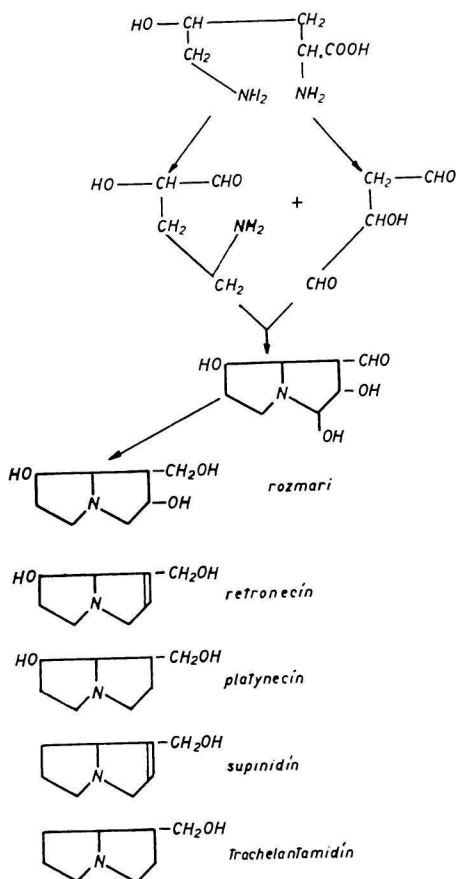


## SYNTÉZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (XVI)

K. BABOR, I. JEŽO, V. KALÁČ, M. KARVAŠ

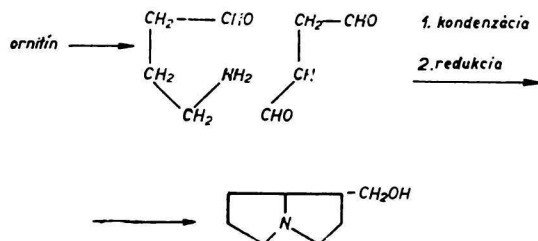
Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Pre prirodzený vznik niektorých necínov sa ako základný stavebný kameň predpokladá 3-hydroxyornitín [1, 2], z ktorého bežnými reakciami, známymi pri biosyntéze alkaloidov, vzniká celý rad alkamínov podľa schémy

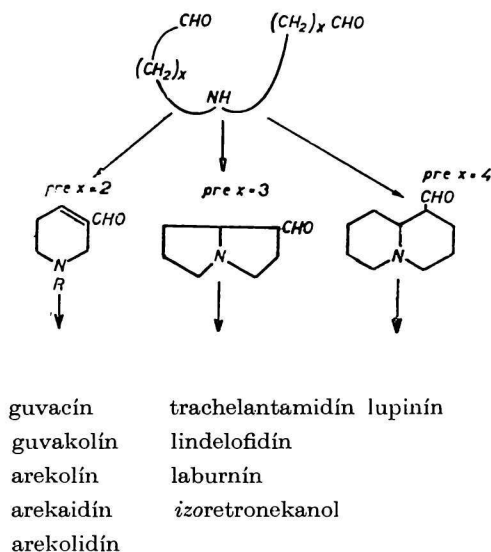


Konečne v prípade trachelantamidínu, resp. jeho stereoisomérov (v ďalšom len 1-hydroxymetylpyrolicidín) stačí uvažovať iba o ornitíne ako ich generátore, pretože z ornitínu vzniknutý  $\gamma$ -aminobutyraldehyd a dialdehyd jantárový

poskytnú požadovaný produkt púhou kondenzáciou za súčasnej redukcie [1, 3]:

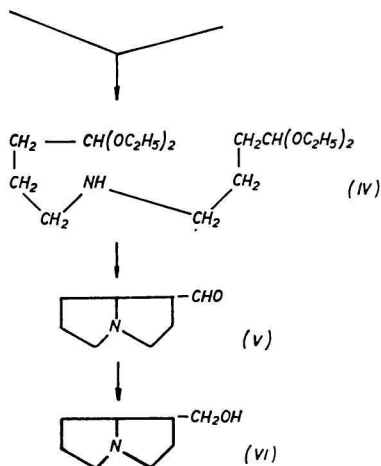
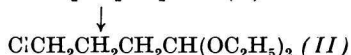


V načrtnutom slede reakcií vidí C. S c h ö p f [4] príslušný iminodialdehyd ako jeden z medziproduktov a predpokladá, že iminodialdehyd všeobecného vzorca  $\text{OCH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{CHO}$  je základom alkaloidov z orechov betelovej palmy (pre  $x = 2$ ), 1-hydroxymetylpyrolicidínu (pre  $x = 3$ ) a konečne lupinínu (pre  $x = 4$ ), teda:



Túto predstavu (pre 1-hydroxymetylpyrolicidín,  $x = 3$ ) sme sa pokúsili experimentálne overiť. Na základe získaných výsledkov sa nám podarilo dokázať, že je správna.

V experimentálnej práci sme postupovali takto:



Reakciou  $\gamma$ -chlórbutyraldehyddietylacetálu (*II*) s  $\gamma$ -aminobutyraldehyddietylacetálom (*III*) vzniknutý  $\gamma,\gamma'$ -bis-(dietyloxyetyl)-di-*n*-propylamín (*IV*) dá po odstránení dietylacetálových väzieb 1-formylpyrrolidín (*V*), ktorý po redukcii poskytne požadovaný ( $\pm$ )-1-hydroxymetylpyrrolidín.

Reakciu *IV*  $\rightarrow$  *V* sme uskutočnili za „fyziologických podmienok“, pričom sme zistili tieto zaujímavosti:

a) Ak sa reakcia uskutočňuje pri veľmi nízkych pH a v prostredí minerálnych kyselín, získava sa požadovaný produkt vo forme tuhého polyméru, ktorého analýza síce poukazuje na zloženie  $(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ON})_x$ , z ktorého sa nám však nijakým spôsobom nepodarilo získať monomér, resp. po redukcii 1-hydroxymetylpyrrolidín.

b) V prostredí kyseliny štavovej vzniká zmes tuhého a tekutého polyméru; v tomto prípade sa nám tak isto nepodarilo izolovať požadovaný monomér.

c) Pri pH 5—5,5 požadovaný produkt (*V*) nevzniká vôbec a bolo možné izolovať len nezreagovaný východiskový produkt (*IV*).

d) Pri pH 4—4,5 možno požadovaný produkt (*V*) získať v 10—15 % výťažkoch, pričom ako vedľajší produkt opäť vzniká tekutý polymér.

Redukciu 1-formylpyrrolidínu možno výhodne uskutočniť beztlakovou hydrogenizáciou suspenzie jeho chloroplatičitanu v 96 % etanole.

## Experimentálna časť

Všetky body topenia a body varu sú nekorigované.

### $\gamma$ -Chlórbutyraldehyd (I)

K suspenzii 9,8 g (1/30 mólu) dvojjchrómanu draselného v 50 ml ľadovej kyseliny octovej sa pridá 10,9 g (0,1 mólu) 4-chlórbutanolu [5] a reakčná zmes sa za miešania opatrne zahreje na 70 °C. Pri tejto teplote sa miernym chladením udržuje 1 hodinu. Po skončení reakcie sa reakčná zmes vleje do 200 ml vody, roztok sa vyextrahuje éterom, extrakt sa 3—4 krát pretrepe 10 % roztokom sódy, potom nasýteným roztokom NaCl a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa destilačný zvyšok podrobí vákuovej frakčnej destilácii, čím sa získa 4,5 g, t. j. 42,5 % požadovaného produktu s b. v.<sub>12</sub> = 52—54 °C. (Literatúra [6, 7] udáva b. v.<sub>13</sub> = 51—55 °C, resp. b. v.<sub>35</sub> = 69—70 °C.)

### $\gamma$ -Chlórbutyraldehyddietylacetál (II)

Tento produkt sa pripravil podľa [7] v 63 % výťažkoch s b. v.<sub>14</sub> = 89—90 °C. (Literatúra [7] udáva b. v.<sub>14</sub> = 89—92 °C.)

Pre C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>Cl (*M* = 180,68)

teoreticky	Cl = 19,63 %
zistené	Cl = 19,44 %

### $\gamma,\gamma'$ -Bis-(dietyloxymetyl)-di-*n*-propylamín (IV)

Zmes 9,0 g (0,05 mólu II, 80,5 g (0,5 mólu)  $\gamma$ -aminobutyraldehyddietylacetálu [8, 9], 8,3 g (0,05 mólu) KJ a 13,8 g (0,1 mólu) potaše v 150 ml absolútneho etanolu sa za intenzívneho miešania varí 20 hodín pod spätným chladičom. Po skončení reakcie sa k reakčnej zmesi pridá 200 ml vody, olejovitý podiel sa oddelí, vodná vrstva sa vyextrahuje éterom, spojené produkty sa vysušia tuhou potašou a podrobia sa vákuovej frakčnej destilácii. Získa sa 14,2 g, t. j. 92,5 % požadovaného produktu s b. v.<sub>2,5</sub> = 158—161 °C;  $n_D^{25}$  = 1,4378.

Pre C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N (*M* = 305,45)

teoreticky	N = 4,59 %
zistené	N = 4,47 %

Zo získaného produktu nebolo možné pripraviť kryštalický chloroplaticitan ani pikrát. Z destilačných zvyškov sa podarilo vyizolovať ca 0,5 g  $\gamma,\gamma,\gamma''$ -tris-(dietyloxymetyl)-tri-*n*-propylamínu s b. v.<sub>0,5</sub> = 175—180 °C;  $n_D^{25}$  = 1,4440.

Pre C<sub>24</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>N (*M* = 449,66)

teoreticky	N = 3,13 %
zistené	N = 3,18 %

### 1-Formylpyrolicidín (V)

a) Príprava za použitia koncentrovanej kyseliny soľnej

K 12 ml koncentrovanej kyseliny soľnej sa za silného chladenia a miešania prikvapká 6,1 g (0,02 mólu) IV a reakčná zmes sa pri laboratórnej teplote nechá 48 hodín stáť. Po

skončení reakcie sa získaný roztok zalkalizuje vodným roztokom KOH, pričom sa vylúči tuhý produkt (tuhý polymér), ktorý nie je možné obvyklým spôsobom previesť na požadovaný monomér.

Pre  $C_8H_{13}ON$  ( $M = 139,19$ )

teoreticky	C = 69,02 %	H = 9,41%	N = 10,05 %
zistené	C = 70,03 %	H = 9,95 %	N = 10,11 %

b) Príprava za použitia 6 %-nej kyseliny šťaveľovej

Do roztoku 6 g kyseliny šťaveľovej v 100 ml vody sa pridá 6,1 g (0,02 mólu) *IV* a reakčná zmes sa nechá 48 hodín stáť pri laboratórnej teplote. Po skončení reakcie a zalkalizovaní roztoku vodným roztokom KOH sa vylúčený tuhý podiel odfiltruje, vodná vrstva sa vyextrahuje éterom, extrakt vysuší tuhou potašou a vákuove sa odparí do sucha. Destilačný zvyšok sa obvyklým spôsobom prevedie na chloroplaticitan, ktorý však nemá ostrý bod topenia a rozkladá sa v rozmedzí 120—180 °C.

Pre  $C_8H_{13}ON \cdot \frac{1}{2} H_2PtCl_6$  ( $M = 344,17$ )

teoreticky	C = 27,91 %	H = 4,10 %	Pt = 28,36 %
zistené	C = 28,23 %	H = 4,48 %	Pt = 28,70 %

c) Príprava pri pH 5,2

3,05 g (0,01 mólu) *IV* sa pridá do roztoku 2,1 g kyseliny citrónovej a 0,4 g NaOH v 200 ml vody (pH získaného roztoku je 5,1—5,2) a nechá sa 15 dní stáť pri laboratórnej teplote. Po zalkalizovaní roztoku vodným KOH sa vylúčená zásada dôkladne vyextrahuje éterom, extrakt sa vysuší tuhou potašou a potom sa podrobí vákuovej frakčnej destilácii, čím sa získa 2,1 g východiskového produktu s b. v.<sub>2</sub> = 158—159 °C;  $n_D^{25} = 1,4385$ .

d) Príprava pri pH 4,2

Do roztoku 6 g kyseliny citrónovej a 6 g  $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$  v 200 ml vody sa pridá 7 g (0,023 mólu) *IV* a reakčná zmes sa nechá 10 dní stáť pri laboratórnej teplote (pH 4,24). Po skončení reakcie sa získaný roztok zalkalizuje roztokom KOH a dôkladne sa vyextrahuje éterom. Extrakt sa po vysušení tuhou potašou podrobí vákuovej frakčnej destilácii. Získa sa 0,32—0,47 g, t. j. 10—15 % produktu s b. v.<sub>1,5</sub> = 63—67 °C;  $n_D^{25} = 1,5113$ ; b. t.  $\frac{1}{2}H_2PtCl_6 = 156—158$  °C (r) (etanol).

Pre  $C_8H_{13}ON \cdot \frac{1}{2} H_2PtCl_6$  ( $M = 344,17$ )

teoreticky	C = 27,91 %	H = 4,10 %	Pt = 28,36 %
zistené	C = 28,01 %	H = 4,16 %	Pt = 28,40 %

(±)-1-Hydroxymetylpyrolicidín (VI)

K suspenzii 0,34 g (0,001 mólu) *V* chloroplaticitanu v 10 ml etanolu sa pridá 0,1 ml koncentrovanej kyseliny soľnej a reakčná zmes sa katalyticky hydrogenizuje. Po skončení hydrogenizácie sa katalyzátor odfiltruje, filtrát sa vákuove odparí do sucha, odparok sa rozpustí v 5 ml vody, zalkalizuje a vylúčený produkt sa vyextrahuje éterom. Extrakt sa vysuší tuhou potašou, rozpúšťadlo sa vákuove oddestiluje a destilačný zvyšok sa spracuje ako pikrát. Získaný produkt má b. t.<sub>pikrát</sub> = 190—193 °C a po obvyklom prevedení na bázu  $n_D^{24} = 1,4987$ .

Pre  $C_8H_{15}ON \cdot C_6H_3N_3O_7$  ( $M = 370,31$ )

teoreticky	C = 45,41 %	H = 4,90 %	N = 15,16 %
zistené	C = 45,27 %	H = 4,62 %	N = 15,10 %

(Literatúra [10] udáva b. t.<sub>pikrát</sub> = 190—191 °C;  $n_D^{22} = 1,4975$ .)

Ďakujeme inž. J. Beichtovi, inž. K. Linekovi a inž. O. Peciarovi za analýzy skúmaných látok.

### Súhrn

Opísali sme syntézu ( $\pm$ )-1-hydroxymetylpyrolicidínu z  $\gamma$ -chlórbutyraldehydu, resp. jeho dietylacetátu a  $\gamma$ -aminobutyraldehyddietylacetátu cez  $\gamma, \gamma'$ -bis-(dietoxymetyl)-di-*n*-propylamín a 1-formylpyrolicidín.

Dokázali sme, že intramolekulová kondenzácia  $\gamma, \gamma'$ -bis-(dietoxymetyl)-di-*n*-propylamínu prebehne len stáťim pri pH ca 4,2, kým pri pH < 4 vznikajú iba polyméry a pri pH > 5 zostáva nezreagovaná východisková substancia.

### СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (XVI)

К. БАБОР, И. ЕЖО, В. КАЛАЧ, М. КАРВАШ

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

#### Выводы

Описан синтез ( $\pm$ )-1-гидроксиметилпиролицидина из  $\gamma$ -хлорбутиралдегида или его диэтилацетату и  $\gamma$ -аминобутиралдегиддиэтилацетату через  $\gamma, \gamma'$ -бис-(диэтоксиметил)-ди-*n*-пропиламин и 1-формилпиролицидин.

Определилось, что интрамолекулярная конденсация  $\gamma, \gamma'$ -бис-(диэтоксиметил)-ди-*n*-пропиламина протекает только стоянием при pH приблизительно равным 4,2, пока при pH < 4 возникают лишь полимеры, то при pH > 5 остаются непрореагированное исходное вещества.

Поступило в редакцию 27. 6. 1958 г.

### SYNTHESE EINIGER ALKALOIDDERRIVATE (XVI)

K. BABOR, I. JEŽO, V. KALÁČ, M. KARVAŠ

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

#### Zusammenfassung

Es wurde die Synthese von ( $\pm$ )-1-Hydroxymethylpyrolizidin aus  $\gamma$ -Chlorbutyraldehyd resp. dessen Diäthylacetal und  $\gamma$ -Aminobutyraldehyddiäthylacetal über  $\gamma, \gamma'$ -Bis-(diäthoxymethyl)-di-*n*-propylamin und 1-Formylpyrolizidin beschrieben.

Es wurde bewiesen, dass die intramolekulare Kondensation von  $\gamma, \gamma'$ -Bis-(diäthoxymethyl)-di-*n*-propylamin nur beim Stehen bei pH ca 4,2 vorgeht, während bei pH < 4 nur Polymere entstehen und bei pH > 5 die Ausgangssubstanz unverändert verbleibt.

In die Redaktion eingelangt den 27. 6. 1958

## LITERATÚRA

1. Lukeš R., Chem. zvesti 5, 41, 51 (1951). — 2. Robinson R., *The Structural Relations of Natural Products*, Oxford 1955, 72. — 3. Trojánek J., Bláha K., *Synthesy alkaloidů za fyziologických podmínek*, Praha 1954, 65. — 4. Schöpf C., *Angew. Chem.* 61, 32 (1949). — 5. Starr D., Hixon R. M., *Org. Syntheses*, Coll. vol. II, New York 1948, 571. — 6. Paul R., Tchelitcheff S., *Bull. soc. chim. France* (5), 15, 202 (1948). — 7. Loftfield L. B., *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1366 (1951). — 8. Wohl A., Schäfer K., Thiele A., *Ber.* 38, 4157 (1905). — 9. Lukeš R., Trojánek J., *Chem. listy* 46, 383 (1952). — 10. Ježo I., Kaláč V., *Chem. zvesti* 11, 701 (1957).

Došlo do redakcie 27. 6. 1958

*Adresa autorov:*

*Inž. Karol Babor, dr. inž. Ivan Ježo, inž. Vladimír Kaláč, inž. Milan Karvaš, Bratislava, Mlynské nivy 37, Chemický ústav SAV.*