



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

180474

A bejelentés napja: 1979. VIII. 17. (HO—2173)

Elsőbbsége: 1978. VIII. 21. (935 197)

Amerikai Egyesült Államok

A közzététel napja: 82. VII. 28.

Megjelent: 1984. IX. 30.

Nemzetközi  
osztályozás:

NSZO<sub>3</sub>  
C 07 D 209/86  
C 07 D 209/88



Feltalálók:

Gurien Harvey, vegyész, West Orange, New Jersey, Teitel Sidney, vegyész, Clifton, New Jersey, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

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

## Eljárás karbazol-származékok előállítására

1

Találmányunk tárgya új eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben  $R_2$  jelentése halogénatom vagy trifluormetil-csoport;

oly módon, hogy

- i) valamely (II) általános képletű  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-malonsav-di-(kis szénatomszámú)-alkilésztert (mely képletben  $R_1$  jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport) egy (III) általános képletű fenil-hidrazinnal reagáltatunk (mely képletben  $R_2$  jelentése a fent megadott);
- ii) az ily módon kapott (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott) oxidálószerrel kezeljük;
- iii) az ily módon kapott (V) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott) hidrolizáljuk.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkil-csoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1—7 szénatomos szénhidrogén csoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy heptil-csoport). A „halogénatom” kifejezés a bróm-, klór-, fluor- és jód-atomot öleli fel; előnyösen bróm- vagy klór-atom.

Az (I) általános képletű ismert vegyületek gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és reumaellenes hatásuk révén a gyógyászatban használha-

tók. (3 896 145. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.)

- 5 Az (I) általános képletű vegyületek előállítása a 3 896 145. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból vált ismertté. A találmányunk tárgyát képező eljárás a fent említett ismert módszerhez képest számos előnnyel rendelkezik.

- 10 Eljárásunk egyik előnye, hogy a kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű malonátok jobb össz-kitermeléssel alakíthatók az (I) általános képletű karbazol-ecetsav-származék végtermékekké, mint az idézett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás esetében. Így
- 15 a jelen leírás 2—4. példája szerint az  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-malonsav-diethylészter 24,3%-os kitermeléssel alakítható 6-klór- $\alpha$ -metil-karbazol-2-ecetsavvá, szemben a 3 896 145. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 2—6. példája szerinti 19,7%-os hozammal.

- 20 Eljárásunk további, még fontosabb előnye az idézett ismert módszerrel szemben, hogy mindössze három lépésből áll, és pedig a Fischer-féle indol-szintézisből (i-lépés), az aromatiszásiából (ii-lépés) és a malonátoknak az ecetsav-származékká történő hidrolíziséből (iii-lépés). Ezzel szemben az  $\alpha$ -metil-karbazol-2-ecetsav-származékoknak a 3 896 145. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 2—6. példája szerinti  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-malonsav-di-(kis
- 30

szénatomszámú alkil)-észterekből történő előállítás két további lépést igényel, és pedig az  $\alpha$ -metil-1, 2, 3, 4-tetrahidro-karbazol-2-ecetsav-származék észterezését (4. példa) és az  $\alpha$ -metil-karbazol-2-ecetsav-(kis szénatomszámú alkil)-észter de-észterezését (6. példa).

A találmányunk tárgyát képező eljárás i) lépése szerint a (II) általános képletű  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-malonsav-di-alkilésztereket Fischer-féle indol-szintézissel könnyen alakítjuk a (IV) általános képletű  $\alpha$ -metil-tetrahidro-karbazol-malonsav-di-alkilészterekké. Ez merőben meglepő, minthogy a malonátok savas közegben közismert instabilitása alapján az indol-szintézisnél alkalmazott savas közegben a (II) általános képletű malonsav-diésztereknek a megfelelő malonsav-monoészterekké, sőt a megfelelő szabad malonsav-származékokká történő hidrolízise, vagy pedig a megfelelő  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-ecetsavhoz vezető egyidejű dekarboxileződése és hidrolízise lett volna várható.

A malonsav-diészterek savas közegben mutatott instabilitásával kapcsolatban megjegyezzük, hogy a 3 896 145. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 2. példája szerinti kiindulási anyag — az  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-malonsav-di-alkilészter — nem dekarboxilezhető szelektíven az  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-ecetsav-etilészterre, hanem az  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-ecetsavhoz vezető egyidejű de-észterezés játszódik le. Másrészt a találmányunk szerinti eljárás további előnye, hogy az (V) általános képletű karbazolil-malonsav-di-alkilészterek az iii) lépéssel könnyen a kívánt (I) általános képletű karbazolil-ecetsav-származékokká alakíthatók.

A találmány tárgyát képező eljárás másik előnye, hogy az i) lépésnél keletkező (IV) általános képletű vegyületek aromatiszással könnyen az (V) általános képletű karbazolil-malonátokká alakíthatók. Ennek egyik oka, hogy a (IV) általános képletű di-észterek az aromatiszási reakciónál alkalmazott szerves oldószerekben — különösen szénhidrogénekben — igen jól oldódnak. Ezzel szemben a 3 896 145. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 3. példájában egy sav — a 6-klór- $\alpha$ -metil-1, 2, 3, 4-tetrahidro-karbazol-2-ecetsav — keletkezik, mely a fent említett oldószerekben gyakorlatilag oldhatatlan.

A 3 896 145. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás kitanítását szóról szóra értelmezve az (I) általános képletű  $\alpha$ -metil-karbazol-2-ecetsav-származékok a megfelelő  $\alpha$ -metil-1, 2, 3, 4-tetrahidro-karbazol-2-ecetsav-származék aromatiszással előállíthatók (8. oldal 35—50. sor). Ez azonban a fentiek miatt, és figyelembe véve az említett közbenső termékeknek az aromatiszási reakciónál alkalmazott oldószerekben mutatott igen alacsony olthatóságát, gyakorlatilag kizártnak tekinthető. Így tehát a tetrahidro-karbazol-ecetsav-származékot aromatiszási előtt a jobban oldható kis szénatomszámú alkil-acetáttá kell észterezni, majd az aromatiszási reakcióban kapott karbazol-ecetsav-(kis szénatomszámú)-alkil-észtert végül de-észtere-

zéssel a kívánt  $\alpha$ -metil-karbazol-2-ecetsav-származékká kell alakítani.

A találmányunk szerinti eljárás további előnye, hogy a 3 896 145. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (IV) képlete szerinti  $\alpha$ -metil-1, 2, 3, 4-tetrahidro-karbazol-származék az oldalláncban terner szénatomot tartalmaz, mely részleges dehidrogénezéssel a megfelelő  $\alpha$ -metilén-származékká alakul, nem pedig a kívánt  $\alpha$ -metil-származékká. Ezzel szemben a találmányunk szerinti eljárás aromatiszási lépésében ilyen exociklikus dehidrogénezés nem játszódhat le, minthogy a (IV) általános képletű tetrahidro-karbazol közbenső termékek oldalláncában levő szénatomhoz hidrogénatom nem kapcsolódik.

A találmányunk tárgyát képező eljárás i) lépését iners szerves oldószer (pl. valamely alkanol, mint pl. metanol, etanol vagy propanol) jelenlétében előnyösen szobahőmérsékleten vagy ennél magasabb hőmérsékleten (pl. mintegy 25—100 °C-on) hajthatjuk végre. A keletkező (IV) általános képletű vegyületet kívánt esetben szokásos módszerekkel izolálhatjuk. Eljárhatunk azonban oly módon is, hogy a keletkező (IV) általános képletű reakcióterméket a következő lépésben in situ használjuk fel.

A (IV) általános képletű vegyületek képviselői az alábbi származékok:

dimetil-(6-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát;  
dietil-(6-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát;  
dipropil-(6-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát;  
dibutil-(6-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát;  
dietil-(6-trifluorometil-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát;  
dietil-(5-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát;  
dietil-(7-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát;  
dietil-(8-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát.

A (II) általános képletű vegyületek példáulként a dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil- és dipentil- $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-malonátokat említjük meg.

(III) általános képletű helyettesített fenil-hidrazin-származékként pl. p-klór-fenilhidrazin alkalmazható.

Eljárásunk ii) lépését valamely szénhidrogén-oldószerben (pl. benzol, toluol vagy xilol) végezhetjük el. Oxidálószerként pl. valamely parakinont (pl. parakinont, klóranilt) tetraklór-p-kinon, diklór-para-kinont vagy diciano-para-kinont) alkalmazhatunk. A reakciót szobahőmérsékleten és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben végezhetjük el.

Az (V) általános képletű vegyületeket szokásos módszerekkel (pl. kristályosítás) izolálhatjuk. Az (V) általános képletű vegyületek közül a fentiekben felsorolt 1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil-malonátoknak megfelelő 2-karbazolil-malonátokat említjük meg.

Eljárásunk iii) lépése szerint a hidrolízist pl. jégeccel valamely hidrogénhalogenid (pl. sósav) jelenlétében végezhetjük el. A keletkező (I) általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel izolálhatjuk.

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

#### 1. példa

2,5 g nátrium 325 ml etanollal képezett oldathoz 5 perc alatt 200 g dietil-metil-malonátot adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd további 1 óra alatt 100 g 2-ciklohexán-1-on és 130 ml etanol oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml ecetsavat adunk hozzá, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 1,31 liter éterben oldjuk és 3x230 ml vízzel mossuk. Az éteres oldatot szűrjük és szárítjuk. Az étert vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradó olajat ledesztilláljuk. A kapott  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-malonsav-dietilészter forráspontja 129–130 °C/0,2 Hgmm. Kitermelés: 211,5 g (75,4%).

#### 2. példa

100 g  $\alpha$ -metil-3-ciklohexán-malonsav-dietilészter és 66,3 g p-klór-fenil-hidrazin-hidroklorid 300 ml etanollal képezett szuszpenzióját nitrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük, majd 1,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet jégfürdőn lehűtjük és szűrjük. A maradékot az anyalúggal mossuk, a szűrőleplenyt szárazraszívatjuk, majd 3x50 ml etanollal és utána 50 ml 1:1 arányú hexán-etanol eleggyel mossuk, és 40–50 °C-on vákuumban szárítjuk. A szilárd anyagot 500 ml hideg vízzel nitrogén-atmoszférában 15 percen át keverjük, szűrjük, 3x100 ml hideg vízzel mossuk és 40 °C-on vákuumban szárítjuk. 78,8 dietil-(6-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-karbazolil)-metil-malonátot kapunk. Op.: 129–130 °C. Kitermelés: 56,5%.

#### 3. példa

161,2 g dietil-(6-klór-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-karbazolil)-metil-malonát, 251,0 g klóranil és 1,65 liter xilol elegyét nitrogén-atmoszférában 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a reakcióelegyet egy éjjelen át hűlni hagyjuk. A felül elhelyezkedő folyadékot dekantáljuk és szűrjük, majd a maradékot 3x650 ml meleg benzollal kezeljük, a felül elhelyezkedő folyadékokat dekantáljuk és szűrjük. Az egyesített szűrletekhez 2 liter étert adunk és az elegyet 4x650 ml 2 n nátriumhidroxid-oldattal

extraháljuk. A szerves fázist vízzel addig mossuk, míg semleges mosófolyadékokat nyerünk, majd szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot szárítjuk. A kapott szilárd anyagot (156,3 g) 300 ml forrásban levő széntetrakloridban oldjuk, 3,0 g aktívszénnel derítjük, szűrjük, 600 ml hexánnal hígítjuk, forrásig melegítjük, a melegítés abbahagyásakor azonnal beoltjuk dietil-(6-klór-2-karbazolil)-metil malonát-kristályokkal. Ezután keverés közben nitrogén-atmoszférában egy éjjelen át hűlni hagyjuk, majd jégfürdőn lehűtjük. A kristályokat leszűrjük, 3x100 ml 2:1 arányú hexán-széntetraklorid eleggyel mossuk, és vákuumban szárítjuk. 119,4 dietil-(6-klór-2-karbazolil)-metil-malonátot kapunk. Op.: 134–135 °C, kitermelés: 75,2%.

#### 4. példa

247 g dietil-(6-klór-2-karbazolil)-metil-malonát, 1,9 l jégecet és 1,9 l 6 n sósav elegyét nitrogén-atmoszférában visszafolyató hűtő alkalmazása mellett keverés közben egy éjjelen át forraljuk, majd a képződő oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni. A kiváló szilárd anyagot szűrjük, 3x200 ml 1:1 arányú ecetsav-víz eleggyel és 4x300 rész vízzel mossuk és szárítjuk. A képződő nyers 6-klór- $\alpha$ -metil-karbazol-2-ecetsavat (kb. 192 g) 1,2 liter hideg 1 n káliumhidroxid-oldatban oldjuk és az oldatot 4x300 ml éterrel extraháljuk, majd nitrogén-atmoszférában jégfürdőn való hűtés közben 100 ml tömény sósavval megsavanyítjuk. A keverést 15 percen át folytatjuk, a kiváló szilárd anyagot szűrjük, 3x100 ml vízzel mossuk és szárítjuk. 167,7 g terméket kapunk. A végső tisztítás céljából a terméket 4,7 liter forrásban levő 1,2-diklór-etánból 8,0 aktívszén jelenlétében kristályosítjuk. Az oldatot egy éjjelen át hűlni hagyjuk. A kristályokat szűrjük, 2x200 ml hideg diklórmetánnal mossuk és szárítjuk. 103,8 g 6-klór- $\alpha$ -metil-karbazol-2-ecetsavat kapunk. Op.: 198,5–201 °C, kitermelés 57,3%.

#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben  $R_2$  jelentése halogénatom vagy trifluormetil-csoport;
- azal jellemezve, hogy
- i) valamely (II) általános képletű  $\alpha$ -metil-3-oxo-ciklohexán-malonsav-di-(kis szénatomszámú)-alkilésztert (mely képletben  $R_1$  jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport) egy (III) általános képletű fenil-hidrazinnal reagáltatunk (mely képletben  $R_2$  jelentése a fent megadott);
- ii) az ily módon kapott (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott) oxidálószerrel, előnyö-

sen p-kinonokkal vagy p-kinon-származékokkal kezeljük;  
iii) az ily módon kapott (V) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott) hidrolizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy (III) általános képletű kiindulási anyagként p-klór-5 -fenil-hidrazint alkalmazunk.

1 lap képletekkel

