

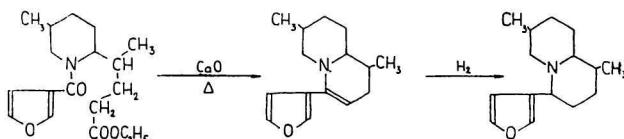
SYNTÉZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (XIX)

I. JEŽO, M. KARVAŠ, K. TIHLÁRIK

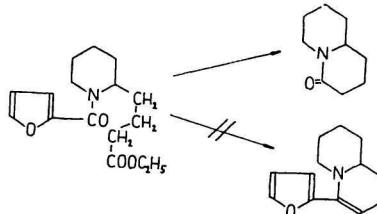
Oddelenie chémie prírodných látok Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied

Štruktúru nufaridínu, resp. dezoxynufaridínu, alkaloidu prítomného v koreňoch *Nuphar japonica DC*, odvodili na základe odbúracích reakcií M. Kotake, S. Kusumoto a T. Ohara [1] a navrhovanú štruktúru syntetickou cestou potvrdili M. Kotake, I. Kawasaki, T. Okamoto, S. Kusumoto a T. Kaneko [2—4].

Spomenutí autori uskutočnili syntézu dezoxynufaridínu z 3-[1-(3-furoyl)-5-metyl-2-piperidyl]-valéranu etylnatého, ktorý zahrievaním s CaO previedli na málo stály 1,7-dimetyl-4-(3-furyl)- Δ^3 -dehydrochinolicidín a napokon tento po katalytickej hydrogenizácii na *d,l*-dezoxynufaridín, t.j. 1,7-dimetyl-4-(3-furyl)-chinolicidín:



Pri našich experimentálnych práciach, ktorými sme uskutočnili syntézu *d,l*-dezoxynufaridínu a *d,l*-dezoxymetylnufaridínu, ako aj 2-furylanalógu *d,l*-dezoxybisdemetylneufaridínu, t.j. 4-(2-furyl)-chinolicidínu, sme zistili, že postup syntézy japonských autorov [2—4] je pre prípravu 4-(2-furyl)-chinolicidínu vonkoncom nevyhovujúci, pretože pri zahrievaní 3-[1-(2-furoyl)-2-piperidyl]-maslanu etylnatého (b.v._{0,25} = 115—120 °C; n_{D}^{20} = 1,5092; d_{4}^{20} = 1,121; MR_D = 78,16; vypočítaná hodnota je 78,00; analýza: zistené C = 65,38 %; H = 7,82 %; N = 4,92 %; vypočítané pre C₁₆H₂₃O₄N C = 65,50 %; H = 7,90 %; N = 4,77 %) s CaO nedochádza k tvorbe požadovaného 4-(2-furyl)- Δ^3 -dehydrochinolicidínu, ale vzniká takmer v kvantitatív-

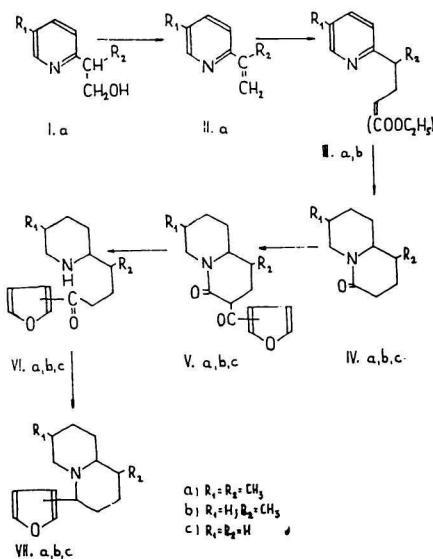


nych výťažkoch chinolicidín-4-ón (analýza a fyzikálno-chemické konštanty získaného produktu súhlasia s hodnotami uvedenými pre túto látku v experimentálnej časti).

Napokon táto skutočnosť je ľahko vysvetliteľná, keď si uvedomíme pomerne

malú stálosť niektorých derivátov 2-furánkarbónovej kyseliny za zvýšených teplôt.

Z tohto dôvodu sme pre syntézu požadovaných produktov zvolili iný reakčný postup, ktorý možno schematicky znázorniť takto:



2-(5-Metyl-2-pyridyl)-propén získaný dehydratáciou 2-(5-metyl-2-pyridyl)-propanolu poskytne po Michaelovej adícii malónanu etylnatého 1-karbetoxy-3-(5-metyl-2-pyridyl)-valéran etylnatý, ktorý katalytickou hydrogenizáciou za použitia Raneyovho niklu pri $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ prejde na 1,7-dimetyl-4-ketochinolicidín.

Získaný produkt po Claisenovej reakcii s etylesterom 3-furánkarbónovej kyseliny poskytne 1,7-dimetyl-3-(3-furoyl)-4-ketochinolicidín, ktorý po kyslej hydrolýze prejde na 1-(3-furoyl)-3-(5-metyl-2-piperidyl)-bután a tento katalytickou hydrogenizáciou za použitia Adamsovho katalyzátora poskytne požadovaný *d,l*-dezoxynufaridín (*VIIa*).

Analogickým postupom sme z 2-(2-pyridyl)-propanolu pripravili *d,l*-dezoxymetylnufaridín, t. j. 1-metyl-4-(3-furyl)-chinolicidín (*VIIb*) a napokon z 2-vinylpyridínu a etylesteru 2-furánkarbónovej kyseliny *d,l*-4-(2-furyl)-chinolicidín (*VIIc*).

Experimentálna časť

Všetky body topenia a body varu sú nekorigované.

2-(5-Metyl-2-pyridyl)-propanol (Ia)

Zmes 60,5 g (0,5 mól) 2-etyl-5-metylpyridínu [5] a 160 ml 40 % formalínu sa 16 hodín zahrieva pri $130\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$ v autokláve. Po skončení reakcie sa reakčná zmes zalkalizuje

roztokom KOH a podrobí sa destilácií s vodnou parou. Po odstránení nezreagovaného 2-etyl-5-metylpyridínu sa destilačný zvyšok nasýti tuhou potašou, dôkladne sa vyextrahuje chloroformom a extrakt sa po vysušení bezvodou potašou podrobí vákuovej frakčnej destilácie.

Výtažok je 28,1 g, t.j. 37,2 % produktu s b.v._{0,01} = 65 °C; n_D²⁰ = 1,5137; d₄²⁰ = 1,023.

Pre C₉H₁₃ON ($M = 151,20$)

teoreticky	C = 71,49 %	
	H = 8,66 %	MR _D = 43,89
	N = 9,26 %	
zistené	C = 71,62 %	
	H = 8,73 %	MR _D = 44,47
	N = 9,17 %	

Zo získaného produktu sa nám nepodarilo pripraviť kryštalický pikrát, chlorozlatitan ani chloroplacičitan.

2-(5-Metyl-2-pyridyl)-propén (IIa)

Zmes 28 g (0,186 mól) 2-(5-metyl-2-pyridyl)-propanolu a 84 g tuhého NaOH sa 6 hodín zahrieva na 160 °C. Po skončení reakcie a vychladnutí reakčnej zmesi sa z reakčného prostredia oddestiluje vo vákuu vodnej pumpy zmes vody a požadovaného produktu, destilát sa vysuší tuhou potašou a opäť sa vákuove predestiluje.

Výtažok je 13,5 g, t.j. 54,5 % produktu s b.v.₁₂ = 76 °C; n_D²⁰ = 1,5174; d₄²⁰ = 0,9485; MR_D = 42,51 (vypočítaná hodnota je 41,90); b.t._{pikrát} = 160—161 °C (etanol); b.t._{1/2H₂PtCl₆} = 171—172 °C (r) (zriedený etanol).

Pre C₉H₁₁N.C₆H₃O₇N₃ ($M = 362,29$)

teoreticky	C = 49,72 %	
	H = 3,89 %	
	N = 15,47 %	
zistené	C = 49,83 %	
	H = 3,79 %	
	N = 15,60 %	

1-Karbetoxy-3-(5-metyl-2-pyridyl)-valéran etylnatý (IIIa)

K alkoholátu sodnému pripravenému z 2,13 g (0,0925 gramatómu) kovového sodíka v 35 ml absolútneho etanolu sa pridá 20,7 g (0,13 mól) malónanu etylnatého a po pol-hodinovom miešaní roztok 12,5 g (0,0925 mól) 2-(5-metyl-2-pyridyl)-propénu v 15 ml absolútneho etanolu. Po 30 hodinovom vare pod spätným chladičom sa reakčná zmes vleje do 100 ml vody, okyslí sa koncentrovanou kyselinou soľnou, nezreagovaný malónan etylnatý sa vyextrahuje éterom, extrakt sa vysuší bezvodým síranom sodným a po oddestilovaní rozpúšťadla sa destilačný zvyšok podrobí vákuovej frakčnej destilácie.

Výtažok je 7 g, t.j. 25,7 % produktu s b.v._{0,01} = 120—122 °C, ktorý dlhším státim čiastočne stuhne na voskovitú látku.

Pre C₁₆H₂₃O₄N ($M = 293,35$)

teoreticky	C = 65,50 %	
	H = 7,90 %	
	N = 4,77 %	
zistené	C = 65,28 %	
	H = 7,94 %	
	N = 4,72 %	

1-Karbetoxy-3-(2-pyridyl)-valéran etylnatý (IIIb)

Tento produkt sa pripravil z 2-(2-pyridyl)-propénu [6] [b.v._{7,48} = 168 °C; n_D^{20} = 1,5375; d_4^{20} = 0,9921; MR_D = 37,54 (vypočítaná hodnota je 37,28); b.t.-pikrát = 146—147 °C (etanol); b.t._{1/2}H₂PtCl₆ = 178 °C (r) (etanol)] analogickým spôsobom ako IIIa v 46 % výtažkoch s b.v._{0,05} = 117—118 °C; n_D^{20} = 1,4850; d_4^{20} = 1,0905.

Pre C₁₅H₂₁O₄N ($M = 279,32$)

teoreticky	C = 64,49 %	
	H = 7,58 %	MR _D = 73,15
	N = 5,01 %	
zistené	C = 64,57 %	
	H = 7,60 %	MR _D = 73,40
	N = 5,00 %	

1,7-Dimetyl-4-ketochinolicidín (IVa)

Roztok 6,8 g (0,0232 mól) IIIa v 25 ml absolútneho etanolu sa po pridaní 5 g Raneyovho niklu podrobí kalatytickej hydrogenizácii pri 300 °C a 140 atm počiatočného tlaku. Po skončení reakcie sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa vákuovne frakciuje.

Výtažok je 3,8 g, t.j. 91 % produktu s b.v._{0,01} = 88—89 °C; n_D^{20} = 1,5042; d_4^{20} = 1,032.

Pre C₁₁H₁₉ON ($M = 181,27$)

teoreticky	C = 72,88 %	
	H = 10,57 %	MR _D = 52,55
	N = 7,72 %	
zistené	C = 73,00 %	
	H = 10,44 %	MR _D = 52,04
	N = 7,81 %	

1-Metyl-4-ketochinolicidín (IVb)

Uvedený produkt sme pripravili analogicky ako IVa v 90 % výtažkoch s b.b._{0,05} = 84 °C; n_D^{20} = 1,4955; d_4^{20} = 1,031.

Pre C₁₀H₁₇ON ($M = 167,24$)

teoreticky	C = 71,81 %	
	H = 10,24 %	MR _D = 47,93
	N = 8,37 %	
zistené	C = 71,90 %	
	H = 10,26 %	MR _D = 47,34
	N = 8,44 %	

4-Ketochinolicidín (IVc)

Pripravil sa podľa [7] v 87 % výtažkoch s b.v._{0,01} = 75—76 °C; n_D^{20} = 1,4858; d_4^{20} = 1,010; MR_D = 42,52 (vypočítaná hodnota je 42,91).

Literatúra [7] udáva b.v._{0,25} = 81—82 °C; n_D^{20} = 1,5072, literatúra [8] b.v.₃ = 105 °C a literatúra [9] b.v._{1,5} = 97 °C.

1,7-Dimetyl-3-(3-furoyl)-4-ketochinolicidín (Va)

Do suspenzie 0,46 g (0,02 gramatómu) jemne rozpráškovaného kovového sodíka v 20 ml absolútneho xylenu sa prikvapká zmes 3,6 g (0,02 mól) IVa a 2,8 g (0,02 mól) 3-furánkarbónanu etylnatého [10]. Po skončení pridávania sa reakčná zmes za miešania varí 20 hodín pod spätným chladičom, potom po ochladení sa rozloží zriedenou kyselinou

soľnou, organická vrstva sa oddelí, vodná sa vyextrahuje chloroformom, spojené roztoky sa pretrepú 10 % roztokom sody, vodou a po vysušení bezvodým síranom sodným a po oddestilovaní rozpušťadla sa destilačný zvyšok podrobí vákuovej frakčnej destilácie.

Výtažok je 1,37 g, t.j. 25 % produktu s b.v._{0,01} = 174—175 °C.

Pre C₁₆H₂₁O₃N (M = 275,33)

teoreticky	C = 69,79 %
	H = 7,69 %
	N = 5,08 %
zistené	C = 69,92 %
	H = 7,79 %
	N = 4,97 %

1-Metyl-3-(3-furoyl)-4-ketochinolicidín (Vb)

Tento produkt sa pripravil analogickým spôsobom ako Va v 28 % výtažkoch s b.v._{0,05} = 168—171 °C.

Pre C₁₅H₁₉O₃N (M = 261,31)

teoreticky	C = 68,94 %
	H = 7,33 %
	N = 5,35 %
zistené	C = 69,08 %
	H = 7,42 %
	N = 5,43 %

3-(2-Furoyl)-4-ketochinolicidín (Vc)

Pripravil sa podobným spôsobom ako Va v 24 % výtažkoch s b.v._{0,2} = 170—175 °C.

Pre C₁₄H₁₇O₃N (M = 247,31)

teoreticky	C = 67,99 %
	H = 6,93 %
	N = 5,66 %
zistené	C = 68,15 %
	H = 6,75 %
	N = 5,42 %

1-(3-Furoyl)-3-(5-metyl-2-piperidyl)-bután (VIa)

Zmes 1,34 g (4,88 mmólu) Va a 10 ml koncentrovanej kyseliny soľnej sa zahrieva pod spätným chladičom do skončenia unikania CO₂. Po skončení reakcie a vychladnutí reakčnej zmesi sa získaný roztok prefiltruje, filtrát sa zalkalizuje a vyextrahuje éterom. Extrakt sa vysuší tuhou potašou a vákuove sa frakciuje. Výtažok je 0,85 g, t.j. 71 % produktu s b.v.₁₂ = 150—151 °C; n_D²⁰ = 1,5593; d₄²⁰ = 1,134; MR_D = 71,00 (vypočítaná hodnota je 71,39); b.t.pikrát = 144 °C (etanol).

Pre C₁₅H₂₃O₂N.C₆H₅O₇N₃ (M = 478,45)

teoreticky	C = 52,71 %
	H = 5,48 %
	N = 11,71 %
zistené	C = 52,86 %
	H = 5,54 %
	N = 11,84 %

1-(3-Furoyl)-3-(2-piperidyl)-bután (VIb)

Uvedený produkt sa pripravil analogickým spôsobom ako VIa v 65 % výtažkoch s b.v.₁₂ = 148—150 °C; n_D²⁰ = 1,5556; d₄²⁰ = 1,141; MR_D = 66,23 (vypočítaná hodnota je 66,77); b.t.pikrát = 142—143 °C (etanol).

Pre C₁₄H₂₁O₂N.C₆H₉O₇N₃ (M = 464,42)

teoreticky	C = 51,72 %
	H = 5,21 %
	N = 12,07 %
zistené	C = 51,88 %
	H = 5,34 %
	N = 12,16 %

1-(2-Furoyl)-3-(2-piperidyl)-propán (VIc)

Pripravil sa analogicky ako VIa v 74 % výtažkoch s b.v.₁₁ = 142—144 °C; n_D^{22,5} = 1,5523; b.t.pikrát = 137—138 °C (etanol); b.t._{1/2}H₂PtCl₆ = 182 °C (r) (etanol).

Pre C₁₃H₁₉O₂N.C₆H₉O₇N₃ (M = 450,40)

teoreticky	C = 50,67 %
	H = 4,92 %
	N = 12,44 %
istené	C = 50,55 %
	H = 4,82 %
	N = 12,43 %

Pre C₁₃H₁₉O₂N.1/2H₂PtCl₆ (M = 426,29)

teoreticky	Pt = 22,90 %
zistené	Pt = 23,05 %

1,7-Dimetyl-4-(3-furyl)-chinolicidin; d,l-dezoxynufaridín (VIIa)

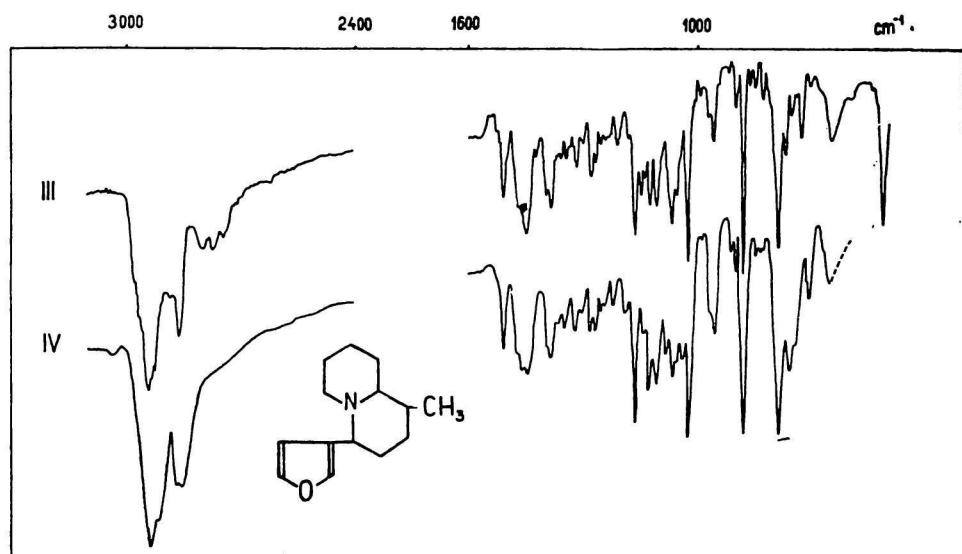
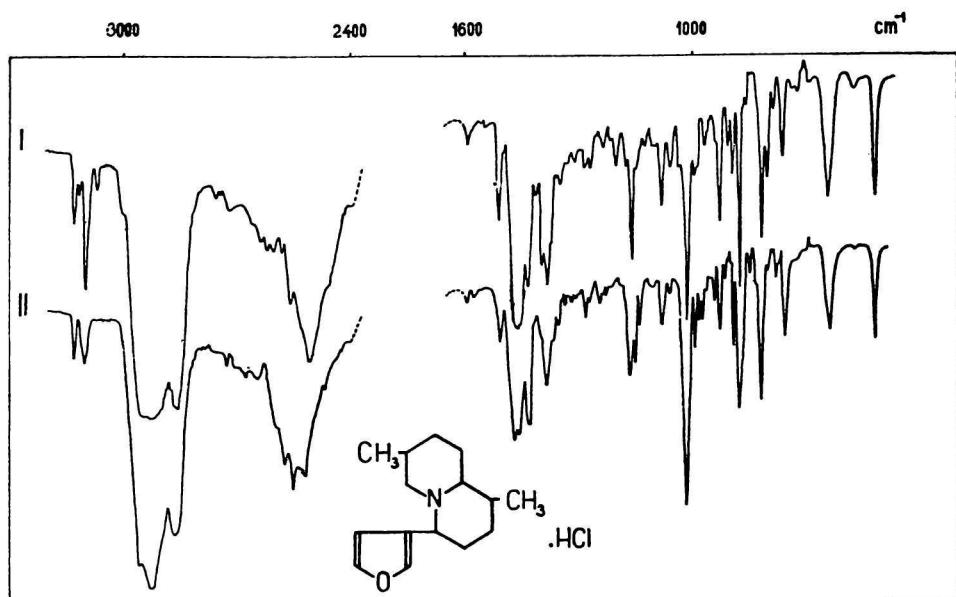
Roztok 0,78 g (3,15 mmólu) VIa v 10 ml absolútneho etanolu sa po pridaní Adamsovoho katalyzátora katalyticky hydrogenizuje pri laboratórnej teplote a atmosferickom tlaku. Po skončení reakcie sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa vákuovne frakciuje.

Výtažok je 0,66 g, t.j. 90 % produktu s b.v.₁₂ = 127—128 °C; n_D²⁰ = 1,5144; d₄²⁰ = 1,017; MR_D = 69,12 (vypočítaná hodnota je 69,52); b.t._{HCl} = 261—262 °C (r) (etanol); b.t.pikrát = 173—174 °C (etanol); b.t._{HClO₄} = 193—194 °C (voda).

Pre C₁₅H₂₃ON.HClO₄ (M = 333,80)

teoreticky	C = 53,92 %
	H = 7,52 %
	N = 4,30 %
zistené	C = 54,01 %
	H = 7,63 %
	N = 4,25 %

Literatúra [11] udáva b.t._{HCl} = 262 °C, literatúra [12] b.v.₃ = 110—125 °C a literatúra [4] b.v._{0,001} = 77—79 °C; b.t._{HClO₄} = 192—194 °C.

III. Infračervené spektrum *d,l*-deoxydemetyl nufaradínu.IV. Infračervené spektrum *d,l*-deoxydemetyl nufaridínu, prekreslené z (2).

1-Metyl-4-(3-furyl)-chinolicidín; d,l-dezoxynufaridín (VIIb)

Tento produkt sme pripravili analogickým spôsobom ako VIIa v 88 % výtažkoch s b.v.₁₂ = 122—124 °C; n_D²⁰ = 1,5124; d₄²⁰ = 1,019; MR_D = 64,63 (vypočítaná hodnota je 64,90); b.t.-pikrát = 171—172 °C (etanol); b.t._{HCl} = 257 °C (r) (etanol); b.t._{HClO_4} = 191—192 °C (voda); b.t._{1/2H_2PtCl_6} = 207—208 °C (r) (etanol).

Pre C₁₄H₂₁ON.HClO₄ ($M = 319,78$)

teoreticky	C = 52,57 %
	H = 6,93 %
	N = 4,38 %
zistené	C = 52,62 %
	H = 6,97 %
	N = 4,29 %

Literatúra [4] udáva b.v._{0,01} = 87—89 °C; b.t._{HClO_4} = 193—194 °C; b.t.-pikrát = 172—174 °C.

4-(2-Furyl)-chinolicidín (VIIc)

Pripravil sa podobným spôsobom ako VIIa v 93 % výtažkoch s b.v.₁₁ = 120—122 °C; n_D²² = 1,5099; d₄²² = 1,023; MR_D = 60,00 (vypočítaná hodnota je 60,28); b.t.-pikrát = 175 °C (etanol).

Pre C₁₃H₁₉ON.C₆H₅O₇N₃ ($M = 434,40$)

teoreticky	C = 52,53 %
	H = 5,10 %
	N = 12,90 %
zistené	C = 52,56 %
	H = 5,46 %
	N = 12,94 %

Dakujeme prof. M. Kotake, Osaka (Japonsko), za láskové zaslanie autentickej vzorky dezoxynufaridín.HCl, ako aj inž. J. Beichtovi, inž. K. Linekovi a inž. C. Peciarovi za analýzy skúmaných látok a inž. J. Suchému za premeranie infračervených spektier skúmaných látok.

Súhrn

Opísali sme syntézu *d,l*-dezoxynufaridínu, t. j. 1,7-dimetyl-4-(3-furyl)-chinolicidínu z 2-(5-metyl-2-pyridyl)-propénu cez 1-karbetoxy-3-(5-metyl-2-pyridyl)-valéran etylnatý, 1,7-dimetyl-4-ketochinolicidín, 1,7-dimetyl-3-(3-furoyl)-4-ketochinolicidín a 1-(3-furoyl)-3-(5-metyl-2-piperidyl)-bután.

Analogickým spôsobom sme z 2-(2-pyridyl)-propénu pripravili *d,l*-dezoxynufaridín, t. j. *d,l*-1-metyl-4-(3-furyl)-chinolicidín a napokon z 2-vinylpyridínu *d,l*-4-(2-furyl)-chinolicidín.

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (XIX)

И. ЕЖО, М. КАРВАШ, К. ТИГЛАРИК

Отдел химии естественных веществ Химического института
Словацкой академии наук в Братиславе

Выводы

Мы описали синтез *d,l*-дезоксинафаридина т. е. 1,7-диметил-4-(3-фурил)-хинолизидина из 2-(5-метил-2-пиридил)-пропена через 1-карбетокси-3-(5-метил-2-пиридил)-валеран этиловый, 1,7-диметил-4-кетохинолизидин, 1,7-диметил-3-(3-фуроил)-4-кетохинолизидин и 1-(3-фуроил)-3-(5-метил-2-пиперидил)-бутан.

Аналогическим способом мы приготовили из 2-(2-пиридил)-пропена *d,l*-дезоксиметилнафаридин т. е. *d,l*-1-метил-4-(3-фурил)-хинолизидин и наконец из 2-винил-пирицина *d,l*-4-(2-фурил)-хинолизидин.

Поступило в редакцию 8. 11. 1960 г.

SYNTHESE EINIGER ALKALOIDDERIVATE (XIX)

I. JEŽO, M. KARVAŠ, K. TIHLÁRIK

Abteilung für Chemie der Naturstoffe des Chemischen Instituts
an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren beschrieben die Synthese des *d,l*-Desoxynupharidins, d.i. des 1,7-Dimethyl-4-(3-furyl)-chinolizidins aus 2-(5-Methyl-2-pyridyl)-propen über den Äthylester der 1-Carbäthoxy-3-(5-methyl-2-pyridyl)-valeriansäure, ferner des 1,7-Dimethyl-4-ketochinolizidins, des 1,7-Dimethyl-3-(3-furoyl)-4-ketochinolizidins, und des 1-(3-Furoyl)-3-(5-methyl-2-piperidyl)-butans.

In analoger Weise wurde aus 2-(2-Pyridyl)-propen das *d,l*-Desoxydemethylnupharidin, d.i. das *d,l*-1-Methyl-4-(3-furyl)-chinolizidin, und schliesslich aus 2-Vinylpyridin das *d,l*-4-(2-Furyl)-chinolizidin hergestellt.

In die Redaktion eingelangt den 8. 11. 1960

LITERATÚRA

1. Kotake M., Kusumoto S., Ohara T., Ann. 606, 148 (1957). — 2. Kotake M., Kawasaki I., Okamoto T., Kusumoto S., Kaneko T., Bull. Chem. Soc. (Japan) 32, 896 (1959). — 3. Kaneko T., Kawasaki I., Okamoto T., Chem. Ind. 1959, 1191.
4. Kawasaki I., Nippon Kagaku Zasshi 81, 156 (1960). — 5. Ježo I., Karvaš M., Tihlárik K., Chem. zvesti 15, 120 (1961). — 6. Löffler K., Grosse A., Ber. 40, 1325 (1907). — 7. Ratuský J., Šorm F., Chem. listy 47, 1491 (1953). — 8. Ochiai E., Tsuda K., Jokohama J., Ber. 68, 2291 (1935). — 9. Boeckelheide V., Rothschild S., J. Am. Chem. Soc. 71, 879 (1949). — 10. Gilman H., Burtner R. R., J. Am. Chem. Soc. 55, 2903 (1933).
11. Shimosaka Y., Ann. Rept. Fac. Pharm. Kanazawa Univ. 5, 40 (1955); C. A. 50, 14974 (1956). — 12. Arata Y., Ohashi T., Nippon Kagaku Zasshi 77, 790 (1957); C. A. 51, 17756 (1957).

Do redakcie došlo 8. 11. 1960

Adresa autorov:

Dr. inž. Ivan Ježo, kandidát chemických vied, inž. Milan Karvaš, inž. Karol Tihlárik, kandidát chemických vied, Bratislava, Mlynské nivy 37, Chemický ústav SAV.