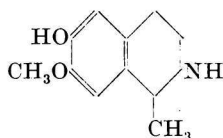


SYNTÉZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (XIV)

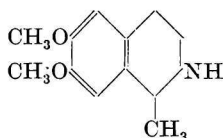
L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ

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

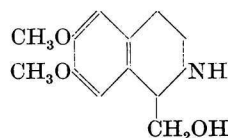
Roku 1944 izoloval E. P. White z *Calycotome spinosa* a *Cytisus proliferus* novú, dovtedy neznámu bázu kalykotomín, ktorej štruktúru na základe odbúravacích reakcií odvodil ako 1-hydroxymetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín [1, 2], teda alkaloid, ktorý je štrukturálne príbuzný so salsolínom, resp. salsolidínom:



salsolín



salsolidín

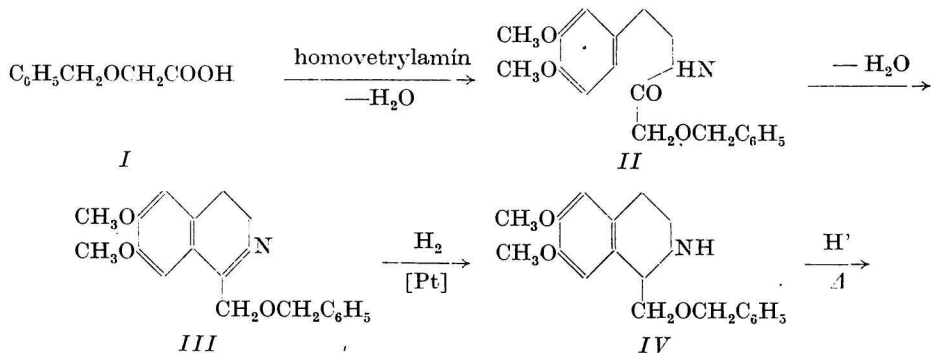


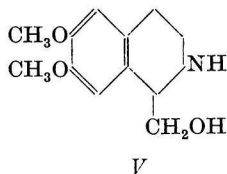
kalykotomín

Spomenutý autor definoval získaný alkaloid niekoľkými fyzikálno-chemickými konštantami, a to vo forme racemátu, ako aj vo forme pravotočivého antipódu.

Keďže sa dosiaľ v odbornej literatúre nevyskytla zmienka o syntetickej príprave kalykotomínu, pokúsili sme sa o jej realizáciu týmto spôsobom:

Reakciou kyseliny benzyloxyoctovej s homoveratrylamínom získaná sol poskytne po termickej dehydratácii požadovaný N-homoveratrylbenzyloxyacetamid, ktorý možno bežnými, pri syntéze alkaloidov používanými reakciami previesť na príslušný dihydroizochinolínový a tetrahydroizochinolínový derivát:





Pri syntéze sme prišli na tieto zaujímavé pozorovania:

A) Prípravu kyseliny benzyloxyoctovej z benzylátu sodného a chlóractanu etylnatého opísali francúzski autori [3], pričom dokázali, že táto reakcia je vlastne súhrnom niekoľkých súčasne prebiehajúcich reakcií, o ktorých nemožno dosť dobre rozhodnúť, ktorá je hlavná a ktorá vedľajšia. Za uvedených reakčných podmienok vzniká totiž okrem požadovaného benzyloxyoctanu etylnatého aj chlóractan benzylnatý a benzyloxyoctan benzylnatý, a to vo výťažkoch, ktoré nie sú dostatočne priaznivé. Opísaný postup sme modifikovali tak, že namiesto chlóractanu etylnatého sme použili reaktívnejší brómactan etylnatý, čím sme niekoľkohodinový var pod spätným chladičom znížili na dvojhodinové zahrievanie na vodnom kúpeli, pričom sa však výťažky nijako podstatne nezmenili. Ak sa však nechá benzylát sodný reagovať s voľnou kyselinou chlóractovou, čo je vlastne obdoba prípravy kyseliny etoxyoctovej [4], získa sa požadovaný produkt vo výborných výťažkoch a dokonalej čistote.

B) Pre prípravu N-homoveratrylbenzyloxyacetamidu sme volili termickú dehydratáciu preto, lebo za použitia bežných chloračných metód používaných pri príprave acylhalogenidov sa nám nepodarilo získať požadovaný benzyloxyacetylchlorid, ale vždy len nedefinovateľnú zmes látok.

C) Pri katalytickej hydrogenizácii O-benzyldehydrokalykotomínu (*III*) sme predpokladali, že dôjde k súčasnej hydrogenolyze východiskového éteru, čiže vznikne hneď kalykotomín (*V*). Tento predpoklad sa nám však nepotvrdil, pretože za podmienok uvedených v experimentálnej časti dôjde len k nasýteniu dvojitej väzby, čiže sa získa iba O-benzylkalykotomín (*IV*), ktorý však možno krátkym povarením s kyselinou solnou previesť na požadovaný produkt.

Aby sme mohli porovnať identitu získaného produktu s produktom už opísaným, pripravili sme tie isté soli kalykotomínu, ktoré boli dosiaľ v literatúre opísané. Ukázalo sa, že nami pripravené soli kalykotomínu majú body topenia identické s bodmi topenia solí prirodzeného kalykotomínu.

Experimentálna časť

Všetky body topenia a body varu sú nekorigované.

Kyselina benzyloxyoctová (*I*)

A) K benzylátu sodnému, pripravenému zo 108 g (1 mól) benzylalkoholu a 6,9 g (0,3 gramatómu) sodíka, pridá sa za studena naraz 50,1 g (0,3 mólu) brómactanu etylnatého a reakčná zmes sa za miešania zahrieva 2 hodiny na vodnom kúpeli. Po

skončení reakcie a vychladnutí reakčnej zmesi sa pridá 200 ml vody, vylúčený podiel sa vyextrahuje éterom, extrakt sa vysuší bezvodým síranom sodným a podrobí sa vákuovej frakčnej destilácii. Získa sa 16 g, t. j. 27,5 % benzyloxyoctanu etylnatého s b. v.₁₁ = 140—142 °C (literatúra [3] udáva b. v.₉ = 135—138 °C) a 22 g, t. j. 28,7 % benzyl-oxyoctanu benzylnatého s b. v.₁₁ = 204—207 °C (literatúra [3] udáva b. v.₁₁ = 203—205 °C).

Do roztoku 40 g NaOH v 200 ml vody sa pridá získaná zmes esterov a reakčná zmes sa 4 hodiny varí pod spätným chladičom. Po ochladení sa roztok vyextrahuje éterom, vodná vrstva sa okyslí a opäť vyextrahuje éterom. Extrakt sa po vysušení bezvodým síranom sodným podrobí vákuovej frakčnej destilácii. Získa sa 22 g, t. j. 44,5 % (počítané na východiskový brómocetan etylnatý) kyseliny benzyloxyoctovej s b. v.₁₆ = 183—185 °C; b. v.₁₀ = 176—177 °C; $n_D^{25} = 1,5267$. (Literatúra [3] udáva b. v._{0,2} = 132 °C.)

B) K benzylátu sodnému, pripravenému zo 700 g benzylalkoholu a 34,5 g (1,5 gram-atómu) sodíka, pridá sa za miešania roztok 71,5 g (0,75 mólu) kyseliny chlór-octovej v 200 ml benzylalkoholu a reakčná zmes sa 30 minút zahrieva na vodnom kúpeli. Po vychladnutí a zriedení reakčnej zmesi 500 ml vody sa vylúčený benzylalkohol vyextrahuje éterom, vodná vrstva sa okyslí a opäť vyextrahuje éterom. Extrakt sa po vysušení bezvodým síranom sodným vákuove predestiluje, čím sa získa 112 g, t. j. 90 % požadovaného produktu s b. v.₁₁ = 177 °C; $n_D^{25} = 1,5270$.

N-homoveratrylbenzyloxyacetamid (II)

Do roztoku 18,1 g (0,1 mólu) homoveratrylamínu v 50 ml dekalínu sa pridá roztok 16,6 g (0,1 mólu) kyseliny benzyloxyoctovej v 50 ml dekalínu. Po dôkladnom premiešaní sa reakčná zmes nechá 30 minút stáť, potom sa pozvoľna zahrieva, pričom azeotropická zmes vody a dekalínu sa oddestilováva. Po dosiahnutí bodu varu dekalínu sa zahrievanie preruší a ostávajúci dekalín sa vákuove oddestiluje. Destilačný zvyšok sa dôkladne rozotrie absolútnym éterom a získaný produkt sa prekryštaluje z vody. Výťažok je 30 g, t. j. 91 % produktu s b. t. = 68—69 °C (voda).

Pre C₁₉H₂₃O₄N (*M* = 329,38)

teoreticky	N = 4,25 %
zistené	N = 4,36 %

O-benzyldehydrokalykotomín (III)

Zmes 32,9 g (0,1 mólu) II. 250 ml bezvodého toluénu a 50 g POCl₃ sa 1—2 hodiny varí pod spätným chladičom. Po skončení reakcie sa rozpúšťa do a prebytok POCl₃ vákuove oddestilujú. Destilačný zvyšok sa rozpustí vo vode, za horúca sa odfarbí aktívnym uhlím a po prefiltrovaní sa filtrát opäť vákuove odparí do sucha. Získaný produkt sa rozpustí vo vode, vodný roztok sa zalkalizuje 40 % -ným NaOH a vylúčený podiel sa vyextrahuje éterom. Extrakt sa po vysušení bezvodou potašou odparí do sucha a odparok sa vákuove dosuší pri 100 °C. Výťažok je 10,9 g, t. j. 35 % jasnožltého viskózneho oleja s b. t. HCl = 93 °C (acetón + éter), b. t._{pikrát} = 146 °C (r) (etanol), b. t._{1/2}H₂PtCl₆ = 174 °C (r) (voda).

Pre C₁₉H₂₁O₃N · 1/2 H₂PtCl₆ (*M* = 516,35)

teoreticky	Pt = 18,9 %
zistené	Pt = 18,7 %

O-benzylkalykotomín (IV)

15,2 g (0,0294 mólu) III. $1/2 \text{ H}_2\text{PtCl}_6$ sa rozsuspenderuje v 300 ml vody a po pridaní 0,1 g Pd na uhlí [5] s 1 ml koncentrovanej kyseliny soľnej sa katalyticky hydrogenizuje. Po skončení hydrogenizácie sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa vákuove odparí do sucha. Odparok sa rozpustí v malom množstve vody a zalkalizuje 40 % -ným NaOH. Vylúčená báza sa vyextrahuje éterom, extrakt sa vysuší bezvodou potašou a opäť sa odparí do sucha. Výťažok je 4,61 g, t. j. 70 % bezfarebného viskózneho oleja, ktorý po dlhom státi stuhne a má b. t. = 32—33 °C (petroléter); b. t._{HCl} = 208—209 °C (etanol + éter); b. t. $1/2 \text{ H}_2\text{PtCl}_6$ = 191—192 °C (r) (voda).

Pre $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N} \cdot 1/2 \text{ H}_2\text{PtCl}_6$ ($M = 518,37$)

teoreticky	Pt = 18,88 %	N = 2,70 %
zistené	Pt = 18,70 %	N = 2,80 %

(±)-Kalykotomín (V)

7 g (0,02 mólu) IV. HCl sa preleje 120 ml zriedenej kyseliny soľnej (1 : 1) a 2 hodiny sa varí pod spätným chladičom. Po skončení reakcie sa získaný roztok vákuove odparí do sucha, odparok sa rozpustí v malom množstve vody, zalkalizuje 40 % -ným NaOH a vylúčený olej sa trie dovtedy, kým nestuhne. Po odfiltrovaní sa získaný produkt prekryštaluje zo zmesi benzén + petroléter, čím sa získa požadovaný produkt takmer v kvantitatívnych výťažkoch.

Zistené	Literatúra
b. t. báza = 135—136 °C	139—141 °C [1, 2]
b. t. HCl = 192 °C (metanol + éter)	193 °C [1, 2]
b. t. HClO ₄ = 174 °C (voda)	172 °C [1, 2]
b. t. $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{HCl}$ = 221—223 °C (r) (metanol)	222 °C [1, 2]
b. t. pikrát = 162—163 °C (etanol)	166 °C [1, 2]
b. t. $1/2 \text{ H}_2\text{PtCl}_6$ = 172—173 °C (r) (voda)	—

Pre $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N} \cdot 1/2 \text{ H}_2\text{PtCl}_6$ ($M = 428,27$)

teoreticky	Pt = 22,80 %	N = 3,27 %
zistené	Pt = 22,59 %	N = 3,31 %

Pri meraní UV-spektier sa pre zistené dve maximá namerali tieto hodnoty:

- I. maximum 240 m μ ($\log \epsilon = 3,49$)
- II. maximum 290 m μ ($\log \epsilon = 3,65$)

Literatúra [6] udáva:

- I. maximum 235 m μ ($\log \epsilon = 3,81$)
- II. maximum 282 m μ ($\log \epsilon = 3,33$)

Ďakujeme inž. J. Beichtovi, inž. K. Linekovi, a inž. C. Peciarovi za analýzy skúmaných látok a inž. J. Suchému za premeranie UV-spektier.

Súhrn

Opísali sme syntézu (\pm)-kalykotomínu z homoveratrylamínu cez N-homoveratrylbenzyloxyacetamid, O-benzyldehydrokalykotomín a O-benzylkalykotomín.

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (XIV)

Л. ДУБРАВКОВА, П. ЕЖО, П. ШЕФЧОВИЧ, З. ВОТЦКИЙ

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

Выводы

Мы описали синтез (\pm)-каликотомина из гомовератрилами́на через N-гомовератрил-бензилоксиацетамид, O-бензилдегидрокаликотомин и O-бензилкаликотомин.

Поступило в редакцию 16. 1. 1958 г.

SYNTHESE EINIGER ALKALOIDDERRIVATE (XIV)

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

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

Zusammenfassung

Die Autoren beschrieben die Synthese von (\pm)-Kalykotomin aus Homoveratrylamin über N-Homoveratrylbenzyloxyacetamid, O-Benzyldehydrokalykotomin und O-Benzylkalykotomin.

In die Redaktion eingelangt den 16. 1. 1958

LITERATÚRA

1. White E. P., New Zealand J. Sci. Technol. 25B, 103, 152 (1944). — 2. White E. P., New Zealand J. Sci. Technol. 33B, 38, 44 (1951). — 3. Gault H., Viout A., Bull. soc. chim. France 1951, 713. — 4. Fuson R. C., Wojcik B. H., Org. Syntheses, Coll. Vol. II, New York 1948, 260. — 5. Zelinsky N. D., Turova—Pollak M. B., Ber. 58, 1295 (1925). — 6. Crow W. D., Michael M., Austral. J. Chem. 10, 178 (1957).

Došlo do redakcie 16. 1. 1958