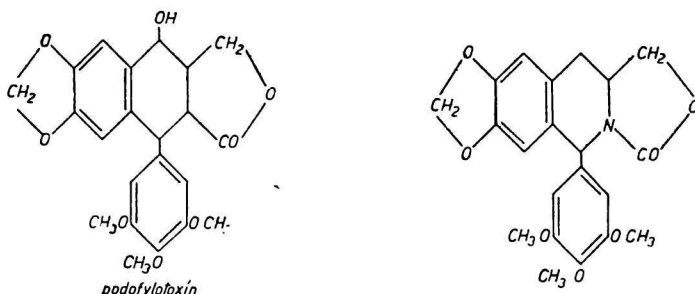


## ABNORMÁLNY PRIEBEH BISCHLER—NAPIERALSKEHO REAKCIE

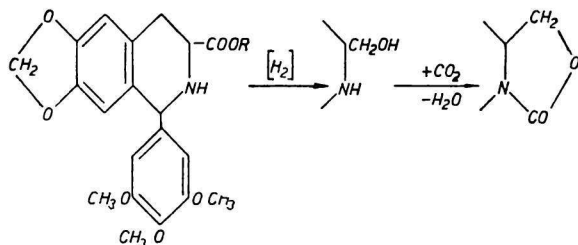
L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ

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

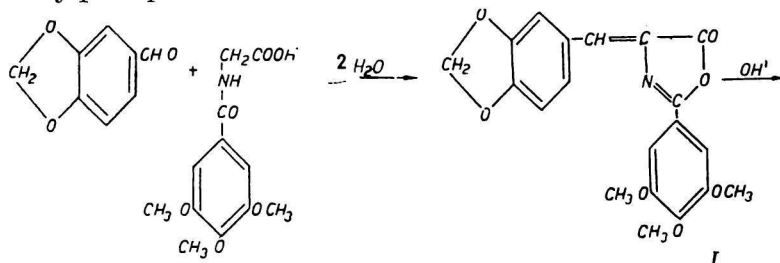
Zaujímavé farmakodynamické vlastnosti látok izolovaných z *Podophyllum peltatum* L., najmä podofylotoxínu [1] viedli nás k snahe pripraviť taký dusíkatý analóg, aby sa pri zachovaní celkovej štruktúry ako konečný produkt získal tetrahydroizochinolínový derivát:

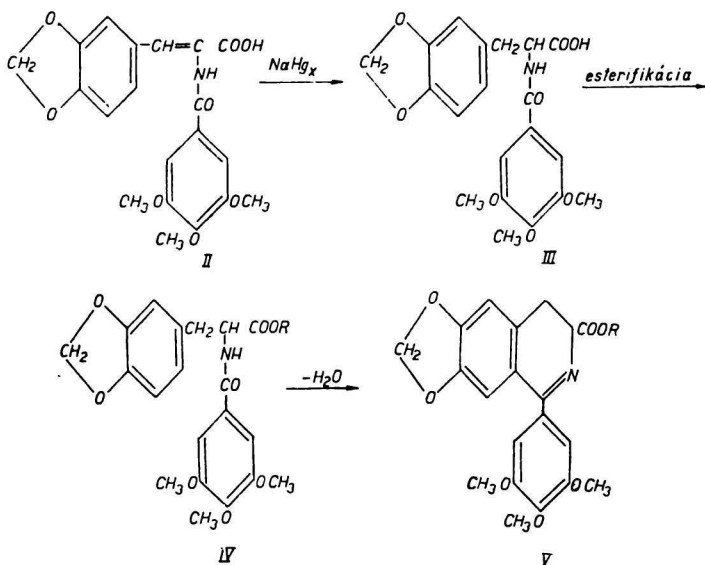


Bolo preto potrebné uskutočniť syntézu 1-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-3-karbalkoxy-6,7-metyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu, ktorý by po redukcii karbalkoxyskupiny na primárne-alkoholickú a po adícii  $\text{—COOH}$  skupiny na sekundárny dusík poskytol požadovaný dusíkatý analóg podofylotoxínu:



Pre syntézu potrebného tetrahydroizochinolínového derivátu sme volili tento reakčný postup:



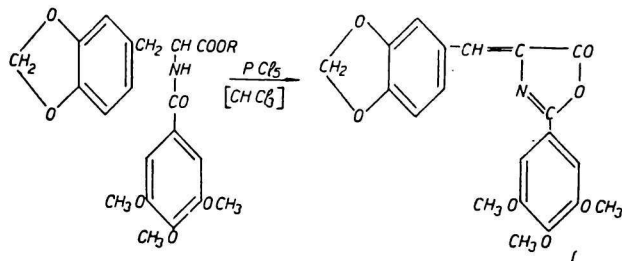


Erlenmeyerovou reakciou piperonalu s 3,4,5-trimetoxybenzoylglycínom vzniknutý 4-piperonylidén-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-oxazolón poskytne po hydrolýze, nasledujúcej redukcii a esterifikácii ester kyseliny  $\alpha$ -(3,4,5-trimetoxybenzamido)- $\beta$ -(3,4-metyléndioxyfenyl)-propiónovej, z ktorého Bischler—Napieralského reakciou za použitia  $\text{POCl}_3$  vzniká v nepatrných výťažkoch 1-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-3-karbalkoxy-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín.

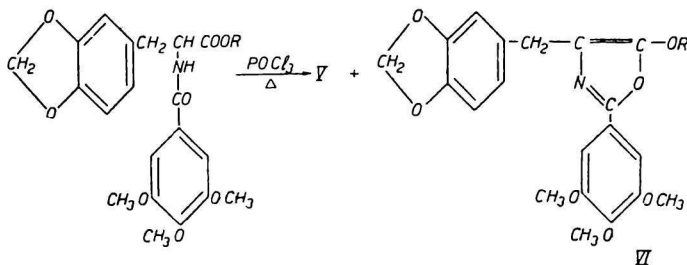
Ako je známe z literatúry, najbežnejšie používanými cyklodehydratačnými činidlami pri Bischler—Napieralského reakcii sú  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{PCl}_5$  a  $\text{POCl}_3$  [2]. Všetky tieto činidlá sme pri reakcii  $\text{IV} \rightarrow \text{V}$  použili, pričom sme došli k týmto zaujímavým pozorovaniam:

1. Pôsobením  $\text{P}_2\text{O}_5$  na toluénový roztok esteru IV za varu nedochádza vôbec k cyklizácii a z reakčného prostredia možno izolovať len východiskový produkt.

2. Účinkom  $\text{PCl}_5$  na chloroformový roztok esteru IV pri laboratórnych teplotách dochádza k unikaniu chlorovodíka a po obvyklom spracovaní reakčnej zmesi možno z nej izolovať len 4-piperonylidén-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-oxazolón I:



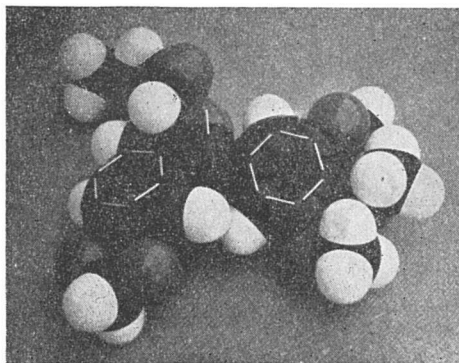
3. Pôsobením  $\text{POCl}_3$  na toluénový roztok esteru IV za varu vzniká len v nepatrných výťažkoch požadovaný dihydroizochinolínový derivát V. Ako hlavný produkt možno z reakčnej zmesi izolovať látku, ktorá je pravdepodobne 5-alkoxy-4-piperonyl-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-oxazol VI:



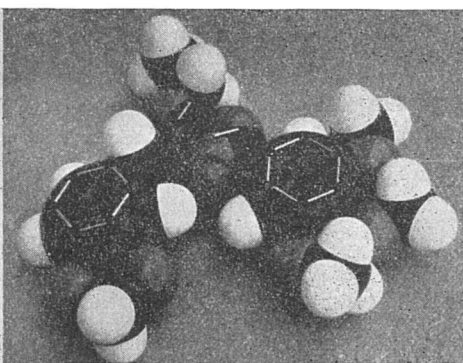
Správnosť predpokladanej štruktúry potvrdzujú tieto skutočnosti:

- a) Vzniknutý produkt netvorí soli s minerálnymi kyselinami.
- b) Oxydáciou získaného produktu manganistanom draselným v prostredí zriedenej kyseliny sírovej vzniká kyselina piperonylová s b. t. = 229 °C [3] a 3,4,5-trimetoxybenzamid s b. t. = 177 °C [4]. Identita týchto látok bola okrem stanovenia bodu topenia potvrdená aj elementárnou analýzou a stanovením zmesných bodov topenia. Vznik uvedených látok pri oxydácii východiskového produktu nie je možné odvodiť z nijakej inej štruktúry len z derivátov oxazolu.

Vzhľadom na skutočnosti uvedené v bode 2 a 3 možno povedať, že Bischler—Napieralského reakcia za použitia esteru IV prebieha abnormálne v tom zmysle, že je tu preferovaná tvorba oxazolových derivátov na úkor požadovaného izochinolínového produktu V. Vysvetlenie tohto javu možno vidieť v tom, že oxazolové deriváty sú pravdepodobne stabilnejšie ako príslušné izochinolínové deriváty (obr. 1 a 2).



Obr. 1. Dihydroizochinolínový derivát.



Obr. 2. Oxazolový derivát.

Nasvedčovala by tomu aj skutočnosť, že po katalytickej hydrogenizácii 1-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-3-karbetoxy-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolínu na  $\text{PtO}_2$  v etanole beztlakove, resp. na Raneyovom nikle v etanole za zvýšenej teploty ( $80^\circ\text{C}$ ) a za zvýšeného tlaku (120 atm) sa nepodarilo z reakčného prostredia izolovať nijaký definovateľný produkt, ale len kryštalickú látku s neurčitým bodom topenia (b. t. =  $60\text{--}82^\circ\text{C}$ ), ktorý sa ani niekoľkonásobným prekryštalovaním nepodarilo zúžiť. Predpokladáme preto, že pri katalytickej hydrogenizácii východiskového dihydroizochinolínového derivátu dochádza k hydrogenolyze a teda k tvorbe zmesi štiepných produktov, ktorú sa nám však nepodarilo bližšie rozanalyzovať.

### Experimentálna časť

Všetky body topenia sú nekorigované.

#### 4-Piperonylidén-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-oxazolón (I)

Z 3,4,5-trimetoxybenzoylglycínu [5] a piperonalu sa všeobecnou metódou opísanou v [6] získa požadovaný produkt o výťažkoch 65,5 % a b. t. =  $199\text{--}200^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ).

Pre  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}$  ( $M = 383,34$ )

|              |           |            |            |
|--------------|-----------|------------|------------|
| teoreticky C | = 62,65 % | H = 4,48 % | N = 3,65 % |
| nájdene C    | = 62,80 % | H = 4,40 % | N = 3,70 % |

#### $\alpha$ -3,4,5-Trimetoxybenzamido- $\beta$ -(3,4-metyléndioxyfenyl)-akrylová kyselina (II)

200 g (0,522 mólu) azlaktónu I sa rozpustí v 300 g 10 % NaOH, roztok sa doplní na 1600 ml a 6 hodín sa varí pod spätným chladičom. Po skončení reakcie a ochladení reakčnej zmesi sa táto okyslí, vylúčený produkt sa odsaje a prekryštaluje z etanolu. Výťažok 268,5 g, t. j. 91 % produktu s b. t. =  $228\text{--}229^\circ\text{C}$  (etanol).

Pre  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}$  ( $M = 401,36$ )

|              |           |            |            |
|--------------|-----------|------------|------------|
| teoreticky C | = 59,85 % | H = 4,77 % | N = 3,49 % |
| nájdene C    | = 59,96 % | H = 4,85 % | N = 3,56 % |

#### $\alpha$ -3,4,5-Trimetoxybenzamido- $\beta$ -(3,4-metyléndioxyfenyl)-propiónová kyselina (III)

133 g (0,331 mólu) akrylovej kyseliny II sa rozpustí v 1500 ml vody obsahujúcej 30 g NaOH. Po pridaní 1500 g a 4 % sodíkového amalgámu sa za miešania redukcia uskutočňuje tak, aby reakčné prostredie bolo vždy nepochybne alkalické. Po skončení reakcie sa roztok prefiltruje, filtrát sa okyslí, vylúčený produkt sa odsaje a prekryštaluje z etanolu.

Výťažok 119,5 g, t. j. 85 % produktu s b. t. =  $193\text{--}194^\circ\text{C}$  (etanol).

Pre  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{N}$  ( $M = 403,37$ )

|              |           |            |            |
|--------------|-----------|------------|------------|
| teoreticky C | = 59,55 % | H = 5,24 % | N = 3,47 % |
| nájdene C    | = 59,61 % | H = 5,30 % | N = 3,53 % |

#### $\alpha$ -3,4,5-Trimetoxybenzamido- $\beta$ -(3,4-metyléndioxyfenyl)-propiónan etylnatý (IV)

45 g (0,111 mólu) propiónovej kyseliny III sa preleje zmesou 500 ml absolútneho etanolu a 10 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Reakčná zmes sa nechá 12 hodín stáť pri laboratórnej teplote, načo sa 3 hodiny zahrieva na vodnom kúpeli. Po ochladení sa vleje

do nadbytku vody, vylúčený produkt sa odsaje, premyje najprv roztokom  $\text{NaHCO}_3$  a potom vodou. Po vysušení sa suchý produkt prekryštaluje z etanolu, čím sa získa 39,3 g, t. j. 82 % látky s b. t. = 140—141 °C (etanol).

Pre  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{N}$  ( $M = 431,43$ )

teoreticky C = 61,24 % H = 5,84 % N = 3,24 %

nájdene C = 61,40 % H = 5,93 % N = 3,40 %

### Cyklodehydratácia

a) 6 g (0,0139 mólu) esteru IV sa rozpustí v 150 ml chloroformu a za miešania sa pridá 15 g  $\text{PCl}_5$  tak, aby teplota neprekročila 40 °C. Po 5 dňovom státi pri laboratórnej teplote sa chloroform a vzniknutý  $\text{POCl}_3$  vákuove oddestilujú, destilačný zvyšok sa premyje vodou a nerozpustený podiel prekryštaluje z ľadovej kyseliny octovej.

Výťažok 4,3 g, t. j. 72 % produktu; b. t. = 198—200 °C ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). Pri stanovení zmesného bodu topenia s produktom získaným v reakcii I neprejavila sa nijaká depresia.

b) 33 g (0,0765) mólu esteru IV sa po zahriatí rozpustí v 300 ml toluénu a po pridaní 65 ml  $\text{POCl}_3$  sa reakčná zmes 5 hodín varí pod spätným chladičom. Po skončení reakcie sa toluén a nadbytok  $\text{POCl}_3$  vákuove oddestilujú a destilačný zvyšok sa preleje 250 ml vody. Nerozpustný podiel (VI) sa odfiltruje a filtrát sa zalkalizuje pridaním roztoku 10 %-nej sódy. Vylúčený produkt sa vyextrahuje éterom, extrakt sa odparí do sucha a prekryštaluje z etanolu, čím sa získa 1,2 g, t. j. 3,8 % produktu o b. t. = 113—114 °C (etanol), b. t. pikrát = 193—194 °C (etanol).

Pre  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}$  ( $M = 413,41$ )

teoreticky C = 63,91 % H = 5,61 % N = 3,39 %

nájdene C = 64,00 % H = 5,69 % N = 3,48 %

Nerozpustný podiel VI sa niekoľkokrát premyje roztokom  $\text{NaHCO}_3$ , vysuší sa a prekryštaluje zo zriedeného etanolu, čím sa získa 17 g, t. j. 54 % produktu s b. t. = 98—99 °C (zriedený etanol).

Pre  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}$  ( $M = 413,41$ )

teoreticky C = 63,91 % H = 5,61 % N = 3,39 %

nájdene C = 63,80 % H = 5,54 % N = 3,30 %

*Ďakujeme inž. J. Beichtovi za analýzy získaných produktov a K. Gürthovi za vyhotovenie fotografií.*

### Súhrn

Dokázalo sa:

a) cyklodehydratácia  $\alpha$ -(3,4,5-trimetoxybenzamido)- $\beta$ -(3,4-metyléndioxyfenyl)-propiónanu etylnatého pôsobením  $\text{P}_2\text{O}_5$  neprebíha,

b) účinkom  $\text{PCl}_5$  vzniká 4-piperonylidén-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-oxazolón,

c) pôsobením  $\text{POCl}_3$  v toluéne za varu čiastočne vzniká požadovaný 1-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-3-karbetoxy-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín a ako hlavný produkt sa pravdepodobne tvorí 5-etoxy-4-piperonyl-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-oxazol.

## АБНОРМАЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕАКЦИИ БИШЛЕР—НАПИЕРАЛЬСКОГО

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

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

## Выводы

Было доказано, что циклодегидратация этилового  $\alpha$ -(3,4,5-триметоксибензамидо)- $\beta$ -(3,4-метилendioксифенил)-пропионата действием

- а)  $P_2O_5$  не происходит,
- б)  $PCl_5$  возникает 4-пиперонилден-2-(3,4,5-триметоксифенил)-оксазолон,
- в)  $POCl_3$  в толуоле при кипении частично возникает ожидаемый 1-(3,4,5-триметоксифенил)-3-карбетокси-6,7-метилendioкси-3,4-дигидроизохинолин, но как главный продукт правдоподобно возникает 5-этоксид-4-пиперонил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-оксазол.

Поступило в редакцию 5. 12. 1956 г.

## ABNORMALER VERLAUF DER BISCHLER—NAPIERALSKI-REAKTION

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

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

## Zusammenfassung

Es wurde nachgewiesen, dass die Cyclodehydratation des Äthylesters der  $\alpha$ -(3,4,5-Tri-methoxybenzamido)- $\beta$ -(3,4-methylenedioxyphenyl)-propionsäure durch Einwirkung von

- a)  $P_2O_5$  nicht verläuft,
- b)  $PCl_5$  in der Richtung verläuft, dass 4-Piperonyliden-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-oxazolon entsteht,
- c)  $POCl_3$  im Toluol unter Sieden so verläuft, dass teilweise das gewünschte 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-carbäthoxy-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisochinolin entsteht, während sich als Hauptprodukt wahrscheinlich 5-Äthoxy-4-piperonyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-oxazol bildet.

In die Redaktion eingelangt den 5. 12. 1956

## LITERATÚRA

1. Kelly M. G., Hartwell J. L., J. nat. Cancer Inst. 14, 967 (1954). — 2. Whaley W. M., Govindachari T. R., Org. Reactions VI, New York 1951, 74. — 3. Shriner R. L., Kleiderer E. C., Org. Syntheses, Coll. Vol. II, New York 1943, 538. — 4. Marx R., Ann. 263, 252 (1891). — 5. Sugawara S., J. pharm. Soc. Japan 55, 58 (1935); Zbl. 1935, II, 1175. — 6. Buck J. S., Ide W. S., Org. Syntheses, Coll. Vol. II, New York 1943, 55.

Došlo do redakcie 5. 12. 1956