



SZABADALMI LEÍRÁS

178581

Bejelentés napja: 1979. VI. 22. (HO-2161)

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 209/86

Amerikai Egyesült Államok-beli elsőbbsége:
1978. VI. 26. (919.010)

Közzététel napja: 1981. IX. 28.

Megjelent: 1983. IV. 30.

Feltalálók:

Berger Leo vegyész, Montclair, N. J., Corraz Alfred John vegyész, Wayne, N. J., Parrish David Richard vegyész, Glen Ridge, N. J., Scott John William vegyész, Upper Montclair, N. J., Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

F. Hoffmann-la Roche et Co.
Aktiengesellschaft, Basel, Svájc

Eljárás 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsav előállítására

1

Találmányunk tárgya új eljárás az (V) képletű 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsav előállítására oly módon, hogy

1. a (IIIb) képletű vegyületet dehidratálószerrel kezeljük, és

2. az így módon kapott (IV) képletű vegyületet hidrogénezünk, vagy a (IIIb) képletű vegyületet hidrogenolízisnek vetjük alá és az a) vagy b) eljárás szerint kapott (V) képletű vegyületet kinyerjük.

Az a) eljárás 1. és 2. lépése [(IIIb) $\rightarrow$ (IV) $\rightarrow$ (V)]

A (IIIb) képletű 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsavat dehidratálószerrel (pl. szerves savval mint pl. sósavval vagy kénsavval) kezeljük iners szerves oldószerben (pl. tetrahidrofuranban). A dehidratálást előnyösen a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben végezzük el. Ezután a képződő 6-klór- α -metilén-2-karbazol-ecetsavat hidrogénező ágenssel kezeljük (pl. hidrogénnel platinaoxid jelenlétében egy alkanolban pl. metanolban vagy etanolban). Így módon az (V) képletű 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsavhoz jutunk.

eljárás [(IIIb) $\rightarrow$ (V)]

A (IIIb) képletű 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsavat hidrogenolízisnek vetjük alá. A reakcióhoz pl. valamely szerves savat (pl. kis szénatomszámú alkánkarbonsavat mint pl. jégecetet vagy propionsa-

2

vat) vagy szervesen savat (pl. sósavat) és valamely megfelelő vegyületet (– pl. sztanokloridot – alkalmazhatunk. Így módon egy lépésben jutunk a kívánt 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsavhoz.

5 Az (V) képletű vegyületet a reakcióelegyből szokásos elválasztási módszerekkel – pl. szűréssel – nyerhetjük ki. Az (V) képletű vegyület a gyógyászatban gyulladásgátló és analgetikus hatása révén alkalmazható ismert származék.

10 A (IIIb) képletű kiindulási anyagot oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) valamely (IIb) általános képletű vegyületet (ahol R^1 jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport) klórozunk és

15 b) a kapott (IIc) általános képletű vegyületet (ahol R^1 a fenti jelentésű) egy metil-Grignard-reagenssel vagy metil-lítiummal kezeljük, és

c) a kapott (IIIa) általános képletű vegyületet (ahol R^1 jelentése a fent megadott) bázissal kezeljük, vagy

20 d) egy kapott (IIc) általános képletű vegyületet bázissal kezelünk és

e) a kapott (IId) képletű savat egy metil-Grignard-reagenssel vagy metil-lítiummal kezeljük.

25

Az a) lépés [(IIb) $\rightarrow$ (IIc)]

A (IIb) általános képletű karbazol-2-oxálsav-(kis szénatomszámú)-alkil-észtert megfelelő klórozószerezrel (pl. szulfurilkloriddal) klórozzuk iners szerves

oldószerben (pl. dimetilformamidban vagy 1,2-diklór-etánban). A klórozást a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben vagy alacsonyabb hőmérsékleten (pl. -70°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. -40°C és kb. -60°C közötti hőmérsékleten) hajthatjuk végre. Alacsonyabb hőmérsékleten a klórozás a 6-helyzetben szelektíven játszódik le.

b) és c) lépés [(IIc) $\rightarrow$ (IIIa) $\rightarrow$ (IIIb)]

A (IIc) általános képletű 6-klór-karbazol-2-oxálsav-(kis szénatomszámú)-alkil-észtert egy metil-Grignard reagenssel (pl. valamely metil-magnéziumhalogeniddel, mint pl. metilmagnéziumjodiddal vagy -bromiddal) vagy metil-lítiummal reagáltatjuk iners szerves oldószer (pl. tetrahidrofuran vagy éter) jelenlétében, előnyösen alacsony hőmérsékleten (pl. $0-10^{\circ}\text{C}$ -on).

A kapott (IIIa) képletű 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsav-(kis szénatomszámú)-alkil-észtert bázissal (pl. valamely alkálifémhidroxiddal mint pl. nátriumhidroxiddal vagy káliumhidroxiddal) hidrolizáljuk iners szerves oldószer (pl. valamely alkanolban mint pl. etanolban). Ily módon a (IIIb) képletű 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsavhoz jutunk. A hidrolízist előnyösen a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben végezzük el.

d) és e) lépés [(IIc) $\rightarrow$ (IIId) $\rightarrow$ (IIIb)]

A (IIc) általános képletű 6-klór-karbazol-2-oxálsav-(kis szénatomszámú)-alkil-észtert előbb hidrolizáljuk, a hidrolízist a (IIIa) képletű vegyületek hidrolízisének ismertett módon végezzük el. Az így kapott (IIId) képletű 6-klór-karbazol-2-oxálsavat ezután egy metil-Grignard reagenssel vagy metil-lítiummal reagáltatjuk a (IIc) általános képletű vegyületek (IIIa) általános képletű vegyületekké történő átalakításánál leírt módon.

Az így kapott (IIIb) képletű 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsavat szokásos módszerekkel izolálhatjuk vagy a következő reakciólépésekben is situ használhatjuk fel.

A (IIb) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) karbazolt kis szénatomszámú alkanol-csoport bevitelére alkalmas szerrel reagáltatunk,

b) a kapott (I) képletű 9-(kis szénatomszámú)-alkanoil-karbazolt (ahol R jelentése kis szénatomszámú alkanol-csoport) a megfelelő 9-(kis szénatomszámú)-alkanoil-karbazol-2-oxálsav-(kis szénatomszámú)-alkil-észterre alakítjuk, és

c) a kapott (IIa) általános képletű vegyületből (ahol R jelentése a fent megadott és R^1 jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport) a kis szénatomszámú alkanol-csoportot eltávolítjuk.

a) lépés [karbazol $\rightarrow$ (I)]

Karbazolt kis szénatomszámú alkanolezőszerrel (pl. egy alkánkarbonsavanhidriddel mint pl. ecetsavanhidriddel vagy propionsavanhidriddel) reagáltatunk

iners szerves oldószerben (pl. egy halogénezett alkánban mint pl. metilénklórban vagy kloroformban) szervesen sav (pl. sósav, hidrogénbromid vagy kénsav) jelenlétében. A reakciót előnyösen a reakcióelegy visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben végezzük el.

b) lépés [(I) $\rightarrow$ (IIa)]

A kapott (I) általános képletű 9-(kis szénatomszámú)-alkanoil-karbazolt a megfelelő (IIa) általános képletű oxaláttá alakítjuk pl. oly módon, hogy egy kis szénatomszámú alkil-oxalilhalogeniddel (pl. etil-oxalilklóriddal) reagáltatjuk iners szerves oldószerben (pl. halogénezett alkánban, mint pl. metilénklórban) Lewis-sav (pl. alumíniumklór, titánnitrat, klorid vagy bórtitrat) jelenlétében. A reakciót előnyösen kb. $0-50^{\circ}\text{C}$ -on, különösen előnyösen kb. $0-25^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleten végezzük el.

c) lépés [(IIa) $\rightarrow$ (IIb)]

A (IIa) általános képletű 9-(kis szénatomszámú)-alkanoil-karbazol-2-oxálsav-(kis szénatomszámú)-alkil-észterek dezacilezését pl. szervesen savakkal (pl. kénsavval vagy sósavval) valamely alkanol (pl. metanolos vagy etanolos) közegben végezzük el. A reakciót kb. $10-80^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleten végezzük el. Ily módon a kívánt (IIb) általános képletű karbazol-2-oxálsav-(kis szénatomszámú)-alkil-észterhez jutunk.

A (IIb), (IIIb) és (V) általános képletű vegyületek előállításánál a közbenső termékeket izolálhatjuk vagy a következő lépésben in situ használhatjuk fel. A reaktánsok molaránya nem döntő jelentőségű tényező, a komponenseket azonban előnyösen ekvimoláris arányban alkalmazhatjuk.

A 3,896.145 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás szerint az (V) képletű vegyület az α -metil-3-oxo-ciklohexán-malonsav-dietilészterből kiindulva 19,7%-os kitermeléssel állítható elő. Ezzel szemben a találmányunk tárgyát képező új eljárással az (V) képletű vegyületet a könnyen hozzáférhető, egyszerűen beszerezhető karbazolból kiindulva 39,4%-os összkitermeléssel nyerjük.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

167,2 g karbazol és 400 ml metilénklór szuszpenziójához keverés közben 103 ml ecetsavanhidridet és 2,0 ml tömény kénsavat adunk. A reakcióelegyet gázmentesítjük, nitrogén-atmoszféra alá helyezzük és visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 20 órán át forraljuk. A kapott oldatot 20°C -ra hűtjük és keverés közben 175 g nátriumhidrogénkarbonátnak 1600 ml vízzel képezett oldatába öntjük. Az elegyet 30 percen át keverjük, majd a vizes réteget 200 ml metilénklóriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat 200 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet 1 órán át kalciumklóriddal és

10 g aktív szénnel (Carbon black) keverjük. Az elegyet szűrjük és 400 ml metilénkloriddal mossuk. Ily módon szűrlet alakjában összesen 1000 ml 1 mólos 9-acetil-karbazol-oldatot kapunk, mely igen hosszú időn át stabil.

600 g alumíniumklorid és 2000 ml metilénklorid szuszpenzióját keverés közben gázmentesítjük, nitrogén-atmoszféra alá helyezzük és jégfürdőn 3°C -ra hűtjük. Ezután a 9-acetil-karbazol-oldat és 134 ml etil-oxalilklorid elegyét adjuk 2 óra alatt hozzá olyan ütemben, hogy a belső hőmérsékletet 5°C -on tartjuk. A nitrogén-bevezetést megszüntetjük és a rendszerből a sósavgázt leszívjuk. A jégfürdőt 25°C -os vízfürdővel cseréljük le. A fürdő hőmérsékletét 45°C -ra emeljük és a keverést 15 per-
cen át folytatjuk. A belső hőmérséklet 35°C -ra emelkedik és a visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralást 1 órán át folytatjuk.

Ezután 1 óra alatt 2000 ml etanolt adunk hozzá és a visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralást folytatjuk. Az elegyet 1 órán át 4000 ml 6 n sósavval visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, a kétfázisú elegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük. A vizes réteget 500 ml metilénkloriddal extraháljuk, és az egyesített szerves oldatokat leszűrjük. Az oldószer eltávolítása után nyers kristályos etil-9-acetil-karbazol-2-oxalátot kapunk.

A kapott nyers etil-9-acetil-karbazol-2-oxalát, 1000 ml etanol és 100 ml 6 n kénsav elegyét gázmentesítjük, nitrogén-atmoszféra alá helyezzük és visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 1,5 órán át forraljuk. A homogén elegyet 20°C -ra hűtjük és 1 órán át 3000 ml vízzel kezeljük. A képződő szuszpenziót további 30 percen át keverjük, majd leszűrjük. A szilárd anyagot 3000 ml vízzel mossuk és szárítjuk. A kapott por alakú anyagot 3000 ml kloroformmal visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Kevés oldhatatlan anyagot és kevés vizes fázist figyelünk meg. Az elegyet szűrjük és 2000 ml 0,5 n vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A kloroformos oldatot 10 percen át nátriumszulfáttal és 25 g aktív-szénnel (Carbon black) keverjük, szűrjük és 60°C -on 800 ml-es térfogatra bepároljuk. Az elegyet melegítjük, majd a képződő oldathoz 1 óra alatt szobahőmérsékleten 3200 ml n-hexánt adunk. A képződő szuszpenziót szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd leszűrjük, a szilárd anyagot 1000 ml 4:1 arányú n-hexán-kloroform eleggyel mossuk és szárítjuk. 181 g etil-karbazol-2-oxalátot kapunk. op.: $130,5-131,5^{\circ}\text{C}$.

2. példa

267,28 g etil-karbazol-2-oxalát és 2000 ml dime-
tilformamid oldatát gázmentesítjük, nitrogén-atmoszféra alá helyezzük és -42°C -ra hűtjük. Ezután 75 perc alatt 95 ml szulfurilkloridot adunk hozzá és a hőmérsékletet -42°C és -45°C közötti értéken tartjuk. A hőmérsékletet 1 óra alatt kb. 0°C -ra hagyjuk emelkedni, majd az oldathoz 1 óra alatt 5000 ml vizet adunk. A képződő szuszpenziót 30 percen át keverjük és le-

szűrjük. A szilárd anyagot 2000 ml vízzel mossuk és 16 órán át szárítjuk. A nyers etil-6-klór-karbazol-2-oxalátot 9500 ml kloroformban visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben felvesszük, 75 g aktív szénnel (Carbon black) kezeljük, szűrjük és 2500 ml forró kloroformmal mossuk. Az egyesített szűrleteket 7600 ml-es térfogatra bepároljuk, majd az oldatot 7600 ml n-hexánnal hígítjuk, szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük és leszűrjük. A szilárd anyagot 600 ml 1:1 arányú kloroform-n-hexán eleggyel mossuk és szárítjuk. 228 g etil-6-klór-karbazol-2-oxalátot kapunk, op.: $172,5-173^{\circ}\text{C}$.

3. példa

75,43 g etil-6-klór-karbazol-2-oxalát és 25 ml metanol elegyéhez 19,6 g káliumhidroxidnak 375 ml vízzel képezett oldatát adjuk. A képződő szuszpenziót gázmentesítjük, nitrogén-atmoszféra alá helyezzük és keverés közben 1,0 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Narancssárga oldat képződik. A melegítést abbahagyjuk és az oldathoz előbb 200 ml vizet, majd 52,5 ml 6 n sósavat adunk. A szuszpenziót 10 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A képződő szuszpenziót jégfürdőn 30 percen át hűtjük. A szilárd anyagot szűrjük, 750 ml vízzel mossuk és szárítjuk. Vöröses-narancssárga szilárd anyag alakjában 67,5 g nyers 6-klór- α -oxo-karbazol-2-ecetsavat kapunk.

27,2 g magnézium és 1125 ml tetrahidrofurán szuszpenzióját gázmentesítjük és nitrogén-atmoszféra alá helyezzük. A lombikba 1 óra alatt 80 ml metilbromidot desztillálunk bele, majd kb. 10 perc elteltével jégfürdőn lehűtjük és a metilbromid áramlást úgy szabályozzuk, hogy a belső hőmérséklet 20°C és 28°C között maradjon. Az elegyet további 1 órán át hűtés nélkül keverjük.

A nyers 6-klór- α -oxo-karbazol-2-ecetsav és 750 ml tetrahidrofurán zavaros oldatát gázmentesítjük, nitrogén-atmoszféra alá helyezzük és jégfürdőn való hűtés közben 1,5–2 óra alatt olyan ütemben adunk hozzá metilmagnéziumbromid-oldatot, hogy a belső hőmérséklet 8°C -on maradjon (gáz-fejlődés). A jégfürdőt a helyén hagyjuk, a reakcióelegy egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre melegszik fel. Az elegyet jégfürdőn ismét lehűtjük és 30 perc alatt 250 ml 6 n sósavat adunk hozzá olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 15°C -on maradjon. Az elegyhez 500 ml telített nátriumklorid-oldatot adunk, hűtés nélkül 30 percen át keverjük, szűrjük és 200 ml tetrahidrofuránnal mossuk. A szűrlet vizes rétegét 200 ml tetrahidrofuránnal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokból 60°C -on a tetrahidrofuránt ledesztilláljuk. A maradékot 1000 ml vízben szuszpendáljuk, majd a kapott szuszpenziót 1 órán át keverjük. A kapott finomeloszlású szuszpenziót szűrjük, a szűrőn levő szilárd anyagot 4000 ml vízzel mossuk és szárítjuk. 72,8 g terméket kapunk, mely 94,1% 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsavat, 5,4% 6-klór- α -metilén-2-karbazol-ecetsavat és 0,5% ismeretlen szerkezetű vegyületet tartalmaz. A kapott nyers 6-klór- α -hidroxi- α -

-metil-karbazol-2-ecetsav és 6-klór- α -metilén-2-karbazol-ecetsav 1685 ml jégecettel képezett szuszpenziójához 225 g sztanoklorid-dihidráatot adunk. A reakcióelegyet gázmentesítjük, nitrogén-atmoszféra alá helyezzük, 470 ml tömény sósavat adunk hozzá és 40 °C-on 22 órán át melegítjük. Mintegy 4–5 óra elteltevel gyakorlatilag az összes 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsav nyers 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsavvá alakul. A 6-klór- α -metilén-2-karbazol-2-ecetsav és a nyers 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsav oldatához 185 g platinaoxidot adunk. A képződő oldatot 50 ml ecetsavval üvegbélésű edénybe visszük át, 34,5 bar hidrogén nyomás alá helyezzük és rázatás közben 22 órán át 40 °C-on melegítjük. Az oldatot 50 ml ecetsavval kimossuk és 3750 ml vízzel hígítjuk. A képződő szuszpenziót hűtés közben 2,0 órán át keverjük és szűrjük. A szilárd anyagot 2000 ml 2 n sósavval, majd 6000 ml vízzel mossuk és szárítjuk. 65 g nyers 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsavat kapunk. Op.: 207,5–208 °C.

4. példa

5 g karbazol, 50 ml kloroform, 5 ml ecetsavanhidrid és 3 csepp tömény kénsav oldatát keverés közben vízmentes nitrogén-atmoszférában visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett 5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot éter és víz között megosztjuk. A víz elválasztása után a szerves fázist vízzel, híg nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk, majd az éteres oldatot vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és az étert ledesztilláljuk. 6,1 g 9-acetil-karbazolt kapunk, op.: 76–77 °C.

20 g 9-acetil-karbazol, 16 g etil-oxalil-klorid és 120 ml metilénklorid oldatát keverés közben vízmentes nitrogén-atmoszférában 60 g vízmentes alumíniumklorid és 200 ml metilénklorid +3 °C-ra hűtött elegyéhez csepegtetjük. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, miközben a hőmérséklet 3 °C-ról 10 °C-ra emelkedik. Ezután a reakcióelegyet fél órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd jég és tömény sósav elegyébe öntjük. A vizes elegyet 1200 ml metilénkloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 1600 ml vízzel mossuk, vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott maradékot (28,3 g) éterrel kezeljük, szűrjük és szárítjuk. 21,2 g (71,4%) 9-acetil-karbazol-2-oxálsav-etilésztert kapunk. Op.: 101–107 °C.

5. példa

6 g 9-acetil-karbazol-2-oxálsav-etilészter, 150 ml metanol és 2 ml tömény sósav (12 n) oldatát keverés közben 5 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metanolból kristályosítjuk. 4,6 g (93,6%) karbazol-2-oxálsav-metilésztert kapunk. Op.: 190–193 °C.

6. példa

11 ml szulfurilklorid és 60 ml 1,2-diklór-etán-oldatát keverés közben visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben 2,8 g karbazol-2-oxálsav-metilészter és 300 ml 1,2-diklór-etán oldatához csepegtetjük vízmentes nitrogén-atmoszférában. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet keverés közben 20 percen át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot éter és víz között megosztjuk. Az éteres réteget elválasztjuk, vízzel, híg nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és vízzel mossuk, az éteres oldatot vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és az étert ledesztilláljuk. A maradékot (3,0 g) kloroformból átkristályosítjuk. 1,75 g (54,8%) terméket kapunk. Metanolos második átkristályosítás után 1,3 g 6-klór-karbazol-2-oxálsav-metilésztert kapunk. Op.: 191–193 °C.

7. példa

2,9 g metil-magnézium-jodid (melyet 0,42 g magnéziumból és feleslegben vett 4,2 g metiljodidból készítünk 40 ml éterben) oldatát keverés közben 2 g 6-klór-karbazol-2-oxálsav-metilészter és 100 ml tetrahydrofurán 2 °C-on hűtött oldatához csepegtetjük. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet hűtés nélkül 1 órán át keverjük, majd jégfürdőn ismét lehűtjük. Ezután 4 ml tömény sósav és 60 ml víz elegyét csepegtetjük hozzá. Az elegyet nátriumkloriddal telítjük és 5 x 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk, az étert ledesztilláljuk. A maradékot (2,5 g) 100 ml etanolban oldjuk, majd 20 ml 3 n nátriumhidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 900 ml vízben oldjuk és leszűrjük. A szűrlethez kis feleslegben tömény sósavat adunk és a felszabadított savat 3 x 200 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk, szűrjük és az étert ledesztilláljuk. A szilárd maradékot (1,5 g) kloroformmal eldörzsöljük és szűrjük. 1,2 g (59,6%) terméket kapunk. A nyers (400 mg) sav átkristályosítása után 206 mg 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsavat kapunk. Op.: 218–220 °C.

8. példa

0,4 g 6-klór- α -hidroxi- α -metil-karbazol-2-ecetsav, 20 ml tetrahydrofurán és 0,8 ml tömény kénsav oldatát keverés közben visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben 22 órán át forraljuk. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük és 300 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk és az étert ledesztilláljuk. A maradékot etilacetáttól kristályosítva 0,1 g (12%) terméket kapunk, melyet metanolból átkristályosítunk. Ily módon 45 mg 6-klór- α -metilén-karbazol-2-ecetsavat kapunk. Op.: 233–234 °C (bomlás).

9. példa

40 mg 6-klór- α -metilén-karbazol-2-ecetsav, 50 ml etanol és 30 mg platinaoxid elegyét hidrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten rázatjuk. 7 óra elteltével a katalizátort leszűrjük, majd a szűrletből az etanolt ledesztilláljuk. A maradékot kloroformból kristályosítjuk. 13 mg (32,3%) 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsavat kapunk. Op.: 184–186 °C (bomlás).

Szabadalmi igénypont:

Eljárás az (V) képletű 6-klór- α -metil-karbazol-2-ecetsav előállítására azzal jellemezve, hogy
5 a₁) a (IIIb) képletű vegyületet dehidratálószerrel kezeljük, és
a₂) az így módon kapott (IV) képletű vegyületet hidrogénezzük, vagy a (IIIb) képletű vegyületet hidrogenolízisnek vetjük alá és az a) vagy b) szerint
10 kapott (V) képletű vegyületet kinyerjük.

2 lap képletekkel

2/1



