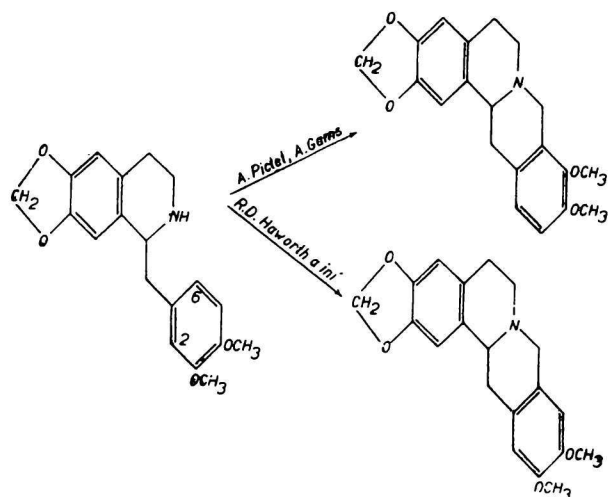


SYNTÉZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (II)

K. BABOR, L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ

Ústav chemickej technológie organických látok Slovenskej akadémie vied v Bratislave

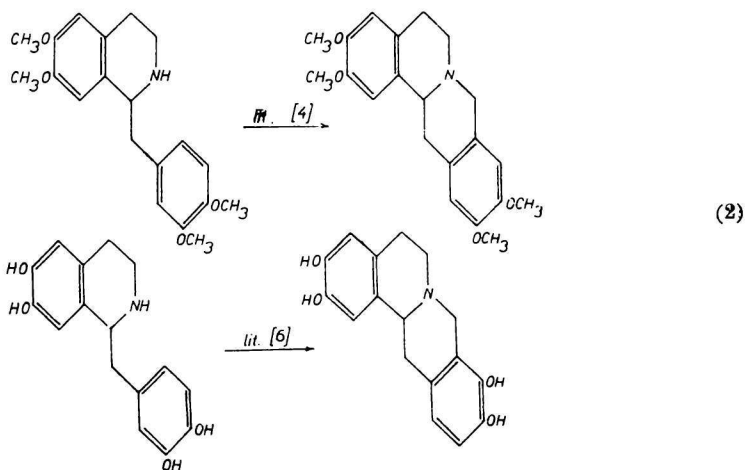
Východiskovou látkou pre syntézu α -alokryptopínu spôsobom, ktorý opísali R. D. Haworth a W. H. Perkin jun. [1], je tetrahydroberberín. Hoci prípravu tejto látky opísali A. Pictet a A. Gams [2], a to pôsobením metylalu na veratrylnorhydrohydrastinínhydrochlorid v prostredí zriedenej HCl, neskôr R. D. Haworth, W. H. Perkin jun. a C. F. Rankin [3] ukázali, že touto reakciou nevzniká očakávaný tetrahydroberberín, ale izomérny tetrahydro- ψ -berberín.



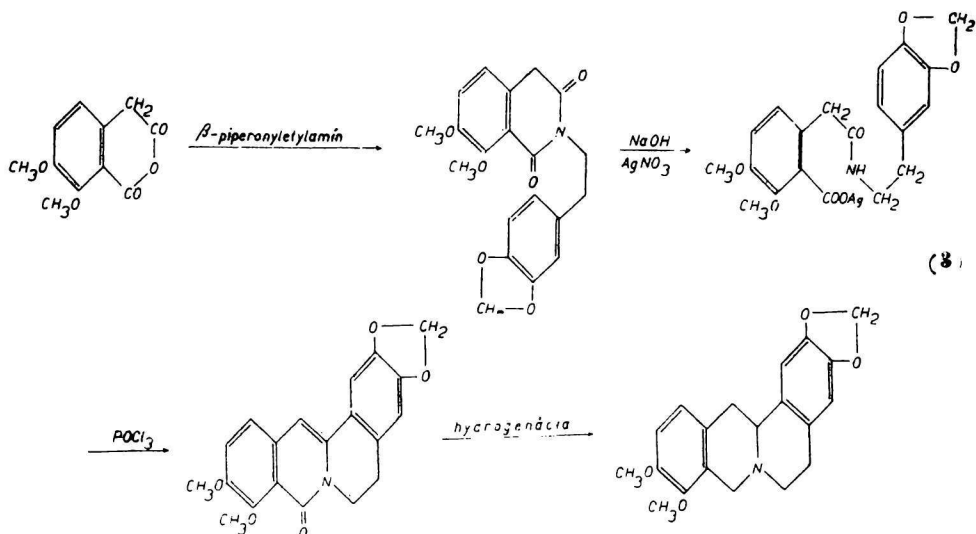
Podrobnejšie štúdium tejto reakcie ukázalo, že pri kondenzácii 1-(3',4'-dialkoxybenzyl)-izochinolínových derivátov s formaldehydom dochádza vždy k zopnutiu v polohe N—C₆ (napr. syntéza norakoralydínu [4]; syntéza koralydínu [5]). Naproti tomu kondenzáciou 1-(3',4'-dioxybenzyl)-izochinolínových derivátov s formaldehydom sa vytvára nový kruh v polohe N—C₂ [6].

Táto reakcia pre syntézu tetrahydroberberínu má však len teoretický význam, pretože dodatočná selektívna metylácia a metylenácia je nemožná.

Jednu z možných ciest prípravy tetrahydroberberínu opisali R. D. Harworth, J. B. Koepfli a W. H. Perkin jun. [7] takto:



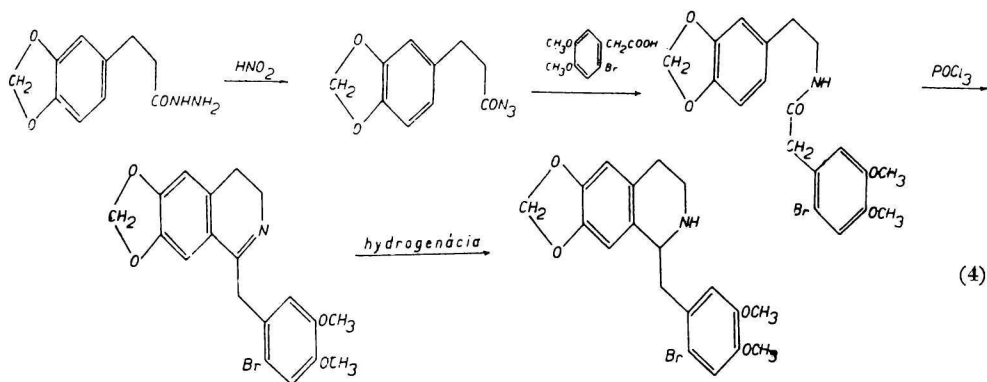
Reakciou 3,4-dimetoxyhomoftalanhydridu s β -piperonyletylamínom v benzenovom prostredí získame N- β -(piperonyletyl)-3,4-dimetoxyhomoftalimid, ktorý po hydrolýze dá N- β -(piperonyletyl)-2-karboxy-3,4-dimetoxyfenylacetamid. Strieborná soľ získaného substituovaného acetamidu prechádza cyklizáciou s POCl_3 na oxyberberín a tento redukciami na požadovaný tetrahydroberberín.



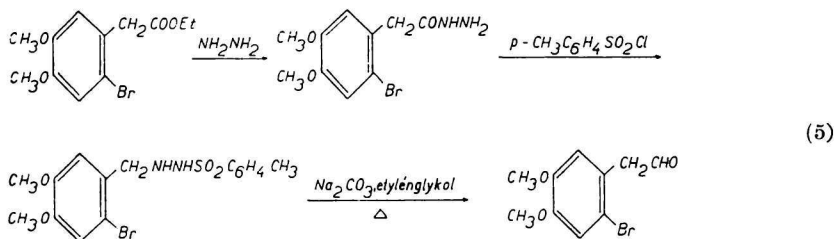
Uvedená syntéza je veľmi náročná, pretože už východiskový 3,4-dimetoxy-homoftalanhydrid vyžaduje viacstupňovú syntézu (podľa literatúry [7] osemstupňovú alebo podľa C. Schöpfa a iných [8] sedemstupňovú z mekonínu, alebo štvorstupňovú z opiánovej kyseliny) a ďalšie reakčné stupne nedávajú uspokojivé výťažky.

Pokúsili sme sa teda o syntézu tetrahydroberberínu z iných východiskových látok a postupovali sme dvoma spôsobmi takto:

A. β -Piperonylpropionylhydrazid reakciou s HNO_2 dá β -piperonylpropionyl-azid, ktorý varom s 6-brómhomoveratrovou kyselinou v benzénovom prostredí prechádza na N- β -piperonylelyl-3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetamid, cyklizáciou ďalej na 1-(6'-brómveratryl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín a hydrogenáciou na 1-(6'-brómveratryl)-norhydroastinín.

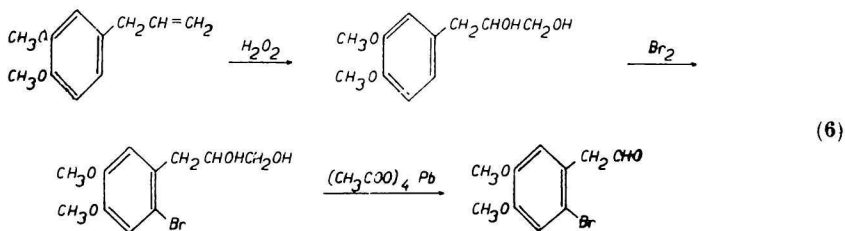


B. i) Esterifikáciou 6-brómhomoveratrovej kyseliny získaný etylester dáva reakciou s hydrazínhydrátom 6-brómhomoveratroylhydrazid, ďalej pôsobením p-toluénsulfochloridu príslušný N-p-toluénsulfonylový derivát, ktorý štiepením prechádza na 3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetaldehyd.



ii) Reakciou eugenolmetyléru s peroxydom vodíka získame veratrylelynglykol, ktorý bromovaním prechádza na príslušný 6-brómderivát a konečne oxidáciou s tetraacetátom olova na 3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetaldehyd.

Zo získaného 3,4-dimetoxy-6-bromfenylacetaldehydu dostaneme s homopiperonylamínom Schiffovu bázu, ktorá pôsobením zriedenej HCl dá 1-(6-bromveratryl)-norhydrohydrastinín.



Takto získaný 1-(6'-bromveratryl)-norhydrohydrastinín sme sa pokúsili previesť na 12-bromtetrahydroberberín (číslovanie podľa W. H. Perkina), a to pôsobením metylalu v prostredí zriedenej HCl, ďalej opakovaním tejto reakcie zahrievaním v zatavenej rúrke na 140—160° C a konečne varom so 40%-ným formaldehydom za prítomnosti koncentrovanej HCl. Obidva prvé spôsoby nedali nijaký pozitívny výsledok, kým výsledný produkt tretieho spôsobu bol zaujímavý. Po izolovaní hydrochloridu z reakčnej zmesi bolo totiž možné rozdeliť ho frakčnou kryštalizáciou na dve látky, a to na jednu s b. t. 274—276° C(r), čo je bod topenia východiskového hydrochloridu 1-(6'-bromveratryl)-norhydrohydrastinínu, a druhú s b. t. 257—258° C(r) (b. t. báza = 167—168° C) a s obsahom halogénov, približne rovným obsahu Cl' v tetrahydroberberínhydrochloride. Presnejší dôkaz totožnosti tejto látky zatiaľ nemôžeme podať. Uvedená konečná reakcia je zaujímavá aj tým, že okrem vytvorenia nového jadra dochádza pôsobením formaldehydu k odštípeniu brómu z pôvodnej molekuly.

Pokusná časť

Všetky body topenia sú nekorigované.

β-Piperonylpropionylhydrazid:

15,3 g *β*-piperonylpropiónanu etylnatého rozpustíme v 50 ml etanolu, pridáme 10 g hydrazínhydrátu a reakčnú zmes varíme 2 hodiny pod spätným chladičom. Po skončení reakcie roztok zahustíme na jednu tretinu, vylúčený produkt po vychladnutí odfiltrujeme a prekryštalujeme z minimálneho množstva etanolu. Výťažok 12 g, t. j. 83,7% s b. t. 145,5—155,5° C (etanol).

Pre $C_{10}H_{12}N_2O_3$ je

teoreticky N = 13,46%,

nájdené N = 13,28%.

6-Brómhomoveratrová kyselina:

19,6 g homoveratrovej kyseliny [9] rozpustíme zahrievaním na vodnom kúpeli v 100 ml ľadovej kyseliny octovej a do roztoku pridáme roztok 21,6 g (6,9 ml) brómu v 20 ml ľadovej kyseliny octovej. Po dvojhodinovom státi pridáme 300 ml vody, vylúčený produkt odsajeme a prekryštalujeme z benzénu. Výťažok 25,3 g, t. j. 92% s b. t. 120—121° C (benzén). (Literatúra [10] udáva b. t. 115—116° C; korig.)

Pre $C_{10}H_{11}BrO_4$ je	teoreticky Br = 29,05%,
	nájdené Br = 29,11%.

N-β-piperonyletyl-3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetamid:

4,16 g β-piperonylpropionylhydrazidu rozpustíme v zmesi 20 ml ľadovej kyseliny octovej a 20 ml benzénu a po ochladiení na —5° C pridáme naraz roztok 1,5 g $NaNO_2$ v 10 ml vody. Po polhodinovom státi na ľade pridáme 120 ml benzénu, roztok opatrne zneutralizujeme roztokom sódy, benzénovú vrstvu oddelíme, vysušíme bezvodým $CaCl_2$ a po prefiltrovaní varíme 5 hodín pod spätným chladičom s 8,3 g kyseliny 6-brómhomoveratrovej. Po vychladnutí roztok pretrepeme zriedenou sódou a po vysušení benzénovej vrstvy bezvodým Na_2SO_4 rozpúšťadlo oddestilujeme. Destilačný zvyšok prekryštalujeme z malého množstva benzénu, čím získame 2,5 g, t. j. 30% požadovanej látky s b. t. = 161—162° C (benzén).

Pre $C_{19}H_{20}BrNO_5$ je	teoreticky N = 3,315%,
	nájdené N = 3,23%.

1-(6'-Brómveratryl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín:

2 g *N*-β-piperonyletyl-3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetamidu rozpustíme v 50 ml benzénu, pridáme 10 ml $POCl_3$ a 10 minút varíme pod spätným chladičom. Po skončení reakcie nadbytok $POCl_3$ a rozpúšťadlo vo vákuu oddestilujeme, destilačný zvyšok zalkalizujeme prídavkom $NaOH$, vylúčený produkt vyextrahujeme chloroformom, extrakt po vysušení bezvodou potašou odparíme do sucha, odparok rozpustíme v alcoholickej HCl , opäť odparíme do sucha a odparok prekryštalujeme z absolútneho etanolu, čím získame 0,8 g hydrochloridu, t. j. 38,5% s b. t. 183—184° C(r) (etanol).

Tento produkt nebol analyzovaný.

1-(6'-Brómveratryl)-norhydrastínín-hydrochlorid:

0,8 g 1-(6'-brómveratryl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolínu rozpustíme zahrievaním na vodnom kúpeli v zmesi 50 ml etanolu a 10 ml kon-

3,4-Dimetoxy-6-brómfenylacetaldehyd:

9,7 g získaného hydrazínového derivátu rozpustíme v 150 ml etylénglykolu zahriatím na 160° C. Pri tejto teplote po pridaní 7,2 g bezvodkej sódy necháme zmes reagovať ½ minúty, potom ihneď pridáme 400 ml horúcej vody a roztok necháme vychladnúť. Po vychladnutí roztok vyextrahujeme éterom, extrakt vysušíme bezvodým Na₂SO₄ a potom vákuove frakciujeme, čím získame 2,5 g, t. j. 44% požadovaného aldehydu s b. t. 64° C a b. v.₁ = 152—158° C. (Literatúra [11] udáva b. v._{0,2} = 140—145° C a b. t. 64—65° C.)

Veratryletylénglykol:

17,8 g eugenolmetyléteri prikvapkáme do roztoku 14 ml 40%-ného H₂O₂ v 60 ml 85%-nej kyseliny mravčej tak, aby teplota neprekročila 45° C. Po jednogodinovom zahrievaní reakčnej zmesi na 40° C vákuove oddestilujeme nadbytok kyseliny mravčej, destilačný zvyšok zhydrolyzujeme prídavkom 8 g NaOH v 15 ml vody (teplota nesmie prekročiť 40° C), roztok vyextrahujeme chloroformom a extrakt vákuove frakciujeme, čím získame 11,2 g, t. j. 53% požadovaného glykolu b. v.₂ = 198—202° C.

Tento produkt nebol analyzovaný.

6-Brómveratryletylénglykol:

24 g veratryletylénglykolu v 150 ml ľadovej kyseliny octovej zmiešame s roztokom 20 g (6,4 ml) brómu v 30 ml ľadovej kyseliny octovej. Reakčnú zmes necháme 2 hodiny stáť, prefúkame prúdom CO₂, zriedime vodou v pomere 1 : 3, vyextrahujeme éterom, extrakt zahustíme, odparok zmydelníme povarením s alkoholickým KOH, opäť zriedime vodou v pomere 1 : 1 a vyextrahujeme éterom. Extrakt vysušíme bezvodým Na₂SO₄ a potom éter oddestilujeme, čím získame 25 g, t. j. 75,9% požadovaného brómderivátu, ktorý po prekryštalovaní z malého množstva etanolu má b. t. 113—114° C. (Literatúra [11] udáva 114—116° C.)

Pre C₁₁H₁₅BrO₃ je

teoreticky Br = 27,45%,
nájdené Br = 27,53%.

3,4-Dimetoxy-6-brómfenylacetaldehyd:

Do roztoku 25 g 6-brómveratryletylénglykolu v 160 ml chloroformu pridáme 40 g tetraacetátu olova v 250 ml chloroformu tak, aby teplota neprekročila 25° C. Po skončení reakcie prípadný nadbytok tetraacetátu olova rozložíme prídavkom etylénglykolu, chloroformovú vrstvu vytrepeme najprv vodou

potom roztokom NaHCO_3 a napokon zasa vodou, vysušime bezvodým Na_2SO_4 a potom vákuove frakciueme. Výťažok 13,13 g, t. j. 59% požadovanej látky s b. t. 64°C , b. v.₁ = $153\text{—}158^\circ\text{C}$; b. t._{semikarbazón} = $200\text{—}201^\circ\text{C}$. (Literatúra [11] udáva pre b. t. $64\text{—}65^\circ\text{C}$, b. v._{0,2} = $140\text{—}145^\circ\text{C}$; b. t._{semikarbazón} = $199\text{—}201^\circ\text{C}$.)

Tento produkt nebol analyzovaný.

N-(3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetylidén)-homopiperonylamín:

10,5 g homopiperonylamín-hydrochloridu rozpustíme v 60 ml vody a rozložíme prídavkom nadbytku KOH. Vylúčený amín vyextrahujeme éterom, extrakt vysušime bezvodou potašou a potom doňho pridáme 13 g 3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetaldehydu. Po zamiešaní necháme 30 minút stáť, vylúčenú Schiffovu bázu odfiltrujeme a prekryštalujeme z éteru, čím získame 18,9 g, t. j. 93% látky s b. t. 71°C (éter).

Táto látka nebola analyzovaná.

1-(6'-Brómveratryl)-norhydrohydrastinín-hydrochlorid:

6 g Schiffovej bázy prelejeme zmesou 35 ml koncentrovanej HCl a 15 ml vody a necháme stáť 48 hodín. Vylúčený produkt odsajeme a po prekryštalovaní z etanolu získame 4,5 g, t. j. 34% požadovaného produktu s b. t. $275\text{—}276^\circ\text{C(r)}$ (etanol).

Z hydrochloridu obvyklým spôsobom uvoľnená báza má po prekryštalovaní z éteru + etanolu b. t. $160\text{—}161^\circ\text{C}$.

Pre $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_4$ je	teoreticky N = 3,16%	Cl = 8,01%	Br = 18,06%,
	nájdené N = 3,18%	Cl = 8,00%	Br = 18,00%.

Kondenzácia 1-(6'-brómveratryl)-norhydrohydrastinínu s formaldehydom:

4,5 g 1-(6'-brómveratryl)-norhydrohydrastinín-hydrochloridu varíme 3 hodiny pod spätným chladičom so zmesou 100 ml 40%-ného formaldehydu a 150 ml koncentrovanej HCl. Po vychladnutí vylúčený produkt odsajeme a dôkladne vysušime. Získaný produkt povaríme so 100 ml absolútneho etanolu a za horúca prefiltrujeme. Po vychladnutí vylúčený produkt odsajeme a niekoľkokrát prekryštalujeme z malého množstva etanolu, čím získame 0,2 g hydrochloridu s b. t. $257\text{—}258^\circ\text{C (r)}$ (etanol), b. t._{báza} = $167\text{—}168^\circ\text{C}$ (etanol). (Literatúra [12] udáva pre tetrahydroberberín b. t. 171°C .)

Pre $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ je	teoreticky N = 3,72%	Cl = 9,43%,
	nájdené N = 3,58%	Cl = 9,51%.

Súhrn

Opísali sme syntézu 1-(6'-brómveratryl)-norhydrohydrastinínu, a to:

a) reakciou β -piperonylpropionylazidu s kyselinou 6-brómhomoveratrovou, pričom vzniká N- β -piperonyletyl-3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetamid, ktorý pôsobením POCl_3 dáva 1-(6'-brómveratryl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín a konečne hydrogenáciou 1-(6'-brómveratryl)-norhydrohydrastinín;

b) pôsobením 3,4-dimetoxy-6-brómfenylacetaldehydu na homopiperonylamín, pričom vzniká príslušná Schiffova báza, ktorá v prostredí zriedenej HCl dáva 1-(6'-brómveratryl)-norhydrohydrastinín.

Ďalej sme opísali reakciu formaldehydu s 1-(6'-brómveratryl)-norhydrohydrastinínom, pri ktorej v malom množstve vzniká produkt, ktorého fyzikálno-chemické vlastnosti sú približne také ako vlastnosti d,l-kanadínu.

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (II)

К.БАБОР, И. ЕЖО, П. ШЕФЧОВИЧ

Словацкая Академия Наук, Институт химической технологии органических соединений, Братислава

Выводы

Описан синтез 1-(6'-бромвератрил)-норгидрогидрастинина, именно:

а) Путем реакции β -пиперонил-пропионил-азида с 6-бромгомoverатровой кислотой. При этом образуется N- β -пиперонил-этил-3,4-диметокси-6-бромфенил-ацетамид, который действием POCl_3 дает 1-(6'-бромвератрил)-6,7-метилендиокси-3,4-дигидроизохинолин и, наконец, гидрогенизацией 1-(6'-бромвератрил)-норгидрогидрастинин.

б) Действием 3,4-диметокси-6-бромфенил-ацетальдегида на гомопиперониламин. При этом получается соответствующее Шиффовое основание, которое в среде разбавленной HCl дает 1-(6'-бромвератрил)-норгидрогидрастинин.

Описана далее реакция формальдегида с 1-(6'-бромвератрил)-норгидрогидрастинином, при которой получается продукт, свойства которого приближаются свойствам d,l-канадина.

Получено в редакции 30-го сентября 1953 г.

SYNTHESE EINIGER ALKALOID-DERIVATE (II)

K. BABOR, L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ

*Institut für chemische Technologie organischer Stoffe
der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava*

Zusammenfassung

Es wurde die Synthese 1-(6'-Bromveratryl)-Norhydrohydrastinins beschrieben und zwar:

a) Durch Reaktion β -Piperonylpropionylazid mit 6-Bromhomoveratrumssäure, dabei entsteht N- β -Piperonylethyl-3,4-Dimetoxy-6-Bromphenylacetamid, welches durch Einwirken von POCl_3 den 1-(6'-Bromveratryl)-6,7-Methylendioxy-3,4-Dihydroisochinolin und endlich durch Hydrogenation den 1-(6'-Bromveratryl)-Norhydrohydrastinin gibt.

b) Durch Einwirkung von 3,4-Dimetoxy-6-Bromphenylacetaldehyd auf Homopiperonylamin entsteht die entsprechende Schiff'sche — Base, welche sich mit dem verdünnten HCl in 1-(6'-Bromveratryl)-Norhydrohydrastinin umwandelt.

Weiter wurde die Reaktion des Formaldehyds mit 1-(6'-Bromveratryl)-Norhydrohydrastinin beschrieben, bei welcher ein Produkt in kleiner Menge entsteht, welche annähernd solche physikalisch-chemische Eigenschaften wie das d,l-Kanadin besitzt.

In die Redaktion eingelangt den 30. IX. 1953

LITERATÚRA

1. Haworth R. D., Perkin jun. W. H., Soc. 445—450 (1926).
2. Pictet A., Gams A., Ber. 44, 2480—2485 (1911).
3. Haworth R. D., Perkin jun. W. H., Rankin C. F., Soc. 1686 (1924).
4. Pictet A., Chou T. Q., Ber. 49, 371 (1916).
5. Pictet A., Malinovski S., Ber. 46, 2688 (1913).
6. Schöpf C., Angew. Chem. 50, 797 (1937).
7. Haworth R. D., Koepfli J. B., Perkin jun. W. H., Soc. 548—554 (1927).
8. Schöpf C., Jäckh I., Mayer G., Perrey H., Winterhalder L., Ann. 544, 86 (1940).
9. Snyder H. R., Buck J. S., Ide W. S., Org. Syntheses, Coll. vol. II, 333 (1943).
10. Pschorr R., Ann. 397, 36 (1912).
11. Kaufmann S., Rosenkranz G., Lopez J., Am. Soc. 68, 2733-3734 (1946).
12. Manske R. H. F., Canad. J. Res. 17, sec. B, 51—56 (1939).

Došlo do redakcie 30. IX. 1953