

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45366

F. Hoffmann— La Roche & Co *)

Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Kl. 12 p, 10

✓ MKP wzd 27/68

MS

Sposób wytwarzania związków szeregu karbazolu

Patent trwa od dnia 8 lipca 1959 r.

Pierwszeństwo: 25 lipca 1958 r. dla zastrz. 2, 3, 4;

13 listopada 58 r. dla zastrz. 5, 7;

29 listopada 58 r. dla zastrz. 1;

30 stycznia 1959 r. dla zastrz. 6 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków szeregu karbazolu o wzorze ogólnym I, ewentualnie ich soli zwykłych albo czwartorzędowych. Tworzenie soli można przeprowadzić przy jednym lub przy kilku atomach azotu. W powyższym wzorze R_2 do R_3 oznacza wodór, grupę nitrową albo alkoksyłową lub chlorowec, R_1 i R_{10} oznacza wodór albo rod-

nik alkilowy lub alkilidenowy ewentualnie podstawiony wolną albo estryfikowaną lub eteryfikowaną grupą hydroksylową.

Związki, w których R_1 względnie R_{10} oznaczają grupy hydroksyetylidenowe, mogą występować w zależności od sposobu wytwarzania albo w postaci układu otwartego według wzoru Ia, albo w postaci półcyklicznej lub pełnocyklicznej, prawdopodobnie zgodnie z wzorami Ib ewentualnie Ic.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Karl Bernauer, Paul Karrer, Hans Schmid, Andor Fürst, Arthur Boller i Hans Els.

Sposób według wynalazku polega na tym, że aldehyd o wzorze ogólnym 2 poddaje się kondensacji ze sobą, albo z innym aldehydem o takim samym wzorze ogólnym 2 przez ogrza-

wanie, najlepiej w obecności kwasu, a jeśli to jest pożądane, poddaje przed lub po kondensacji przemianie w związek czwartorzędowy, ewentualnie przeprowadza w zwykłą sól.

Do wytwarzania stosowanych jako materiały wyjściowe aldehydów można stosować naturalne alkaloidy kulczyby. Tak np. otrzymuje się aldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 do R_5 oznacza wodór, a R_1 — grupę etylidenową, przez eliminację pierwszorzędowej grupy hydroksylowej z aldehydu otrzymanego ze strychniny według Wielanda i Gumlicha (Ann. der Chemie, tom 494 (1932), str. 191 i tom 500 (1933), str. 60 i następne, zwłaszcza str. 72). Związki wyjściowe według wzoru 2, w których R_1 oznacza grupę ω -hydroksyetylidenową, występują przy prawidłowym ułożeniu przestrzennym przynajmniej częściowo w postaci wewnętrznych półacetalu. Dotyczy to zwłaszcza wyżej wspomnianego aldehydu według Wielanda i Gumlicha'a.

W wyżej podanych wzorach oznaczają rodniki R_2 do R_5 wodór, grupę nitrową i alkoksylową (np. metoksylową) albo chlorowec (np. chlor, brom, jod), przy czym dwa sąsiadujące rodniki mogą tworzyć mostek, np. dwuoksymetylenowy. R_1 oznacza wodór albo alkil, np. resztę metylową, etylową albo n-butyłową, albo grupę alkilidenową, np. grupę etylidenową albo resztę alkilową, ewentualnie alkilidenową podstawioną wolną lub estryfikowaną albo eteryfikowaną grupę hydroksylową, np. resztę ω -hydroksyalkilidenową, jak np. ω -hydroksyetylidenową, acetoksyetylidenową lub metoksyetylidenową. Jako środki stosowane do przeprowadzania w związki czwartorzędowy nadają się np. haloidki lub siarczany alkoholi, np. haloidek alkilowy albo alkilenowy, jak jodek metylu, bromek metylu, bromek alilu albo siarczan dwumetylu. Do wytwarzania soli można ponadto stosować kwasy nieorganiczne i organiczne, np. kwas siarkowy, kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas jodowodorowy, kwas fosforowy, kwas szczawiowy, kwas toluenosulfonowy, kwas metanosulfonowy, kwas pikrynowy. Odpowiednim związkiem wyjściowym jest np. 6-formylo-13-etylideno-1,2,3a,4,5,6,8a,7-oktahydro-3,5-etanopirolo (2,3-d)-karbazol ewentualnie 6-formylo-13-(2-hydroksyetylideno)-1,2,3a,4,5,6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazol.

Korzystnie jest prowadzić kondensację w obecności kwasu, najlepiej kwasu organicznego, jak kwas octowy, mrówkowy, szczawiowy

albo kwaśnego buforu, np. o wartości $pH = 4-5$. Reakcję można prowadzić w rozpuszczalniku, np. organicznym kwasie, wodzie, alkoholu, estrze octowym. Korzystnie jest stosować działający jako środek kondensujący kwas jednocześnie jako rozpuszczalnik, bowiem zasadowe aldehydy łatwo rozpuszczają się w kwasach. Korzystnie jest stosować wodny roztwór buforujący, ewentualnie rozcieńczony wodny albo bezwodny kwas octowy zarówno jako środek kondensujący i jako rozpuszczalnik. Korzystnie jest też pracować z wyłączeniem tlenu i światła.

Według jednego z przykładów wykonania sposobu według wynalazku aldehyd o wzorze ogólnym 2 poddaje się wprawdzie przy trzeciorzędowym atomie azotu przemianie w związek czwartorzędowy. Reakcję tę prowadzi się znanym sposobem, najlepiej w obecności rozpuszczalnika, np. benzenu. Następnie poddaje się utworzoną czwartorzędową sól aldehydu według wzoru 2 kondensacji na odpowiedni związek o wzorze 1. Kondensację osiąga się najkorzystniej przez ogrzewanie czwartorzędowej soli związku II w roztworze kwaśnym. Korzystnie jest wymienioną czwartorzędową sól ogrzewać w rozcieńczonym kwasie octowym albo w mieszaninie zawierającej kwas octowy lodowaty i octan potasowcowy do temperatury $50-100^\circ C$.

Według innego sposobu wykonania przedmiotu wynalazku aldehyd o wzorze 2 poddaje się wprawdzie kondensacji sposobem wyżej opisanym, po czym utworzony produkt kondensacji poddaje się przemianie w związek czwartorzędowy. W tym przypadku do przeprowadzenia produktu kondensacji w związek czwartorzędowy potrzeba co najmniej podwójnej ilości molowej środka stosowanego do przeprowadzenia tej przemiany.

Można również kondensować równocząsteczkowe ilości aldehydu o wzorze 2 oraz soli czwartorzędowej tego samego aldehydu, po czym można utworzony produkt zawierający tylko jedną czwartorzędową grupę amoniową wyosobnić z mieszaniny reakcyjnej.

Sposób według wynalazku można również przeprowadzić przez poddanie kondensacji dwóch różnych aldehydów odpowiadających ogólnemu wzorowi 2, albo w postaci trzeciorzędowego albo czwartorzędowego związku. Tworzą się wówczas między innymi niesymetrycznie zbudowane związki. Jeśli np. przeprowadzić 6-formylo-13-etylideno-1,2,3a,4,5,6,8a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d) karbazol za

pomocą jodku metylu w odpowiedni metylojodek i ten związek poddać kondensacji z 6-formylo-13-(2-hydroksyetylideno)-1,2,3a,4,5,6,6a,7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolem, otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R_2 do R_6 oznacza wodór, R_1 oznacza ω -hydroksyetyliden, a R_{10} etyliden i w którym atom azotu w położeniu 3' staje się czwartorzędowym przez przyłączenie grupy metylowej. Otrzymany związek może w zależności od reszty ω -hydroksyetylidenowej znajdować się w postaci układu otwartego albo cyklicznego, podobnie do wzorów 1a, ewentualnie 1b.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku można oczyszczać np. za pomocą chromatografii albo krystalizacji, poprzez trudno rozpuszczalne dwujodki albo dwupikryniany. Otrzymane produkty są związkami krystalicznymi, które odznaczają się wybitnym działaniem, zwłaszcza depresyjnym na układ nerwowy, niektóre z nich zwłaszcza podwójne czwartorzędowe sole wykazują działanie podobne do działania kurary. Nadają się do stosowania jako środki lecznicze.

Przykład I. 100 mg 6-formylo-13-etylideno-1,2,3a,4,5,6,6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolu rozpущa się w 10 ml benzenu i czterochlorku węgla (1:1) i zadaje nadmiarem jodku metylu. Po 5 minutach odsysa się od wydzielonego metylojodku. Metylojodek rozpущa się w mieszaninie acetonu i wody (1:1) i przepuszcza przez kolumnę AMBERLITU IRA-400 (Cl-postać jonowa). Otrzymany roztwór metylochorku odparowuje się w próżni do sucha. Pozostałość poddaje się chromatografii na proszku papierowym, przy czym jako rozpuszczalnik służy nasycony wodą metyloetyloketon z dodatkiem 5%-owego objętościowo metanolu. Frakcje, które na podstawie badania za pomocą chromatografii bibułkowej są czystym metylochorkiem 6-formylo-13-etylideno-1,2,3a,4,5,6,6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolu-3 łączy się i ogrzewa w 10 ml 5%-owego kwasu octowego w ciągu 10 godzin do 75°C. Po usunięciu rozpuszczalnika w próżni, produkt poddaje się chromatografii z wyżej podanym roztworem, stosując proszek z papieru. Frakcje, które na podstawie reakcji barwnej z siarczanem cerowym (4) i chromatogramu bibułkowego określono jako zawierające czysty dwuchlorek dwuhydrotoksyferyny, łączy się i odparowuje w próżni. Pozostałość rozpущa się w 1 ml wody i wytrąca dwujodek dwuhydrotoksyferyny za pomocą wodnego nasyconego roztworu jodku sodowego.

Stosowany jako materiał wyjściowy 6-formylo-13-etylideno-1,2,3a,4,5,6,6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazol można wytworzyć w następujący sposób: 100 mg aldehydu Wielanda — Gumlich'a 6-formylo-13-(2-hydroksyetylideno)-1,2,3a,4,5,6,6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolowego rozpущa się w 1,5 ml 40%-owego wodnego roztworu bromowodoru i 2 ml kwasu octowego lodowatego, zadaje 50 mg czerwonego fosforu i mieszaninę ogrzewa w ciągu 3½ godzin pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej. Następnie odsąca się fosfor, przesącz rozcieńcza za pomocą 1,5 ml kwasu octowego lodowatego i silnie mieszając zadaje w ciągu 30 minut 100 mg pyłu cynkowego. Następnie odsąca się nadmiar pyłu cynkowego, przemywa małą ilością kwasu octowego lodowatego, doprowadza za pomocą roztworu wodnego amoniaku wartość pH przesączu do 8—9 i wytrąca kilkakrotnie z mieszaniną zawierającą eter i chlorek metylenu w stosunku (3:1). W taki sposób poddaje się przemianie łącznie 1,6 g aldehydu Wielanda — Gumlich'a w porcjach 100 miligramowych. Połączony produkt surowy poddaje się chromatografii, stosując mieszaninę benzenu i chlorku metylenu (6:4) i 90 g tlenku glinowego (Brockmann) z 10% wody. 6-formylo-13-etylideno-1,2,3a,4,5,6,6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazol znajduje się w pierwszych nie krystalizujących eluatach. Rozdział od późniejszych frakcji eluowanych za pomocą mieszaniny benzenu i chloroformu oraz chloroformu, zawierających oprócz niezmienionego aldehydu Wielanda-Gumlich'a jeszcze inne produkty, przeprowadza się analizę w podczerwieni.

Przykład II. Równocząsteczkową mieszaninę 6-formylo-13-etylideno-1,2,3a,4,5,6a,7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolu oraz metylochorku 6-formylo-13-etylideno-1,2,3a,4,5,6,6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolu-3 ogrzewa się, jak podano w przykładzie I, w ciągu 10 godzin w 5%-owym kwasie octowym do temperatury 75°C. Następnie odparowuje się roztwór do sucha, rozpущa pozostałość w wodzie i sący roztwór przez kolumnę AMBERLITU IRA 400 (Cl-postać jonowa). Pozostałość otrzymana po odparowaniu roztworu, składająca się z mieszaniny dwuchorku dwuhydrotoksyferyny, dwuchlorowodoru dwunorhydrotoksyferyny i chlorowodoru chlorku nor-dwuhydrotoksyferyny, rozdziela się w kolumnie z proszku papierowego za pomocą mieszaniny zawierającej ester octo-

wy, pirydynę i wodę w stosunku 7.5:2.3:1.85. Ostatnie dwa związki (dwunorowy i norowy związek) dają przy dalszym metylowaniu dwuchlorek dwuhydrotoksyferyny.

Przykład III. 500 mg aldehydu Wielelanda-Gumlich'a [6-formylo-13-(2-hydroksyetylideno) - 1,2,3a,4,5,6a,7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolu], 1,1 g octanu sodowego (bezwodnego) i 35 ml kwasu octowego lodowatego ogrzewa się po starannym odgazowaniu w próżni, w rurze zatopionej w ciągu 15 godzin w temperaturze 80°C. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie. Roztwór alkaliczuje się i wytrząsa wyczerpująco z chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się za pomocą K_2CO_3 i następnie odparowuje. Pozostałość poddaje się chromatografii stosując 42 g tlenku glinowego (Brockmann, 12% wody).

Frakcja	rozpuszczalnik	substancja
1—3	benzen	eluat wstępny
4—16	„	karakuryna V
17—23	„	mieszanina
24—30	benzen + 20% eteru	aldehyd Wielelanda-Gumlich'a (kryst.)

Wyodrębniona z frakcji 4—16 karakuryna V, pod względem własności jest identyczna z produktem naturalnym.

Daje np. następujące reakcje barwne:	kolor:
z stężonym kwasem siarkowym	brunatny
z 5%-owym kwasem siarkowym	slabo pomarańczowo-brunatny
z chlorkiem żelazawym i kwasem siarkowym	niebieski
z stężonym kwasem azotowym	purpurowy
z siarczanem cerowym i kwasem siarkowym	purpurowoczerwony

Chlorowodorek i pikrynian łatwo krystalizują. Związek posiada widmo w ultrafiolecie takie, jak pochodne indoliny. Z otrzymanej karakuryny V otrzymuje się przez działanie kwasem karakurynę Va, a przez działanie na tę ostatnią za pomocą nadmiaru jodku metylu w obecności benzenu i ogrzewanie dwujodek C-toksyferyny. Karakurynę V można przeprowadzić w C-toksyferynę w sposób następujący:

65 mg karakuryny V rozpuszcza się w małej ilości benzenu i zadaje nadmiarem jodku metylu. Po godzinie odsysa się. Osad rozpuszcza się w mieszaninie acetonu i wody. Roztwór przepuszcza się przez kolumnę z AMBERLITU IRA 400 (postać chlorkowa). Eluat odparowuje

się w próżni. Pozostałość ogrzewa się z 5 ml buforu pH = 4.0 po starannym odgazowaniu w wysokiej próżni w ciągu 24 godzin w zamkniętej rurze w temperaturze 80°C.

Następnie wytrąca się za pomocą roztworu wodnego kwasu pikrynowego dwupikrynian toksyferyny, który po starannym przemyciu wodą przekrystalizowuje się w mieszaninie acetonu i wody.

Przykład IV. 100 mg 6-formylo-13-etylideno-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolu rozpuszcza się w 3 ml benzenu i zadaje 6 ml czystego jodku metylu. Po 5 minutach w temperaturze 20°C odsysa się wytrącony metylan jodu, przemycia eterem, suszy i w roztworze acetonu i wody przeprowadza w kolumnie AMBERLITU IRA 400 (postać chlorkowa) znanym sposobem w chlorek. Otrzymany bezpostaciowy chlorek rozpuszcza się w roztworze zawierającym 240 mg kwasu octowego lodowatego i 368 mg octanu sodowego. $3H_2O$ w 4 ml wody (pH = 4.6) zapatia mieszaninę w rurze przy wysokiej próżni i następnie ogrzewa w ciągu 4 godzin w temperaturze 70°C. Następnie rozcieńcza się 2 ml wody i wytrąca pikrynian przez dodanie nasyconego wodnego roztworu pikrynianu sodowego, który po dokładnym przemyciu wodą przeprowadza się w kolumnie z AMBERLITU IRA-400 znanym sposobem w chlorek. Otrzymany surowy chlorek rozdziela się chromatograficznie w rozpuszczalniku „C” (Helv. 41, 1269 (1958) na proszku celulozowym Nr 1), przy czym otrzymane eluaty bada się za pomocą chromatografii bibulowej. Frakcje zawierające produkt końcowy o wysokim stopniu czystości przekrystalizowuje się w mieszaninie metanolu i eteru i otrzymuje produkt końcowy:

$$[\alpha]_D^{20} = -599 \pm 4^\circ \quad (c = 0.583; 50\% \text{-owy alkohol})$$

który posiada taką samą biologiczną aktywność, jak naturalny dwuchlorek dwuhydrotoksyferyny, a przy ciepłym rozkładzie daje nordwuhydrotoksyferynę.

Przykład V. 500 mg metylujodku 6-formylo-13-(2-hydroksyetylideno)-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7-oktahydro-3,5-etanopirolo-(2,3-d)-karbazolu i 1,0 g octanu sodowego (bezwodnego) rozpuszcza się w 40 ml kwasu octowego lodowatego. Po starannym odgazowaniu w wysokiej próżni, mieszaninę stapia się i ogrzewa w ciągu 15 minut w łaźni wodnej w temperaturze

70°C. Następnie ogrzewa się w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i przepuszcza przez kolumnę AMBERLITU IRA-400 (postać chlorkowa), po czym ponownie odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml kwasu octowego lodowatego, oddziela od nierozpuszczalnej soli kuchennej i dodaje do przesączu 5 ml 0.08 ml roztworu kwasu p-toluenosulfonowego w kwasie octowym lodowatym. Po 15 minutowym stanie w temperaturze pokojowej zobojętnia się kwas p-toluenosulfonowy za pomocą bezwodnej sody. Następnie odparowuje się mieszaninę w próżni do sucha. Z pozostałego stężonego wodnego roztworu wytrąca się pikrynian za pomocą wodnego roztworu kwasu pikrynowego i po starannym przemyciu wodą przeprowadza ponownie w chlorek za pomocą wymienniacza jonowego. Mieszaninę chlorków zmydla się w ciągu 4 godzin za pomocą 10 ml stężonego amoniaku w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu pozostaje żółtawa pozostałość, z której otrzymuje się przez krystalizację w mieszaninie etanolu i metanolu czysty krystaliczny dwuchlorek C-toksyferyny.

Przykład VI. 90,0 g aldehydu Wielanda-Gumlich'a rozpuszcza się co najmniej w 2 litrach chloroformu pod chłodnicą zwrotną i przesączony na gorąco roztwór chłodzi poniżej 30°C. Mieszając dodaje się od razu 48,0 g jodku metylowego w 200 ml chloroformu. Niezwłocznie następuje wydzielanie metylojodku jako bezpostaciowej galaretki. Po odstaniu przez noc w temperaturze 0°C, osad odsąca się i przemywa 500 ml chloroformu, następnie 500 ml niskowrzącego eteru naftowego i suszy w próżni nad wodorotlenkiem potasowym bez dostępu światła. Po przekrystalizowaniu w 4 litrach metanolu otrzymuje się 80 g metylojodku, a po zagęszczeniu ługów macierzystych 31 g metylojodku.

$[\alpha]_D^{22} = -84.9^\circ$ ($c = 0.93$) w kwasie solnym;

$\lambda_{1\max} = 298\text{ m}\mu$, $\Sigma = 3080$; $\lambda_{\min} = 268\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 243\text{ m}\mu$ (w metanolu); temperatura topnienia: od 250°C brunatnieje. Z siarczanem Ce(IV) barwna reakcja pomarańczowo-żółta.

31,9 g metylojodku aldehydu Wielanda-Gumlich'a rozpuszcza się w 2 litrach 50%-owego metanolu na ciepło i roztwór przepuszcza przez kolumnę 320 ml amberlitu IRA-400 (postać Cl-) w 50%-owym metanolu. Kolumnę przemywa się 300 ml 50%-owego metanolu i eluat zagęszcza w próżni. Z pozostałości 25,7 g otrzy-

muje się po przekrystalizowaniu w etanolu i zagęszczeniu ługu macierzystego ogółem 20,3 g czystego metylochorku aldehydu Wielanda-Gumlich'a. Z siarczanem ceru IV daje związek barwę pomarańczowo-żółtą. $\lambda_{1\max} = 298\text{ m}\mu$, $\Sigma = 3120$; $\lambda_{\min} = 268\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 242\text{ m}\mu$ (w metanolu); temperatura topnienia od 250°C czernieje.

5 g metylochorku aldehydu Wielanda-Gumlich'a zawiesza się w 40 ml odpowietrzonego kwasu izomasłowego i mieszając ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 120°C w strumieniu azotu. Kwas izomasłowy usuwa się w parniku rotacyjnym w temperaturze 80°C w próżni, pozostałość zawiesza w 150 ml eteru i osad odsysa, przemywa trzykrotnie porcjami po 50 ml eteru i w próżni suszy nad wodorotlenkiem potasowym bez dostępu światła i powietrza.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w 80 ml metanolu na gorąco i filtruje. Na łaźni parowej zagęszcza się do 40 ml, zadaje 40 ml etanolu i w dalszym ciągu zagęszcza aż do zapoczątkowania wydzielania kryształów. Po odstaniu w temperaturze 0°C odsysa się, przemywa dwukrotnie 5 ml etanolu i dwukrotnie po 30 ml eteru. Otrzymany produkt suszy się 15 godzin bez dostępu powietrza i światła w temperaturze 60°C i 0.1 Torr. Otrzymuje się 3,4 g — 3,8 g czystego bezbarwnego dwuchorku C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 292\text{ m}\mu$; $\Sigma = 46400$ (w metanolu).

Inny przykład wykonania polega na tym, że 4 g suchego metylojodku aldehydu Wielanda-Gumlich'a poddaje się dimeryzacji, mieszając w ciągu 5 godzin z 3,7 g bezwodnego octanu sodowego w 120 ml odpowietrzonego kwasu octowego lodowatego (pro anal.) w strumieniu azotu w temperaturze 90°C. Po 30—60 minutach produkt wyjściowy przechodzi do roztworu i w krótkce zaczyna się wydzielać produkt reakcji. Ochładza się do temperatury 15°C, odsysa, przemywa osad jednokrotnie przy pomocy 20 ml kwasu octowego lodowatego i trzy razy po 50 ml eteru i suszy w próżni nad wodorotlenkiem potasowym. Otrzymuje się 3.82 g dwumetylojodku karakuryny-V; $\lambda_{1\max} = 298\text{ m}\mu$, $\Sigma = 7250$, $\lambda_{\min} = 280\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 257\text{ m}\mu$, $\Sigma = 15900$ (w metanolu). Z siarczanem IV ceru daje związek o zabarwieniu fioletowym, nie błędnym.

10 g dwumetylojodku karakuryny-V i 250 ml wody destylowanej wstrząsa się z 300 ml amberlitu IRA-400 (postać Cl-) w ciągu 2 godzin. Dwujodek przechodzi przy tym do roztworu.

Wymieniacz jonowy odsysa się i przemywa trzykrotnie wodą, stosując w całości 300 ml wody. Przesąc i wodę z przepłukiwania przepuszcza się przez kolumnę 200 ml amberlitu IRA-400 (forma Cl⁻) i przemywa 200 ml wody. Powyższy roztwór ogrzewa się do wrzenia bez dostępu światła w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną w strumieniu azotu i następnie zagęszcza w próżni do sucha bez dostępu powietrza. Pozostałość rozpuszcza się na ciepło w 200 ml mieszaniny etanolu i metanolu 1:1, odbarwia 1 g karborafiny i zagęszcza do 150 ml. Po 15 godzinach odsysa się w temperaturze 0° C, przemywa eterem i suszy w próżni bez dostępu światła i powietrza. Produkt posiada w stanie wysuszonym na powietrzu 5 moli wody krystalizacyjnej. Otrzymuje się 5,3 g dwuchloru C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 292 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 46\,400$ (w metanolu);

$[\alpha]_D^{22} = -520^\circ$ ($c = 1.0$ w metanolu). Z siarczanem ceru IV daje zabarwienie fioletowe, błędnące.

Przykład VII. Strychninę można według H. Leuchs i K. Steinborn Ber. Deutsch Ges. 71, 1577 (1938) chlorować w położeniu 2 działaniem chloru w czterochloru węgla. Temperatura topnienia chlorostrychniny 235° C. Jeśli powyższą 2-chlorostrychninę poddać kolejnym reakcjom opisanym przez F.A.L. Anet i Robinson, J. Chem. Soc. 1955, 2253 w przykładzie przemiany strychniny w aldehyd Wielanda-Gumlich'a otrzymuje się w sposób analogiczny 2-chloroaldehyd Wielanda-Gumlich'a. Ten ostatni można czwartorzędować działaniem jodku metylowego na roztwór metanolowy 2-chloroaldehydu Wielanda-Gumlich'a. Z 9,6 g 2-chloroaldehydu Wielanda-Gumlich'a otrzymuje się z 5 g jodku metylu 13,2 g surowego metylujodku. Po przekrystalizowaniu w metanolu otrzymuje się 7,5 g czystego metylanu jodowego; $\lambda_{\max} = 305 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 3155$; $\lambda_{\min} = 278 \text{ m}\mu$, z siarczanem ceru IV barwna reakcja oranżowo-żółta.

6,2 g metylanu jodowego 2-chloroaldehydu Wielanda-Gumlich'a ogrzewa się jak zwykle w ciągu 5 godzin z 4,6 g bezwodnego octanu sodowego i 148 ml odpowietrzonego kwasu octowego lodowatego (pro anal.) mieszając w temperaturze 90° C w strumieniu azotu. W ciągu pierwszej godziny przechodzi produkt wyjściowy w znacznej mierze do roztworu i wkrótce po tym wydziela się na ścianach naczynia zabarwiony na żółto osad. Po ochłodzeniu do temperatury 29° C odsysa się, przemywa jeden

raz za pomocą 20 ml kwasu octowego lodowatego i trzykrotnie porcjami po 30 ml eteru i następnie suszy w próżni nad wodorotlenkiem potasowym. Otrzymuje się 5,1 g czystego dwujodku 2,2'-bis-chloro-C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 296 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 43\,000$, $\lambda_{\text{Schulter}} = 325 \text{ m}\mu$, $\lambda_{\min} = 244 \text{ m}\mu$; z siarczanem ceru IV — barwa fioletowa, szybko błędnąca.

4,4 g dwujodku zawiesza się w 150 ml wody i wstrząsa w ciągu 2 godzin z 130 ml amberlitu IRA-400 (forma Cl⁻). Dwujodek przechodzi przy tym do roztworu. Wymieniacz jonowy odsysa się i przemywa 3 porcjami wody, stosując łącznie 150 ml. Połączone przesącze przepuszcza się przez kolumnę 50 ml amberlitu IRA-400 (forma Cl⁻), przemywa 50 ml wody i eluat zagęszcza w próżni do sucha bez dostępu powietrza. Pozostałość przekrystalizowana w etanolu daje 2,4 g czystego dwuchloru 2,2'-bis-chloro-C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 295 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 43\,200$; $\lambda_{\text{Schulter}} \text{ przy } 325 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\min} = 243 \text{ m}\mu$. Z siarczanem ceru IV powstaje fioletowe zabarwienie szybko błędnące.

Przykład VIII. 62,0 g aldehydu Wielanda-Gumlich'a w 2 litrach chloroformu poddaje się reakcji, działając 36 g jodku allilu w 200 ml chloroformu. Otrzymuje się 90,5 g allilanu jodu, temperatura topnienia od 190° (powoli bru-

natnieje), $[\alpha]_D^{22} = 43,3^\circ$ ($c = 1,003$ w 1 n kwasie solnym); $\lambda_{1\max} = 299 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 3630$; $\lambda_{\min} = 267 \text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 242 \text{ m}\mu$ (w metanolu). Z siarczanem ceru IV barwa pomarańczowo-żółta.

15,0 g wysuszonego w wysokiej próżni w temperaturze 50° C jodoallilanu aldehydu Wielanda-Gumlich'a ogrzewa się z 360 ml odpowietrzonego kwasu octowego lodowatego (pro anal.) i 11,1 g bezwodnego octanu sodowego w temperaturze 90° C, mieszając w ciągu 5 godzin w atmosferze azotu. W ciągu pierwszej godziny przechodzi osad w znacznej mierze do roztworu i niebawem wydziela się na ścianach naczynia zabarwiony na żółto ciężki osad. Po zakończonej reakcji ochładza się w strumieniu azotu do temperatury 20° C, osad odsysa, przemywa jeden raz 20 ml kwasu octowego lodowatego i trzykrotnie 50 ml eteru i suszy w próżni nad wodorotlenkiem potasowym bez dostępu światła i powietrza. Otrzymuje się w ten sposób 13,9 g dwujodku dwuallilo-nor-C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 291 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 39\,900$; $\lambda_{\text{Schulter}} \text{ przy } 320 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\min} = 236 \text{ m}\mu$ (szeroki) (w metanolu). Z siarcza-

nem ceru IV powstaje zabarwienie fioletowe szybko blednące.

31,9 g dwujodku dwualilo-nor-C-toksyferyny zawieszają się w 1 litrze wody i wstrząsają z 1100 ml amberlitu IRA-400 (forma Cl⁻) w ciągu 2 godzin. Dwujodek przechodzi przy tym do roztworu. Wymieniacz jonów odsysa się i przemywa trzema porcjami wody, stosując w sumie 1 litr wody. Połączone przesączy przepuszcza się przez kolumnę zawierającą 300 ml amberlitu IRA-400 (forma Cl⁻), przemywa 300 ml wody i eluat zagęszcza w próżni do sucha bez dostępu powietrza. Pozostałość daje po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i etanolu krystaliczny czysty, bezbarwny dwuchlorek dwualilo-nor-C-toksyferyny z wydajnością 18,6 g. Po wysuszeniu na powietrzu zawiera związek 5 moli wody krys-

talizacyjnej i ma następujące cechy: $[\alpha]_D^{22} = -348^\circ$ ($c = 1,0$ w metanolu); $\lambda_{\max} = 292 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 43\,900$; $\lambda_{\text{Schulter}}$ przy $317 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\min}$ przy $236 \text{ m}\mu$ (szerokość) (w metanolu). Preparat jest na chromatogramie bibulowym jednolity (metyloetyloketon z wodą + 1% metanol); wykrywanie przy pomocy 1% siarczanu cerowego (IV) w 2n kwasie siarkowym. Fiolet, szybko blednący (jak toksyferyna).

Przykład IX. 62,0 aldehydu Wielanda-Gumlich'a rozpuszcza się w 2 litrach chloroformu, roztwór przesącza i chłodzi do temperatury 30°C . Następnie dodaje się od razu 32 g jodku etylu rozpuszczonego w 200 ml chloroformu. Etylan jodu wkrótce zaczyna się wydzielać. Pozostawia się w ciągu nocy w temperaturze 0°C , odsysa, przemywa osad acetonem i eterem naftowym i następnie suszy. Otrzymuje się 89,5 g etylanu jodowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a, temperatura topnienia 230°C

(powoli brunatnieje); $[\alpha]_D^{22} = -49,9^\circ$ ($c = 0,531$ w 1n kwasie solnym); $\lambda_{1\max} = 306 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 3060$, $\lambda_{1\min} = 268 \text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 243 \text{ m}\mu$ (w metanolu). Reakcja barwna koloru pomarańczowo-żółtego z siarczanem Ce(IV).

15,0 g etylanu jodu aldehydu Wielanda-Gumlich'a poddaje się, jak opisano w przykładzie VIII dla pochodnej alilowej, dimeryzacji przez 5-cio godzinne ogrzewanie do temperatury 90°C z 11,1 g bezwodnego octanu sodowego i 260 ml odpowietrzonego kwasu octowego lodowatego (pro anal.) w atmosferze azotu, stale mieszając. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C

odsysa się, przemywa osad raz 20 ml kwasu octowego lodowatego i trzykrotnie porcjami po 50 ml eteru i bez dostępu światła i powietrza, suszy w próżni nad wodorotlenkiem potasowym. Otrzymuje się w ten sposób 11,8 g dwujodku dwuetylo-nor-C-toksyferyny w postaci żółtego proszku, $\lambda_{\max} = 291 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 38\,590$; $\lambda_{\text{Schulter}}$ przy $317 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\min} = 240 \text{ m}\mu$ (szerokość) (w metanolu). Reakcja barwna z siarczanem Ce(IV) barwy fioletowej szybko blednąca.

20,5 g dwujodku dwuetylo-nor-C-toksyferyny zawieszają się w 400 ml wody i wstrząsają z 600 ml amberlitu IRA-400 (forma Cl⁻) w ciągu 2 godzin. Dwujodek przechodzi przy tym do roztworu. Wymieniacz jonowy oddziela się przez odessanie i przemywa 3 porcjami wody, stosując ogólnie 500 ml wody. Połączone przesączy przepuszcza się przez kolumnę zawierającą 200 ml amberlitu IRA-400 (forma Cl⁻) przemywa 200 ml wody i eluat zagęszcza bez dostępu powietrza w próżni. Pozostałość stanowi po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i etanolu krystaliczny, czysty i bezbarwny dwuchlorek dwuetylo-nor-C-toksyferyny z wydajnością 12,4 g. Związek ten po wysuszeniu na powietrzu posiada 5 wód krystalizacyjnych

i następujące właściwości: $[\alpha]_D^{22} = -492^\circ$ ($c = 0,96$ w metanolu); $\lambda_{\max} = 291 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 43\,100$; $\lambda_{\text{Schulter}}$ przy $317 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\min} = 237 \text{ m}\mu$ (szerokość) (w metanolu). Chromatografia bibulowa wykazuje jednorodność preparatu (jednakowe warunki jak przy związku dwualilowym). Fioletowe zabarwienie z siarczanem Ce (IV), szybko blednące.

Przykład X. 62,0 aldehydu Wielanda-Gumlich'a rozpuszcza się na ciepło w 2 litrach chloroformu, roztwór przesącza, ochładza do temperatury 30°C i zadaje od razu roztworem 25,0 g bromku propargilowego w 200 ml chloroformu. Produkt czwartorzędowania zaczyna się wkrótce wydzielać. Po odstaniu się w ciągu nocy w temperaturze 0°C odsysa się osad przemywa acetonem i eterem naftowym i suszy. Po przekrystalizowaniu w metanolu otrzymuje się 63,1 g propargilanu bromu, a przez zagęszczenie ługu pokrystalicznego dalsze 17,0 g; $\lambda_{1\max} = 300 \text{ m}\mu$, $\Sigma = 3060$; $\lambda_{1\min} = 268 \text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 244 \text{ m}\mu$ (w metanolu). Z siarczanem Ce (IV) powstaje zabarwienie pomarańczowo-żółte.

15,7 g propargilanu bromowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a rozpuszcza się na ciepło

w 250 ml 70%-owego metanolu i zadaje roztworem 6,1 g jodku sodowego w 50 ml wody. Propargilan jodu zaczyna się natychmiast wydzielać. Po odstaniu w temperaturze 0°C odsysa się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 10,5 g propargilanu jodowego, a przez przeróbkę ługu pokrystalicznego dalsze 5,7 g soli czwartorzędowej. 5 g propargilanu jodowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a ogrzewa się w ciągu 5 godzin z 3,7 g bezwodnego octanu sodowego i 120 ml odpowietrzonego kwasu octowego lodowatego (pro anal.) mieszając i przepuszczając strumień azotu w temperaturze 90°C. W wyniku reakcji otrzymuje się przeźroczystą brunatną ciecz. Z siarczanem Ce (IV) produkt daje fioletowe zabarwienie, częściowo błędne. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w próżni do sucha, a pozostały kwas octowy lodowaty usuwa przez dwukrotne zagęszczanie z porcjami 50 ml alkoholu. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml wody i dodaje nadmiar nasyconego wodnego roztworu pikrynianu sodowego, aż do zaprzestania wydzielania się osadu. Po odstaniu w ciągu nocy, w temperaturze 0°C osad odsysa się, przemywa dobrze wodą i w próżni suszy nad wodorotlenkiem potasowym. Przyrządza się kolumnę z 100 ml amberlitu IRA-400 (postać Cl-) w 50%-owym acetonie i uzyskany pikrynian po rozpuszczeniu w 1 litrze acetonu i rozcieńczeniu 1 litrem wody przepuszcza przez kolumnę. Jasnożółty eluat zagęszcza się w próżni do sucha i pozostałość przekrystalizowuje w mieszaninie metanolu i etanolu. Po dłuższym staniu w temperaturze 0°C otrzymuje się 0,4 czystego dwuchloru dwupropargilo-nor-C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 292 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 42\,500$, $\lambda_{\min} = 237 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\text{Schulter}}$ przy 315 m μ (w metanolu). Z siarczanem Ce (IV) powstaje zabarwienie fioletowe szybko błędne. Z ługu pokrystalicznego można przez chromatografię w kolumnie celulozowej uzyskać dalsze 1,1 g dwuchloru dwupropargilo-nor-C-toksyferyny.

Przykład XI. 21,8 g aldehydu Wielanda-Gumlich'a rozpuszcza się w 300 ml metanolu na ciepło i ogrzewa do wrzenia w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną z 12 g jodku izopropylowego. Pozostawia się na noc w temperaturze 20°C, usuwa rozpuszczalnik w próżni i przeprowadza brunatną piankową pozostałość do mieszaniny, złożonej z 300 ml chloroformu i 500 ml wody. Roztwór chloroformowy wyciąga się jeszcze dwukrotnie wodą, a wodną fazę dwukrotnie chloroformem. Z połączonych wy-

ciągów chloroformowych można przez usunięcie rozpuszczalnika w próżni otrzymać 6,5 g niezmiennego aldehydu Wielanda-Gumlich'a. Połączone wodne wyciągi dają po odparowaniu w próżni, przekrystalizowaniu w alkoholu i zagęszczeniu ługu pokrystalicznego łącznie 19,8 g izopropylanu jodowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a; $\lambda_{\max} = 300 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 3080$, $\lambda_{\min} = 267 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\max} = 243 \text{ m}\mu$ (w metanolu). Z siarczanem Ce (IV) powstaje zabarwienie pomarańczowo-żółte.

14,5 g izopropylanu jodowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a ogrzewa się do temperatury 90°C w ciągu 5 godzin z 11,2 g bezwodnego octanu sodowego i 250 ml odpowietrzonego kwasu octowego lodowatego (pro anal.), mieszając i przepuszczając strumień azotu. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się następnie w próżni bez dostępu powietrza do sucha i pozostały kwas octowy usuwa przez dwukrotne zagęszczenie, dodając po 50 ml etanolu. Pozostałość rozpuszcza się w 50%-owym ciepłym metanolu i zadaje nadmiarem wodnego roztworu pikrynianu sodowego aż do zaprzestania wydzielania się osadu. Po odstaniu w ciągu nocy osad odsysa się i dobrze przemywa wodą. Jeszcze mokry pikrynian rozpuszcza się w 800 ml acetonu, dodaje 800 ml wody i roztwór przepuszcza przez kolumnę 300 ml amberlitu IRA-400 (postać Cl-), (otrzymaną w 50%-owym acetonie). Eluat zagęszcza się w próżni do sucha. Pozostałość wykazuje na chromatogramie bibulowym oprócz zadanego dwuchloru dwuizopropylu-nor-C-toksyferyny jeszcze odpowiednią pochodną karakuryny-V. Po ogrzewaniu z 300 ml wody w ciągu 2½ godziny pod chłodnicą zwrotną w strumieniu azotu zostaje pochodna karakuryny przemieniona całkowicie w pochodną C-toksyferyny. Tworzy się przy tym jeszcze izopropylan chlorowy aldehydu, Wielanda-Gumlich'a. Z siarczanem Ce (IV) powstaje zabarwienie pomarańczowo-żółte. Pozostałość otrzymaną po usunięciu wody w próżni oczyszcza się korzystnie na kolumnie celulozowej, jak w przykładzie X.

Po przekrystalizowaniu w mieszaninie etanolu i octanu etylu otrzymuje się 1,1 g czystego dwuchloru dwuizopropylu-nor-C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 292 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 41\,800$; $\lambda_{\text{Schulter}}$ przy 315 m μ ; $\lambda_{\min} = 242 \text{ m}\mu$. Z siarczanem Ce (IV) zabarwienie fioletowe, łatwo błędne.

Przykład XII. 31,0 g aldehydu Wielanda-Gumlich'a rozpuszcza się w 1 litrze chloroformu i jak wyżej zadaje 20,1 g bromku dwu-

metyloallilu w 100 ml chloroformu. Produkt czwartorzędowania zaczyna się wydzielać natychmiast. Po odstaniu w ciągu nocy w temperaturze 0°C osad odsysa się, przemycwa acetonem i eterem naftowym i suszy. Otrzymuje się 32,9 g czystego dwumetyloallilanu bromowego; $\lambda_{1\max} = 299\text{ m}\mu$, $\Sigma = 3020$; $\lambda_{1\min} = 269\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 245\text{ m}\mu$ (w metanolu). Z siarczanem Ce (IV) reakcja pomarańczowo-żółta.

5,0 g dwumetyloallilanu bromowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a ogrzewa się w 100 ml kwasu izomasłowego w ciągu 2½ godzin, mieszając w strumieniu azotu do temperatury 125°C. Wydzielony początkowo osad zamienia się z czasem w mazisty produkt. Po ochłodzeniu do temperatury 40°C, rozpuszcza się wydzielony produkt reakcji przez dodanie metanolu i mieszaninę zagęszcza w próżni do małej objętości. Pozostałość zadaje się 200 ml eteru i odstawia na noc w temperaturze 0°C, a następnie odsysa, przemycwa eterem i suszy w próżni nad wodorotlenkiem potasowym. Otrzymuje się 4,3 g produktu, który w widmie nadfioletowym wykazuje: ($\lambda_{1\max} = 297\text{ m}\mu$; $\lambda_{1\min} = 272\text{ m}\mu$ (szerokość); $\lambda_{2\max} = 244\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\min} = 227\text{ m}\mu$) i w chromatogramie bibułowym przedstawia mieszaninę zawierającą nieznaczną ilość niezmienionego produktu wyjściowego (z siarczanem Ce (IV) zabarwienie pomarańczowo-żółte) dwubromek bis-dwumetyloallilokarakuryny (z siarczanem Ce (IV) zabarwienie fioletowe, mało błędne) i dwubromek bis-dwumetyloallilonor-C-toksyferyny. Produkt reakcji w ilości 3,4 g zawieszają się w 150 ml wody i wstrząsają z 130 ml amberlitu IRA-400 (postaci Cl-) w ciągu 2 godzin. Dwubromek szybko przechodzi do roztworu. Wymiennik jonowy odsysa i przemycwa trzema porcjami wody w łącznej ilości 150 ml. Połączone przesącze przepuszcza się przez kolumnę 50 ml amberlitu IRA-400 (postaci Cl-), przemycwa 50 ml wody i eluat w strumieniu azotu ogrzewa do wrzenia w ciągu 2½ godzin pod chłodnicą zwrotną (przemiana pochodnej karakuryny w pochodną C-toksyferyny). Po zagęszczeniu w próżni frakcjonuje się pozostałość na kolumnie z proszku celulozowego. W ten sposób otrzymuje się po krystalizacji w etanolu 0,9 g czystego dwuchloru bis-dwumetyloallilonor-C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 294\text{ m}\mu$, $\Sigma = 42\,900$; $\lambda_{\text{Schulter}}$ przy 320 mμ; $\lambda_{\min} = 248\text{ m}\mu$ (szerokość) (w metanolu).

Przykład XIII. 31,0 g aldehydu Wielanda-Gumlich'a zawieszają się w 3000 ml metano-

lu i ogrzewa do wrzenia z 22 g jodku cykloheksylowego w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie usuwa się rozpuszczalnik (pod koniec w próżni) i piankową brunatną pozostałość przekształca w metanolu i chloroformie. Ogółem uzyskuje się 41,1 g cykloheksylanu jodu; $\lambda_{1\max} = 299\text{ m}\mu$, $\Sigma = 3030$; $\lambda_{1\min} = 268\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 241\text{ m}\mu$ (w metanolu). Z siarczanem Ce (IV) zabarwienie pomarańczowo-żółte.

15,0 cykloheksylanu jodowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a ogrzewa się do temperatury 90°C w ciągu 5 godzin z 11,2 g bezwodnego octanu sodowego i 360 ml odpowietrzonego kwasu octowego lodowatego (pro anal.), mieszając i przepuszczając strumień azotu. Początkowo powstający osad ma pierwotnie konsystencję mazisto-oleistą i następnie tworzy się delikatny osad (żółto-brązowy), który po ochłodzeniu do temperatury 20°C odsysa się i przemycwa raz 20 ml kwasu octowego lodowatego i trzykrotnie po 50 ml eteru i następnie suszy w próżni nad wodorotlenkiem potasowym. Otrzymuje się 6,4 g produktu reakcji, który jak stwierdzono w widmie nadfioletowym ($\lambda_{1\max} = 292\text{ m}\mu$; $\lambda_{1\min} = 278\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 263\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\min} = 243\text{ m}\mu$) oraz na podstawie chromatogramu bibułowego składa się z mieszaniny dwujodku dwucykloheksylo-nor-C-toksyferyny (z siarczanem Ce (IV) fioletowe zabarwienie błędne) oraz dwujodku dwucykloheksylo-karakuryny-V (z siarczanem Ce (IV) fioletowe zabarwienie, nieznacznie błędne). Z przesącza otrzymuje się dalsze ilości mieszaniny dwuchloru dwucykloheksylo-karakuryny-V i dwuchloru dwucykloheksylo-nor-C-toksyferyny. W celu przemiany pochodnej karakuryny w pochodną toksyferyny ogrzewa się do wrzenia pozostałość razem z 300 ml wody w ciągu 2½ godzin pod chłodnicą zwrotną w strumieniu azotu i wodę usuwa przez zagęszczenie w próżni. Tworzy się przy tym również cykloheksylan chlorowy aldehydu Wielanda-Gumlich'a (z siarczanem Ce (IV) zabarwienie pomarańczowo-żółte). Pozostałość oczyszcza się w kolumnie celulozowej jak w przykładzie X.

Po przekrystalizowaniu w alkoholu i octanie etylu otrzymuje się 1,2 g czystego dwuchloru dwucykloheksylo-nor-C-toksyferyny; $\lambda_{\max} = 291\text{ m}\mu$, $\Sigma = 42\,200$, $\lambda_{\text{Schulter}}$ przy 315 mμ; $\lambda_{\min} = 240\text{ m}\mu$; z siarczanem Ce (IV) zabarwienie fioletowe, szybko błędne.

Przykład XIV. 66,7 g aldehydu Wielanda-Gumlich'a rozpuszcza się na ciepło w 2 litrach chloroformu, roztwór przesącza i jeszcze ciepły zadaje od razu roztworem 52,0 g jodku benzyłowego w 200 ml chloroformu. Benzyłan jodu zaczyna się natychmiast wydzielać. Po ochłodzeniu do temperatury 10°C osad odsysa się, przemywa acetonem i eterem naftowym i suszy. Wydajność prawie ilościowa, z siarczanem Ce (IV) zabarwienie pomarańczowo-żółte.

Zawieszinę chlorku srebra w 3 litrach metanolu (zawierających 20% wody) ogrzewa się do temperatury 70–80° z 112 g benzyłanu jodowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a, mieszając w ciągu 16 godzin. Po ochłodzeniu odsysa się, przemywa dobrze metanolem i przesącza zagęszcza aż do zapoczątkowania krystalizacji. Przez noc pozostawia się w temperaturze 0°C, osad odsysa, przemywa acetonem i suszy. Otrzymuje się 64,9 g czystego benzyłanu chlorowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a. Przez zagęszczenie ługu pokrystalicznego można uzyskać także 14,4 g benzyłanu chlorowego. Temperatura topnienia 238–240°C (rozkład, temperatura niekorygowana).

$[\alpha]_D^{22} = -25.4^\circ$ ($c = 1.003$ w 1n kwasie solnym).

$\lambda_{1\max} = 300\text{ m}\mu$, $\Sigma = 3130$; $\lambda_{1\min} = 268\text{ m}\mu$; $\lambda_{2\max} = 242\text{ m}\mu$ (w metanolu). Z siarczanem Ce (IV) zabarwienie pomarańczowo-żółte.

5,0 g benzyłanu chlorowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a ogrzewa się w ciągu 5 godzin do temperatury 90°C w strumieniu wodoru z 3,7 g bezwodnego octanu sodowego i 120 ml odpowietrzonego kwasu octowego lodowatego (pro anal.), stale mieszając. Substancja przechodzi stopniowo do roztworu. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C roztwór pozostaje przezroczysty. Roztwór zagęszcza się w próżni bez dostępu powietrza do sucha, po czym zagęszcza jeszcze dwukrotnie, dodając po 30 ml etanolu. Następnie rozpuszcza się pozostałość w 30 ml etanolu i dodaje 10%-owy roztwór jodku sodu w etanolu w takiej ilości, aż do zaprzestania wydzielania się sadu (30 ml roztworu). Po odstawieniu w temperaturze 0°C osad odsysa się, przemywa małą ilością alkoholu i suszy w próżni. W ten sposób otrzymuje się 5,7 g niezupełnie czystego dwujodku dwubenzylo-nor-C-toksyferyny, nie zawierającego dwujodku dwubenzylokarakuryny-V, ani benzyłanu jodowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a. $\lambda_{\max} = 282\text{ m}\mu$, $\Sigma = 33\,500$; $\lambda_{\min} = 242\text{ m}\mu$ (szerokości); $\lambda_{\text{Schulter}} = 315\text{ m}\mu$ (w metanolu). Z siar-

czanem Ce (IV) zabarwienie fioletowe, szybko blednące.

5,5 g dwujodku dwubenzylo-nor-C-toksyferyny jak wyżej zawiesza się w 100 ml wody i wstrząsa z 150 ml amberlitu IRA-400 (postać Cl⁻) w ciągu 2 godzin. Dwujodek przechodzi przy tym do roztworu. Wymieniacz jonowy odsysa się i przemywa 100 ml wody. Połączone przesącze przepuszcza się przez kolumnę 80 ml amberlitu IRA-400 (postać Cl⁻), przemywa 80 ml wody i eluat zagęszcza w próżni do sucha bez dostępu powietrza. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i etanolu otrzymuje się czysty i bezbarwny dwuchlorek dwubenzylo-nor-C-toksyferyny. Wydajność 2,8 g. $\lambda_{\max} = 292\text{ m}\mu$, $\Sigma = 43\,000$, $\lambda_{\min} = 234\text{ m}\mu$; $\lambda_{\text{Schulter}}$ przy 315 m μ (w metanolu). Z siarczanem Ce (IV) zabarwienie fioletowe, szybko

blednące. $[\alpha]_D^{22} = -33.5^\circ$ ($c = 0.98$ w 80%-owym metanolu).

Inny przykład wykonania polega na tym, że 5,0 g benzyłanu chlorowego aldehydu Wielanda-Gumlich'a ogrzewa się z 100 ml kwasu izomasłowego w ciągu 2½ godziny w strumieniu azotu w temperaturze 125°C, stale mieszając. Roztwór brązowieje. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C odsysa się osad, przemywa dobrze eterem i w próżni suszy nad wodorotlenkiem potasowym. Otrzymuje się 4,7 g produktu, który jak stwierdzono na podstawie widma nadfioletowego ($\lambda_{1\max} = 291\text{ m}\mu$, $\lambda_{2\max} = 257\text{ m}\mu$, $\lambda_{1\min} = 272\text{ m}\mu$, $\lambda_{2\min} = 232\text{ m}\mu$) oraz chromatogramu błubowego jest mieszaniną dwuchorku dwubenzylokarakuryny (z siarczanem Ce (IV) fioletowe zabarwienie mało blednące) oraz dwuchorku dwubenzylo-nor-C-toksyferyny (z siarczanem Ce (IV) fioletowe zabarwienie, szybko blednie).

Ogrzewając 9,7 g tej mieszaniny w 200 ml wody w strumieniu azotu bez dostępu światła w ciągu 2½ godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie zagęszczając wodny roztwór w próżni do sucha i krystalizując pozostałość w mieszaninie metanolu i etanolu można otrzymać 0,6 g czystego dwuchorku dwubenzylo-nor-C-toksyferyny, $\lambda_{\max} = 292\text{ m}\mu$, $\Sigma = 42\,500$, $\lambda_{\min} = 236\text{ m}\mu$ (szerokości) (w metanolu).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków szeregu karbazolu, znamieny tym, że aldehyd o wzorze ogólnym (2), w którym R₁ do R₂ oznacza wodór, grupę nitrową, alkoksylową albo

chlorkowiec, a R_1 oznacza wodór albo rodnik alkilowy lub alkilidenowy, ewentualnie podstawiony wolną, estryfikowaną albo eteryfikowaną grupą wodorotlenową, kondensuje się ze sobą albo z innym aldehydem o takim samym wzorze ogólnym przez ogrzewanie najlepiej w obecności kwasu, a jeśli to jest pożądane przed albo po kondensacji, przeprowadza się w związek czwartorzędowy, albo w zwykłą sól.

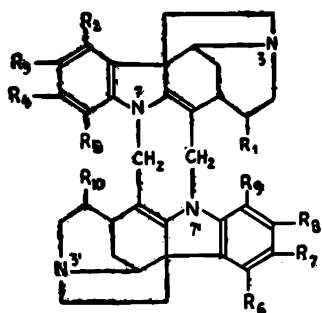
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że aldehyd odpowiadający wzorowi ogólnemu według zastrz. 1, w którym R_2 i R_3 oznaczają wodór, R_3 i R_4 oznaczają wodór, albo grupę metoksylową, a R_1 oznacza wodór lub rodnik alkilowy albo alkilidenowy, ewentualnie podstawiony wolną, zeteryfikowaną lub zestryfikowaną grupą hydroksylową w dowolnej kolejności traktuje się albo środkiem przeprowadzającym w związek czwartorzędowy $R'X$, w którym R' oznacza rodnik alkilowy, albo rodnik alkenylowy, a X oznacza anion organiczny kwasu, albo poddaje kondensacji przez ogrzewanie, najkorzystniej w obecności kwasu.
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamieny tym, że kondensację prowadzi się przez ogrzewa-

nie w temperaturze 75°C w obecności 5%-owego kwasu octowego.

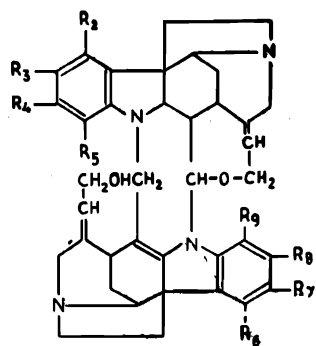
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 6-formylo-13-etylideno-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7-oktahydro-3,5-etanolopirolo-(2,3-d)-karbazol.
5. Sposób według zastrz. 1—2, znamieny tym, że kondensację przez ogrzewanie do temperatury około 80°C prowadzi się w obecności mieszaniny kwasu octowego lodowatego i octanu potasowca.
6. Sposób według zastrz. 1, 2 i 5, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się metylochlorek 6-formylo-13-(2-hydroksyetylideno)-1, 2, 3a, 4, 5, 6a, 7-oktahydro-3,5-etanolopirolo-(2,3-d)-karbazolu.
7. Sposób według zastrz. 1, 2 i 5, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 6-formylo-13-(2-hydroksyetylideno)-1, 2, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7-oktahydro-3,5-etanolopirolo-(2,3-d)-karbazol.

F. Hoffmann — La Roche & Co
Aktiengesellschaft

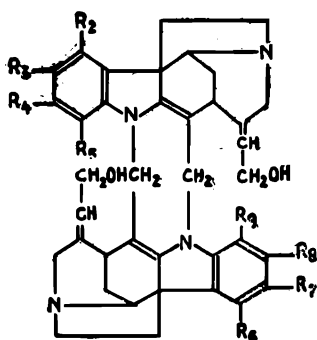
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



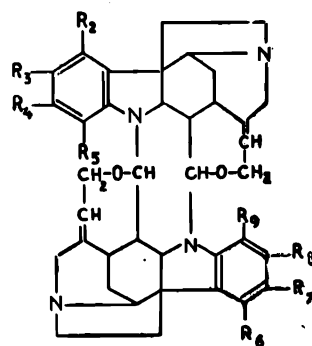
Wzór 1



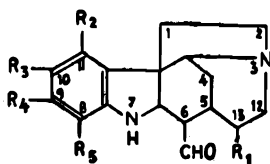
Wzór 1b



Wzór 1a



Wzór 1c



Wzór 2