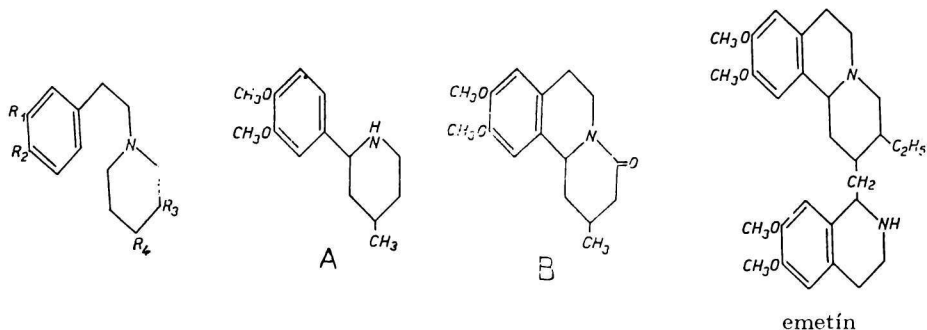


SYNTEZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (VIII)

L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ

Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

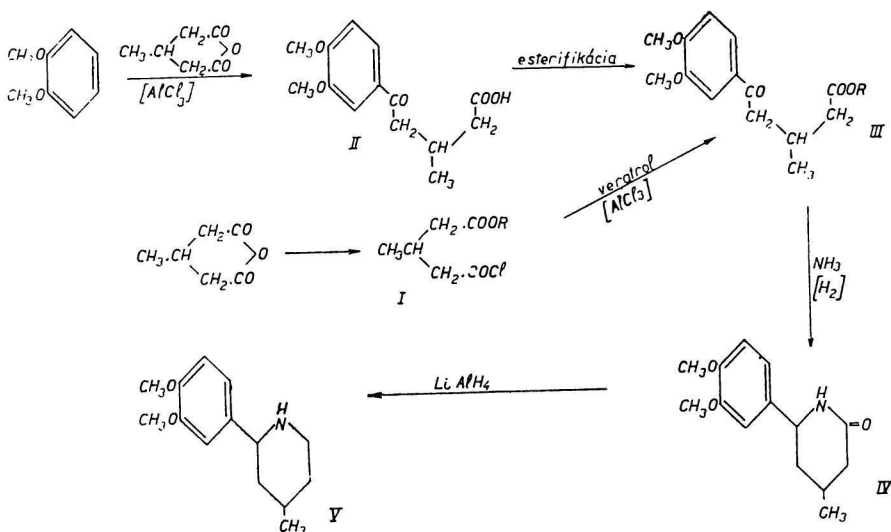
V predchádzajúcej práci [1] sme opísali syntézu niektorých derivátov piperidínu typu



Tieto zlúčeniny sú modelovými substanciami odvodenými zo štruktúry emetínu.

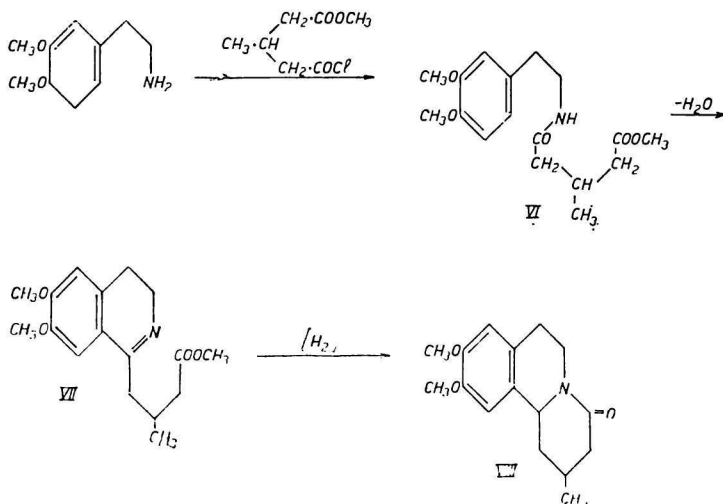
Pokračujúc vo výskume derivátov emetínu, pripravili sme nové zlúčeniny, ktorých štruktúru tak isto možno odvodiť z molekuly emetínu.

Látku A, t. j. 2-(3',4'-dimetoxifenyl)-4-metylpiperidín sme synteticky pripravili takto:



Kondenzáciou veratrolu s anhydridom kyseliny 2-metylglutarovej, resp. s metylesterchloridom tejto kyseliny v zmysle Friedel-Craftsovej reakcie sa získa kyselina β -metyl- γ -(3,4-dimetoxybenzoyl)-maslová, resp. jej metylester, ktorý po redukčivnej aminácii za súčasnej cyklizácie prechádza na 2-(3',4'-dimetoxyfenyl)-4-metyl-6-ketopiperidín a napokon po redukcii s LiAlH_4 na 2-(3',4'-dimetoxyfenyl)-4-metylpiperidín.

Látku B, t. j. 2-metyl-4-keto-8,19-(3',4'-dimetoxybenzo)-chinolidín sme zosyntetizovali takto:



Kondenzáciou homoveratrylanínu s metylesterchloridom kyseliny 2-metylglutarovej získaný β -metyl- γ -karbmetoxy-N-homoveratrylbutyramid prechádza dehydratáciou na 1-(β -metyl- γ -karbmetoxypropyl)-6,7-dimetoxy-3,4-dihydroizochinolín a napokon po katalytickej hydrogenácii na požadovaný 2-metyl-4-eto-8,19-(3',4'-dimetoxybenzo)-chinolidín. Redukciu ketoskupiny v získanom produkte (VIII) sa nám nepodarilo uskutočniť katalyticky na Pt ani podľa Clemmensea ani hydridom lítno-hlinitým.

Experimentálna časť

Všetky body topenia a body varu sú nekorigované.

β -metyl- γ -karbmetoxybutyrylchlorid (I)

53,5 g (0,418 mólu) 2-metylglutaranhydridu [2] a 20,2 ml absolútneho metanolu sa 35 minút zahrieva na vodnom kúpeli, potom 20 minút vo vrúcej vode. Po vákuovom oddestilovaní nadbytku metanolu sa do ochladeného destilačného zvyšku pridá 60,5 ml SOCl_2 a reakčná zmes sa 3 hodiny zahrieva na teplotu 30—40 °C. Po vákuovom oddestilovaní nadbytku SOCl_2 sa destilačný zvyšok frakciuje.

Výťažok 66,5 g, t. j. 89 % produktu s b. v.₁₁ = 96 °C.

Pre C₇H₁₁O₃Cl (molekulová váha 178,61)

teoreticky	Cl = 19,85 %,
nájdené	Cl = 19,92 %.

Kyselina β-metyl-γ-(3,4-dimetoxibenzoil)-maslová (II)

Zmes 63,5 g (0,46 mólu) veratrolu [3] a 100 ml nitrobenzenu sa ochladí na —15 °C. Pridá sa 114 g (0,86 mólu) bezvodého chloridu hlinitého tak, aby teplota neprekročila —10 °C. Potom sa za miešania prikvapká roztok 51,2 g (0,4 mólu) 2-metylglutaranhydridu v 50 ml nitrobenzenu pri maximálnej teplote —5 °C. Po pridaní celého množstva sa reakčná zmes nechá 24 hodín stáť pri laboratórnej teplote, potom sa silne oksylí koncentrovanou kyselinou soľnou, nitrobenzénová vrstva sa oddelí, vodná sa vyextrahuje jedenkrát nitrobenzenom a trikrát chloroformom. Získané extrakty sa dôkladne vytrepú 10 % roztokom sódy, spojené alkalické roztoky sa oksylia a vyextrahujú chloroformom. Po oddestilovaní chloroformu sa získaný odparok prekryštaluje z vody.

Výťažok 60 g, t. j. 56 % produktu s b. t. = 111,5—112,5 °C (voda).

Pre C₁₄H₁₈O₅ (molekulová váha 266,28)

teoreticky	C = 63,14 %	H = 6,81 %,
nájdené	C = 63,09 %	H = 6,93 %.

β-metyl-γ-(3,4-dimetoxibenzoil)-maslan metylnatý (III)

Roztok 55 g (0,4 mólu) veratrolu v 100 ml nitrobenzenu sa ochladí na —15 °C. Potom sa pridá 106 g (0,8 mólu) bezvodého AlCl₃ tak, aby teplota neprekročila —10 °C. Do získanej suspenzie sa po kvapkách pridá roztok 66 g (0,37 mólu) I v 100 ml nitrobenzenu tak, aby teplota neprekročila —5 °C, a reakčná zmes sa 12 hodín nechá stáť pri laboratórnej teplote. Po skončení reakcie a oksylení kyselinou soľnou sa organická vrstva oddelí a vodná vyextrahuje chloroformom. Chloroformový i nitrobenzénový roztok sa pretrepe roztokom sódy, potom vodou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Vysušené roztoky sa spoja a vákuove frakciujú.

Výťažok 70 g, t. j. 67,5 % (počítané na esterchlorid) produktu s b. v._{0,5} = 180—182 °C.

Pre C₁₅H₂₀O₅ (molekulová váha 280,31)

teoreticky	C = 64,26 %	H = 7,19 %,
nájdené	C = 64,11 %	H = 7,32 %.

Pri esterifikácii 26,6 g II obvyklým spôsobom sa získa 22,8 g, t. j. 86 % požadovaného esteru.

Etylster II má b.v._{0,5} = 184—186 °C.

2-(3',4'-Dimetoxifenyl)-4-metyl-6-ketopiperidín (IV)

Do 400 ml absolútneho etanolu nasýteného pri —5 °C plynným amoniakom sa dá 10 g Raneyovho niklu a 60 g (0,215 mólu) III. Reakčná zmes sa potom 8 hodín hydrogenuje pri teplote 150 °C a počiatočnom tlaku 120 atm. Po skončení hydrogenácie a ochladení sa reakčná zmes vákuove zahustí, vylúčený produkt sa odsaje a prekryštaluje z etanolu.

Výťažok 20,7 g, t. j. 48,5 % produktu s b. t. = 139—140 °C (etanol).

Pre C₁₄H₁₉O₃N (molekulová váha 249,30)

teoreticky	N = 5,61 %,
nájdené	N = 5,75 %.

2-(3',4'-Dimetoxifenyl)-4-metylpiperidín (V)

Do suspenzie 10,3 g LiAlH_4 (0,273 mólu) v 500 ml absolútneho éteru sa za miešania prikvapká roztok 20,3 g (0,091 mólu) IV v 200 ml absolútneho éteru. Po pridaní sa reakčná zmes 2 hodiny zahrieva pod spätným chladičom, po ochladení sa nadbytok LiAlH_4 rozloží vodou a potom silne zalkalizuje prídavkom 50 %-ného NaOH . Po oddelení sa éterová vrstva najprv vysuší tuhým KOH , potom sa éter oddestiluje, čím sa získa 13,9 g, t. j. 65 % surovej bázy, ktorá sa obvyklým spôsobom prevedie na hydrochlorid a po prekrýštalovaní z etanolu dá 12 g, t. j. 62,5 % hydrochloridu s b. t. $_{\text{HCl}}$ = 201—202 °C (r) (etanol), b. t. $_{\text{báza}}$ = 52—53 °C (éter), b. t. $_{1/2\text{H}_2\text{PtCl}_6}$ = 195 °C (r) (etanol).

Pre $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ (molekulová váha 271,78)
 teoreticky N = 5,15 %,
 nájdené N = 5,10 %.

 β -metyl- γ -karbmetoxy-N-homoveratrylbutyramid (VI)

K 36,2 g (0,2 mólu) homoveratrylamínu [4] v 350 ml absolútneho benzénu sa za chladenia a miešania pridá po kvapkách roztok 17,85 g (0,1 mólu) metylesterchloridu kyseliny 2-metylglutarovej v 100 ml absolútneho benzénu. Po skončení pridávania sa reakčná zmes 1 hodinu zahrieva na vodnom kúpeli. Potom sa pridá 400 ml vody a z vodného kúpeľa sa benzén oddestiluje. Po ochladení sa z destilačného zvyšku vylúčený amid vyextrahuje éterom, extrakt sa vytrepe 5 %-ným roztokom sódy a vysuší bezvodým síranom sodným. Po oddestilovaní éteru sa destilačný zvyšok vákuove frakciuje.

Výťažok 20,1 g, t. j. 63 % produktu s b. v. $_{0,05}$ = 230—233 °C, b. t. = 118—119 °C (xylén).

Pre $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ (molekulová váha 323,38)
 teoreticky N = 4,33 %,
 nájdené N = 4,21 %.

1-(β -metyl- γ -karbmetoxypropyl)-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyzochinolín (VII)

13 g (0,04 mólu) VI sa rozpustí v 400 ml toluénu a za varu a miešania sa do roztoku priebehom 30 minút v dvoch dávkach prisype 25,6 g (0,18 mólu) P_2O_5 . Po dvojhodinovom varení sa toluén za tepla oddekantuje a zvyšok sa premyje teplým toluénom; potom sa zvyšok v banke opatrne rozpustí v ľadovej vode, slabo zalkalizuje prídavkom tuhej sódy, vyextrahuje chloroformom, extrakt sa vysuší bezvodým síranom sodným a vákuove frakciuje.

Výťažok 6 g, t. j. 49 % produktu s b. v. $_{0,075}$ = 215—218 °C, b. t. $_{\text{báza}}$ = 98,5—99,5 °C (éter + petroléter), b. t. $_{1/2\text{H}_2\text{PtCl}_6}$ = 161—162 °C (r) (etanol).

Pre $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N} \cdot 1/2\text{H}_2\text{PtCl}_6$ (molekulová váha 510,35)
 teoreticky Pt = 19,12 % N = 2,77 %,
 nájdené Pt = 20,00 % N = 2,53 %.

2-Metyl-4-keto-8,19-(3',4'-dimetoxibenzo)-chinolícídín (VIII)

5,10 g (0,01 mólu) chloroplatičitanu VII sa suspenduje v 100 ml vody okyslenej 1 ml koncentrovanej kyseliny soľnej. Po pridaní zrnka kyseliny chloroplatičitej sa katalyticky hydrogenuje za obyčajnej teploty, pričom teoretická spotreba vodíka je H_t = 448 ml. Po skončení hydrogenácie sa vylúčená platina odfiltruje a filtrát sa vákuove odparí do sucha. Získaný odparok sa prečistí rozpustením v malom množstve etanolu a vyzrážaním prídavkom éteru. Výťažok produktu je takmer kvantitatívny; b. t. $_{\text{HCl}}$ = 130 °C (r) (etanol + éter), b. t. $_{1/2\text{H}_2\text{PtCl}_6}$ = 175—176 °C (r) (etanol).

Pre $C_{16}H_{21}O_3N.HCl$ (molekulová váha 311,80)
 teoreticky N = 4,49 % Cl = 10,75 %
 nájdené N = 4,21 % Cl = 10,64 %

Ďakujeme inž. J. Beichtovi za analýzy pripravených látok.

Súhrn

Opísali sme syntézu dvoch modelových substancií emetínu, a to:

a) 2-(3',4'-dimetoxifenyl)-4-metylpiperidínu z veratrolu cez metylester kyseliny β -metyl- γ -(3,4-dimetoxibenzoyl)-maslovej a 2-(3',4'-dimetoxifenyl)-4-metyl-6-ketopiperidín;

b) 2-metyl-4-keto-8,19-(3',4'-dimetoxibenzo)-chinolicidínu z homoveratryl-aminu cez β -metyl- γ -karbmetoxy-N-homoveratrylbutyramid a 1-(β -metyl- γ -karbmetoxypropyl)-3,4-dihydro-6,7-dimetoxizochinolín.

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (VIII)

Л. ДУБРАВКОВА, И. ЕЖО, П. ШЕФЧОВИЧ, З. ВОТИЦКИ

Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института
 Словацкой Академии Наук в Братиславе

Выводы

Мы описали синтез двух модельевых субстанций эметина, а то:

а) 2-(3',4'-диметоксифенил)-4-метил-пиперидина из вератрола при помощи метил-эстера β -метил- γ -(3',4'-диметоксифенил)-масляной кислоты и 2-(3',4'-диметоксифенил)-4-метил-6-кето-пиперидина,

б) 2-метил-4-кето-9,10-(3',4'-диметоксифенил)-хинолидина из гомовератрил-амин при помощи β -метил- γ -карбметокси-N-гомовератрилбутирамида и 1-(β -метил- γ -карбметокси-пропил)-3,4-дигидро-6,7-диметокси-изохинолина.

Поступило в редакцию 27. X. 1955 г.

SYNTHESE EINIGER ALKALOIDDERRIVATE (VIII)

L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEŘČOVIČ, Z. VOTICKÝ

Abteilung für pharmazeutische Chemie und Biochemie des Chemischen Instituts an der
 Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren haben die Synthese zweier Modellsubstanzen des Emetins beschrieben, und zwar:

a) 2-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-piperidin aus Veratrol über den Methyl-ester der β -Methyl- γ -(3,4-dimethoxybenzoyl)-buttersäure und 2-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-6-keto-piperidin,

- b) 2-Methyl-4-keto-8,19-(3',4'-dimethoxybenzo)-chinolizidin aus Homoveratryl-amin über β -Methyl- γ -carbmethoxy-N-homoveratryl-butyramid und 1-(β -Methyl- γ -carbmethoxy-propyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin.

In die Redaktion eingelangt den 27. X. 1955

LITERATÚRA

1. Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., Chem. Zvesti 9, 541 (1955).
2. Darbishire H. T., Thorpe J. F., J. chem. Soc. 87, 1717 (1905).
3. Perkin W. H., Weizmann Ch., J. chem. Soc. 89, 1649 (1906).
4. Robinson J. C., Snyder H. R., Org. Synth. 23, 72 (1943).

Došlo do redakcie 27. X. 1955