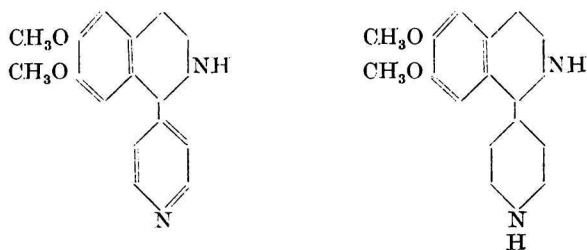


SYNTÉZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (IX)

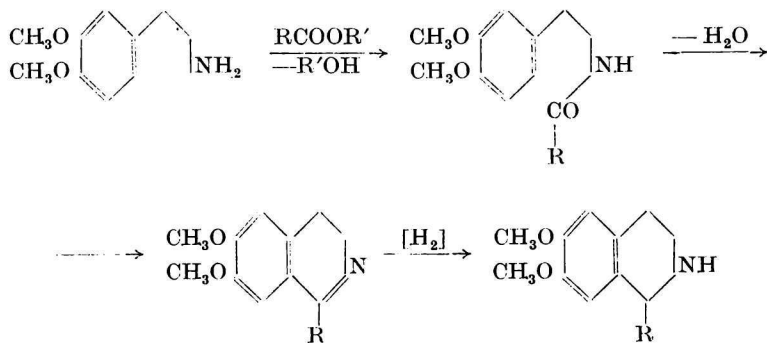
L. DÚBRAVKOVÁ, I. JEŽO, P. ŠEFČOVIČ, Z. VOTICKÝ

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

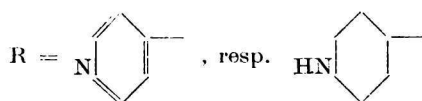
V predchádzajúcich prácach [1, 2] sme sa zapodievali syntézami niektorých derivátov emetínu, pri ktorých sme očakávali podobné farmakodynamické vlastnosti ako pri samom emetíne. Pokračujúc v snahe nájsť tú zložku molekuly emetínu, ktorá je zodpovedná za jeho farmakodynamické pôsobenie, pripravili sme ďalšie modelové deriváty emetínu:



Obidve zlúčeniny boli syntetizované rovnakým spôsobom: Kondenzáciou esteru kyseliny *izonikotínovej*, resp. *izonipekotínovej* s homoveratrylamínom sa získa príslušný amid, ktorý Bischler-Napieralského reakciou prechádza na príslušný dihydroizochinolínový derivát a napokon po katalytickej hydrogenácii na očakávanú tetrahydroizochinolínovú zlúčeninu:



kde



Experimentálna časť

Všetky body topenia a body varu sú nekorigované.

Izonikotínan etylnatý

70 g (0,57 mólu) kyseliny izonikotínovej [3] sa rozpustí v zmesi 150 g absolútneho etanolu a 150 g koncentrovanej kyseliny sírovej. Reakčná zmes sa 4 hodiny zahrieva na vodnom kúpeli, potom sa ochladí a zriedi zmesou 500 ml vody a 500 g ľadu. Získaný roztok sa zalkalizuje prídavkom amoniaku, vyextrahuje 4 krát po 500 ml éteru, extrakt sa vysuší bezvodou potašou a vákuove frakciuje.

Výťažok je 72 g, t. j. 84 % produktu s b. $v_{-15} = 110^{\circ}\text{C}$. Literatúra [4] udáva b. $v_{-15} = 110^{\circ}\text{C}$.

Izonipekotínan etylnatý

45,3 g (0,3 mólu) izonikotínanu etylnatého sa rozpustí v 450 ml etanolu a po pridaní 2 g Adamsovho katalyzátora sa hydrogenuje pri 80 atm počiatočného tlaku a 100°C . Po skončení hydrogenácie a odfiltrovaní katalyzátora sa filtrát vákuove zahustí a destilačný zvyšok sa vákuove frakciuje.

Výťažok je 42,4 g, t. j. 90 % produktu s b. $v_{0,2} = 68-69^{\circ}\text{C}$; b. t._{pikrát} = 172°C . Literatúra [5] udáva b. $v_1 = 74^{\circ}\text{C}$, b. t._{pikrát} = 172°C .

N-izonikotinoylhomoveratrylamid

Zmes 18,1 g (0,1 mólu) homoveratrylamínu [6] a 15,1 g (0,1 mólu) izonikotínanu etylnatého sa 2 hodiny zahrieva na $200-210^{\circ}\text{C}$. Po skončení reakcie sa do taveniny pridá 50 ml etanolu a odstaví sa na kryštalizáciu. Získaný produkt sa prekryštaluje zo zmesi etanolu a éteru.

Výťažok je 17,2 g, t. j. 60 % produktu s b. t. = $116-117^{\circ}\text{C}$.

Pre $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ (molekulová váha 286,32)

teoreticky	N = 9,78 %,
nájdené	N = 9,61 %.

Výťažok pre izonipekotinoylhomoveratrylamid je 16 g, t. j. 55 % s b. t. = $111-112^{\circ}\text{C}$.

Pre $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ (molekulová váha 292,37)

teoreticky	N = 9,58 %,
nájdené	N = 9,47 %.

1-[Pyridyl-(4)]-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyzochinolín

13 g (0,455 mólu) N-izonikotinoylhomoveratrylamidu sa rozpustí v 500 ml xylénu za varu, načo sa pridá 30 g P_2O_5 . Po polhodinovom varení sa pridá ďalších 30 g P_2O_5 a opäť sa varí 30 minút. Po skončení reakcie sa xylén za tepla oddekantuje, nerozpustný podiel sa po vychladnutí niekoľkokrát premyje petroléterom a napokon rozloží nadbytkom vody. Získaný roztok sa zalkalizuje prídavkom zriedeného NaOH a vyextrahuje chloroformom. Chloroformový extrakt sa odparí do sucha, odparok sa rozpustí v absolútnom etanole a prídavkom éterového HCl sa vyvráža príslušný hydrochlorid, ktorý po premytí acetónom sa prekryštaluje z absolútneho etanolu.

Výťažok je 10,2 g, t. j. 65,8 % dihydrochloridu s b. t. = 196—197 °C, b. t. báza = 128—130 °C (éter).

Pre $C_{16}H_{16}O_2N_2 \cdot 2HCl$ (molekulová váha 341,23)

teoreticky	N = 8,19 %
nájdene	N = 8,03 %

Výťažok pre 1-[piperidyl-(4)]-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyizochinolín je 48,7 % dihydrochloridu s b. t. = 193—194 °C (etanol), b. t. báza = 115—116 °C (octan etylnatý + éter).

Pre $C_{16}H_{22}O_2N_2 \cdot 2HCl$ (molekulová váha 347,28)

teoreticky	N = 8,04 %
nájdene	N = 8,00 %

d,l-1-[pyridyl-(4)]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolín

4,9 g (0,0144 mólu) 1-[pyridyl-(4)]-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyizochinolínidihydrochloridu sa rozpustí v 250 ml 1 % kyseliny soľnej a po pridaní 0,4 g Adamsovho katalyzátora sa katalyticky hydrogenuje za atmosferického tlaku. Po absorbovaní 1 mólu vodíka sa hydrogenácia preruší, filtráciou sa odstráni katalyzátor a filtrát sa vákuove odparí do sucha. Odparok sa rozotrie absolútnym etanolom, vylúčený produkt sa odsaje a prekryštaluje z absolútneho etanolu.

Výťažok je takmer kvantitatívny vzhľadom na produkt s b. t. $2HCl$ = 173—174 °C, b. t. báza = 113—115 °C, LD_{50} = 74 mg/kg.

Pre $C_{16}H_{18}O_2N_2 \cdot 2HCl$ (molekulová váha 345,27)

teoreticky	N = 8,14 %
nájdene	N = 8,07 %

Výťažok pre *d,l-1-[piperidyl-(4)]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolín* je takmer kvantitatívny; b. t. $2HCl$ = 225—228 °C (etanol), b. t. báza = 102—104 °C (éter), LD_{50} = 38,5 mg/kg.

Pre $C_{16}H_{24}O_2N_2 \cdot 2HCl$ (molekulová váha 349,30)

teoreticky	N = 8,00 %
nájdene	N = 7,89 %

Ďakujeme inž. J. Beichtovi za analýzy skúmaných látok a MUDr. J. Zemaníkovi za stanovenie toxicít konečných produktov.

Súhrn

Opísali sme syntézu *d,l-1-[pyridyl-(4)]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu* a *d,l-1-[piperidyl-(4)]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxyizochinolínu* z príslušného amidu po Bischler-Napieralského reakcii a nasledujúcej hydrogenácii.

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (IX)

Л. ДУБРАВКОВА, И. ЕЖО, П. ШЕФЧОВИЧ, З. ВОТИЦКИ
Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института
Словацкой Академии Наук в Братиславе

Выводы

Описан синтез *d,l*-1-[пипридил-(4)]- и *d,l*-1-[пиперидил-(4)]-1,2,3,4-тетрагидро-6,7-диметоксиизохинолина из соответствующего амида по методу Бишлер—Напиралского и последовательной гидрогенизации.

Поступило в редакцию 20. IV. 1956 г.

SYNTHESE EINIGER ALKALOIDDERRIVATE (IX)

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

Die Autoren haben die Synthese von *d,l*-1-[Pyridyl-(4)]- und *d,l*-1-[Piperidyl-(4)]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin aus dem zugehörigen Amid nach der Bischler-Napieralsky-Reaktion und nachfolgender Hydrierung beschrieben.

In die Redaktion eingelangt den 20. IV. 1956

LITERATÚRA

1. Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., Chem. Zvesti 9, 541—546 (1955). 2. Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., Chem. Zvesti 10, 156—161 (1956). 3. Malan R. L., Dean P. M., J. am. chem. Soc. 69, 1797 (1947). 4. Späth E., Spitzer H., Ber. 59, 1477 (1926). 5. Clemo G. R., Metcalfe T. P., J. chem. Soc. 1937, 1523. 6. Robinson C., Snyder H. R., Org. Syntheses 23, 71 (1943).

Došlo do redakcie 20. IV. 1956