkalmazunk.

Előnyös kiviteli módok az alábbiak:

a) Eljárás (I) általános képletű fenil-hidrazonok - ahol a képletben Ar jelentése helyettesítetlen, vagy egy vagy több alkil- vagy alkoxicsoporttal helyettesített fenilcsoport; előnyösen egy 1-10 szénatomos alkoxicsoporttal egyszeresen helyettesített fenilcsoport;
 R^1 jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport; előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
n jelentése 2, 3, 4 vagy 5; előnyösen 2 vagy 3, különösen előnyösen 3 - előállítására olyan módon, hogy egy (II) általános képletű anilinszármazékot - ahol Ar jelentése a fenti - egy (III) általános képletű 2-(alkoxi-karbonil)-cikloalkanonnal - ahol R^1 és n jelentése a fenti - az a)-c) lépések szerint reagáltatunk, majd a d) lépésben egy bázissal, előnyösen egy alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxiddal, különösen előnyösen koncentrált nátronlúggal kezeljük.

b) A fenti eljárás olyan módon, hogy a c) lépésben a pH-t 5,0 és 7,5 közé állítjuk.

c) A fenti eljárás olyan módon, hogy az a)-c) lépéseket ugyanabban a készülékben, közbülső feldolgozás nélkül, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.



d) A fenti eljárás olyan módon, hogy a d) lépésben a bázist lassan, olyan ütemben adagoljuk, hogy a pH 9,0 és 4,0 között, előnyösen 8,0 és 5,0 között legyen.

e) A fenti eljárás olyan módon, hogy a reakcióban keverést és inertgáz-atmoszférát alkalmazunk.

A találmány tárgyát képezi továbbá az 1-6. igénypontok szerint előállított szubsztituált fenil-hidrazon-származékok alkalmazása indol-származékok előállítására olyan módon, hogy azokat önmagában ismert módon egy Fischer-féle indolszintézisnél alkalmazott reakciókörülményeknek vetjük alá.

Az (I) általános képletű fenil-hidrazon-származékok fontos közti termékek szubsztituált indol-3-il-alkil-amin-származékok előállításában; ez utóbbi vegyületek farmakológiai szempontból értékesek vérnyomáscsökkentő és antidepresszáns tulajdonságaik révén; különösen fontos a Roxindol® (lásd például 28 27 874 számú német szabadalmi leírást).

A találmány szerinti eljárás egyszerűen kivitelezhető.

Az anilinszármazék és sósav molarányát tetszés szerinti határok között változtathatjuk. Általában 1:1,8 és 1:4 közötti molarányban alkalmazuk az anilinszármazékot a sósavra vonatkoztatva. Előnyösen 1:2,0 és 1:2,8 közötti molarányt alkalmaznak.

Rendszerint a készülékbe a sósavat mérjük be és ehhez adagoljuk az anilinszármazékot. Előnyösen 10 % és 37 % közötti koncentrációjú vizes sósavoldatot alkalmazunk.

A kapott anilínium-hidroklorid vizes oldatához nátrium-nitrit vízzel készített oldatát adjuk, általában 1:0,8 és 1:1,2 közötti, előnyösen 1:0,9 és



1:1,1 közötti, különösen előnyösen 1:1,0 és 1:1,05 közötti mólarányban, az anilinszármazékot a nátrium-nitritre vonatkoztatva. Nátrium-nitrit oldatként előnyösen 30 % és 60 % közötti koncentrációjú oldatot alkalmazunk. A megadott reakciókörülmények között a diazóniumsó képződése általában 10-120 perc alatt végbemegy.

Az inert, vízzel nem elegyedő oldószert hozzáadhatjuk az 1,3-dikarbonil vegyület hozzáadása előtt, alatt vagy után. Előnyösen úgy járunk el, hogy a diazónium-só vizes oldatához adjuk az 1,3-dikarbonil vegyület inert oldószerezrel készített oldatát. Az 1,3-dikarbonil vegyületből 0,8-1,2, előnyösen 0,9-1,1, különösen előnyösen mintegy 1,03 mólt alkalmazunk a reakcióba vitt anilin 1 móljára vonatkoztatva.

Az inert oldószerből, tömegarányban kifejezve 2,5, előnyösen 2,5-3,5, különösen előnyösen 3-3,5 részt veszünk 1 rész 1,3-dikarbonil vegyületre vonatkoztatva.

A találmány szerinti eljárást például $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezhetjük. Előnyösen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, különösen előnyösen -5 és $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre az eljárást.

Az eljárást általában közönséges nyomáson végezzük, de alacsonyabb és magasabb nyomást is alkalmazhatunk. Magasabb nyomáson különösen akkor végezzük az eljárást, amikor a reakcióelegy valamely komponense(i) forr(nak) a kívánt reakcióhőmérsékleten közönséges nyomás esetében.

Alkalmas oldószerek a szénhidrogének, előnyösek az aromás szénhidrogének, például benzol, toluol vagy xilol, különösen előnyösen toluolt használunk.



Az (I) és (II) általános képletben Ar jelentése előnyösen egy 1-10 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoporttal egy-négyszeresen, előnyösen egy vagy kétszeresen helyettesített fenilcsoport.

E vegyületekben a nitrogénatomhoz képest legalább egyik orto-helyzet szubsztituálatlan, előnyösen azonban egyik orto-helyzetben sincs szubsztituens.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához a d) lépésben a reakcióelegyhez egy bázist adunk. Bázisként általában szervetlen bázisokat használunk, például alkáli- és alkáliföldfém-hidroxidokat, előnyösen nátrium- vagy kálium-hidroxidot alkalmazunk.

A bázisból előnyösen 0,9-1,7, különösen előnyösen 1,1-1,5 ekvivalenst alkalmazunk a reakcióba vitt 1,3-dikarbonil vegyület ekvivalensére vonatkoztatva. A bázist előnyösen 8 % és 32 % közötti koncentrációjú vizes oldat formájában alkalmazzuk. Előnyösen a hozzáadáskor a pH-t ellenőrizzük. A reakció végén enyhén savas, így pH=4,0 és pH=6,0 közötti, előnyösen pH=5,0 és pH=5,5 közötti pH-t állítunk be.

A reakcióelegy feldolgozása nem kritikus. A termék 18 óra múlva kikristályosodik, amelyet előnyösen 30-48 óra múlva szűréssel vagy centrifugálással különítünk el, majd azt vízzel és toluollal mossuk, végül szárítjuk.

Az (I) általános képletű fenil-hidrazon-származékokból önmagában ismert módon, például a szakirodalomban [W.J. Houlihan, Ed., Chemistry of Heterocyclic Compounds-Indoles Pt 1, 232-316, (1972)] leírt módszer szerint Lewis-savakkal, előnyösen cink-kloriddal végzett reakcióval állíthatók elő (III) általános képletű indolszármazékok, ahol

R¹ és n jelentése a fenti;



R² jelentése alkil- vagy alkoxicsoport; és

m jelentése 0, 1, 2, 3 vagy 4.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással fenil-hidrazon-származékok anilinszármazékokból és 1,3-dikarbonil vegyületekből kiindulva, úgynevezett egy-lombik módszerrel magas hozammal és nagy tisztaságban nyerhetők. Így a találmány szerinti eljárás lényegesen gazdaságosabb, és a technika állásához viszonyítva magasabb hely- és időkihozatazt ér el.

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről, az oltalmi kör korlátozása nélkül.

1. példa

6-(Etoxi-karbonil)-6-(4-metoxi-fenil-hidrazono)-hexánkarbonsav előállítás

138,2 kg koncentrált sósav és 395 l víz elegyéhez keverés és hűtés közben 74,0 kg p-anizidint adunk, majd az oldatot 2 órán át 0 °C-on inert gáz-atmoszférában keverjük. Ezt követően 42 kg nátrium-nitrit 60 l vízzel készített oldatát adagoljuk hozzá 0 és +2 °C közötti hőmérsékleten 3 óra alatt, majd a reakcióelegyet 30 percen át keverjük. Majd 102 kg ciklohexán-2-karbonsav-etil-észter 347 kg toluóllal készített elegyét 0 °C-on 1 óra alatt hozzáadagoljuk és a reakcióelegyet további 1 órán át keverjük.

Az így kapott reakcióelegyhez 101 kg 32 %-os nátronlúg és 248 l víz elegyét adagoljuk hozzá mintegy 4 óra alatt 5 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten úgy, hogy a reakcióelegy pH-ja nyolcnál ne legyen nagyobb.

Végül a reakcióelegyből kristályosítással nyerjük a cím szerinti terméket, olvadáspontja 97 °C. Hozam: 70 % (p-anizidinre vonatkoztatva).



Összehasonlító példa

Az 1. példa szerint járunk el, kivéve, hogy a ciklohexán-2-karbonsav-
-etil-észtert toluol helyett izopropanolban adagoljuk a reakcióelegyhez. Így
sötétbarna, kenőcsszerű masszát kapunk, amely toluol hozzáadásával nem
kristályosítható.



Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás szubsztituált fenil-hidrazon-származékok diazónium-sókból és 1,3-dikarbonil vegyületből az alábbi a)-c) lépéseken át történő előállítására, melynek során

- a) egy anilinszármazékot sósavval kezelünk, majd
- b) nátrium-nitrit vízzel készített oldatát adjuk hozzá, majd
- c) az 1,3-dikarbonil vegyülettel inert oldószerben reagáltatjuk, *azzal jellemezve*, hogy a c) lépésben egy vízzel nem elegyedő oldószert, előnyösen egy aromás szénhidrogént alkalmazunk.

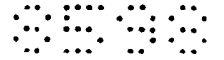
2. Eljárás (I) általános képletű fenil-hidrazon-származékok - ahol Ar jelentése a fenti - egy (III) általános képletű 2-(alkoxi-karbonil)-cikloalkanonnal - ahol R¹ és n jelentése a fenti - az 1. igénypont szerint reagáltatunk, majd a d) lépésben egy bázissal, előnyösen egy alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxiddal kezeljük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a c) lépésben a pH-t 5,0 és 7,5 közé állítjuk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az a)-c) lépéseket ugyanabban a készülékben, közbülső feldolgozás nélkül, -20 °C és +25 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

5. A 2-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a d) lépésben a bázist lassan, olyan ütemben adjuk a reakcióelegyhez, hogy a pH 9,0 és 4,0 között, előnyösen 8,0 és 5,0 között legyen.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót keveréssel és inertgáz-atmoszférában hajtjuk végre.



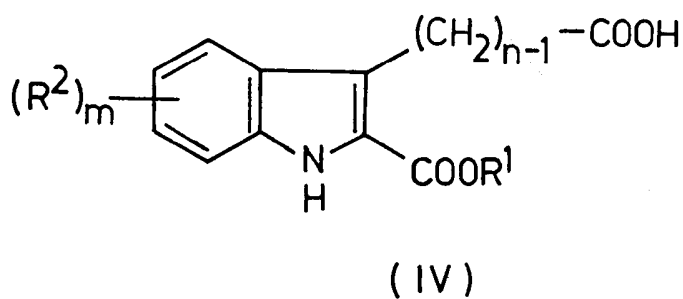
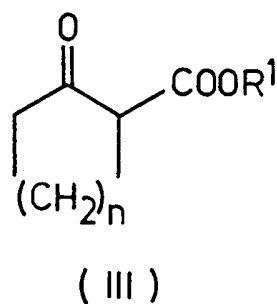
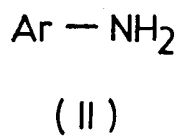
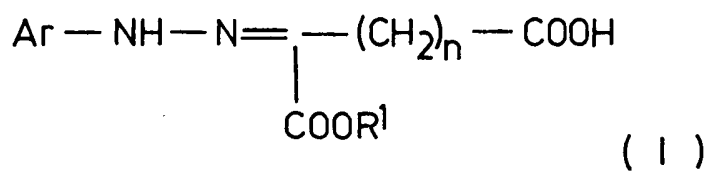
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerint előállított szubsztituált fenil-hidrazon-származékok alkalmazása indolszármazékok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy azokat önmagában ismert módon egy Fischer-féle indol-szintézisnek vetjük alá.

10-szeres + 10-szeres (nagy) =
 10-szeres
 10-szeres

A meghatalmazott:

Dr. Péter P. P.
 Szakdolgozó, 10-szeres

[Handwritten signature]



22.08.1972