

O REDUKCII 1-BENZYLOXYMETYL-3,4-DIHYDRO-6,7-DIMETOXYIZOCHINOLÍNU

I. JEŽO, M. KARVAŠ, K. TIHLÁRIK

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

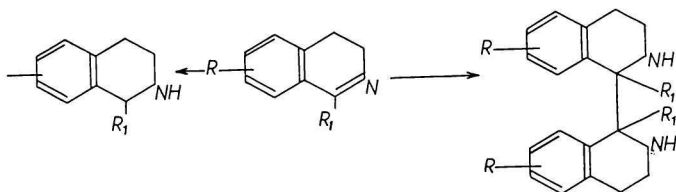
Substituované 1,2,3,4-tetrahydroizochinolíny sa najčastejšie pripravujú:

- a) Pictet—Spenglerovou metódou [1],
- b) redukciovou substituovaných izochinolínov,
- c) redukciovou substituovaných 3,4-dihydroizochinolínov, získaných Bischler—Napieralského reakciou [2].

Redukciu substituovaných izochinolínov, ako aj ich 3,4-dihydroderivátov možno uskutočniť najrozmanitejšími spôsobmi, z ktorých najbežnejšie sú:

- i) redukcia kovovým sodíkom v alkohole,
- ii) redukcia zinkom v prostredí kyseliny solnej,
- iii) redukcia cínom v prostredí kyseliny solnej,
- iv) redukcia sodíkovým amalgámom (v prípade 3,4-dihydroizochinolínových derivátov),
- v) katalytická hydrogenizácia za použitia Pt-černe, PtO₂, Raneyovho niklu, Pd-černe, Pd na uhlí, Adkinsovho katalyzátora atď. [3].

Veľmi málo používanou redukciovou substituovaných 3,4-dihydroizochinolínov je redukcia hliníkovým amalgámom, ktorá v niektorých prípadoch poskytne požadovaný 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínový derivát [4], inokedy tu prebieha bimolekulová redukcia, analogická pinakolovej redukcii ketónov, za vzniku príslušného bimolekulového produktu [4]:



Pri syntéze *d,l*-kalykotomínu [5] je opísaná experimentálne pomerne neobvyklá príprava *d,l*-1-benzyloxymetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu katalytickou hydrogenizáciou chloroplatičitanu 1-benzyloxymetyl-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyizochinolínu (*I*) vo vodnej suspenzii.

Hoci daná reakcia prebieha s výbornými výťažkami a pomerne rýchlo, považovali sme ju, najmä z hľadiska veľkej spotreby kyseliny chloroplatičitej, za nevýhodnú pre prípravu väčších množstiev požadovaného produktu.

Javilo sa nám teda účelné preskúšať niektoré známe redukčné metódy, ktorými by bolo možné získať *d,l*-1-benzyloxymetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín v dobrých výťažkoch a s menším finančným nákladom.

Pre daný účel sme vcelku preskúšali 4 známe redukčné postupy, a to:

- A. redukciiu zinkom v prostredí zriedenej kyseliny solnej,
- B. redukciiu kovovým sodíkom v absolútnom etanole,
- C. redukciiu cínom v prostredí zriedenej kyseliny solnej,
- D. redukciiu hliníkovým amalgámom vo vlhkom éteri, pričom sme zistili tieto zaujímavé pozorovania:

ad A. Pri redukcii východiskového produktu (*I*) zinkom v zriedenej kyseline solnej za varu dochádza nielen k nasýteniu dvojitej väzby a k redukčnému štiepeniu éterovej väzby za vzniku toluénu a metylderivátu, ale aj k redukcii metylderivátu na metylderivát, takže ako výsledný produkt sa namiesto *d,l*-1-benzyloxymetyl-, resp. *d,l*-1-hydroxymetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu získa *d,l*-salsolidín (*d,l*-1-metyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín).

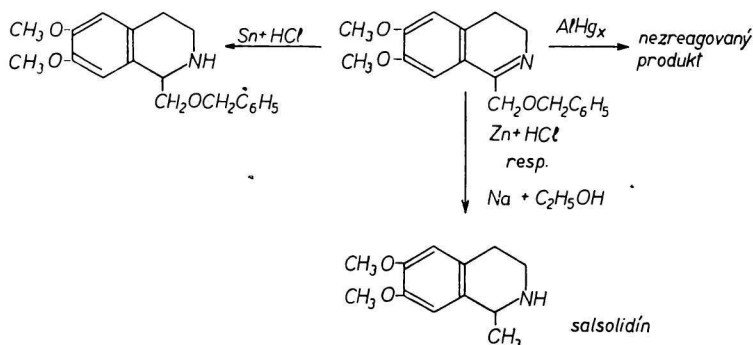
ad B. Podobne ani pri redukcii (*I*) kovovým sodíkom v absolútnom etanole sme nezískali požadovaný produkt, ale opäť len *d,l*-salsolidín.

Tu možno predpokladať, že pri tejto reakcii dochádza k analogickému redukčnému štiepeniu éterovej väzby, ako je to známe v mnohých prípadoch pri štiepení éterových väzieb alkaloidov bisbenzylizochinolínového radu, pôsobením kovového sodíka v tekutom amoniaku (napr. [6]).

ad C. Redukcia (*I*) cínom v prostredí zriedenej kyseliny solnej prebieha požadovaným smerom, avšak výťažky sú pomerne nízke (42 %).

ad D. Po redukcii (*I*) hliníkovým amalgámom vo vlhkom éteri sa nám z reakčnej zmesi podarilo takmer kvantitatívne získať späť východiskový produkt (*I*), takže pozorovania B. B. Deya a T. R. Govindachariho [4] nemôžeme potvrdiť.

Získané pozorovania možno schematicky zhrnúť takto:



Experimentálna časť

Všetky body topenia a body varu sú nekorigované.

Redukcia 1-benzyloxymetyl-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyizochinolínu:

A. Zinkom v prostredí kyseliny solnej:

a) 32,9 g (0,1 mólu) N-homoveratrylbenzyloxyacetamidu [5] v 250 ml absolútneho toluénu sa 2 ½ hod. varí pod spätným chladičom s 50 g POCl_3 . Po ochladení sa horná vrstva oddekanťuje, nerozpustený podiel sa vyvarí so 100 ml toluénu a horná vrstva sa opäť oddekanťuje.

b) K nerozpustnému podielu sa pridá 350 ml HCl (1 : 1), 33 g granulovaného zinku a reakčná zmes sa 3 hod. varí pod spätným chladičom. Po ochladení sa takmer bezfarebný roztok prefiltruje a filtrát sa vákuove odparí do sucha. Destilačný zvyšok sa rozpustí v 200 ml vody, silne zalkalizuje 50 %-ným KOH, ochladí a vyextrahuje éterom.

Extrakt sa po vysušení tuhou potašou podrobí vákuovej frakčnej destilácii, čím sa získa 13 g, t. j. 63 % *d,l*-salsolidínu (tab. 1).

Tabuľka 1

Zistené	Literatúra [7]
b. v. _{0,2} = 125 °C	b. v. ₁ = 140 °C (teplota kúpeľa)
b. t. _{báza} = 52—53 °C	b. t. _{báza} = 53—53,5 °C
b. t. _{HCl} = 194 °C (etanol)	b. t. _{HCl} = 196—197 °C
b. t. _{pikrát} = 201 °C (etanol)	b. t. _{pikrát} = 201 °C
b. t. _{pikrolonát} = 238—239 °C (r) (etanol)	b. t. _{pikrolonát} = 241 °C (r)
b. t. _{1/2 H₂PtCl₆} = 208 °C (r) (etanol)	

Pre $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{PtCl}_6$ ($M = 412,26$)

teoreticky Pt = 23,68 %
zistené Pt = 23,75 %

Pre $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ ($M = 243,73$)

teoreticky C = 59,13 % H = 7,44 % N = 5,74 %
zistené C = 59,30 % H = 7,38 % N = 5,85 %

B. Kovovým sodíkom v absolútnom etanole:

Cyklodehydratácia 32,9 g (0,1 mólu) východiskového N-homoveratrylbenzyloxyacetamidu sa vykonala ako v prípade *ad A/a*.

Získaný produkt sa rozpustí vo vode, silne zalkalizuje roztokom 50 %-ného KOH, vylúčená báza sa vyextrahuje éterom, extrakt sa vysuší tuhou potašou a rozpúšťadlo sa oddestiluje. Zvyšok éteru a prípadne aj vody sa odtiahne vo vákuu z vodného kúpeľa.

Výťažok je 24 g, t. j. 78 % surového 1-benzyloxymetyl-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyizochinolínu.

Získaný produkt sa bez prečistenia rozpustí v 300 ml absolútneho etanolu a do roztoku sa za miešania v menších dávkach pridá 30 g kovového sodíka tak, aby roztok stále vrel. Ku koncu reakcie treba reakčnú zmes zahrievať, aby sa aj zvyšok sodíka rozpustil. Po skončení reakcie sa pridá 300 ml vody, z reakčnej zmesi sa alkohol oddestiluje, destilačný zvyšok sa vyextrahuje éterom, extrakt sa vysuší tuhou potašou a napokon sa vákuove frakciuje.

Výťažok je 9,9 g, t. j. 48 % *d,l*-salsolidínu s b. $v_{0,2} = 125\text{--}128\text{ }^{\circ}\text{C}$; b. $t_{\text{HCl}} = 194\text{--}195\text{ }^{\circ}\text{C}$ (etanol); b. $t_{\text{pikrát}} = 201\text{--}202\text{ }^{\circ}\text{C}$ (etanol); b. $t_{1/2\text{H}_2\text{PtCl}_6} = 207\text{--}208\text{ }^{\circ}\text{C}$ (r) (etanol).

Pre $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{PtCl}_6$ ($M = 412,26$)

teoreticky Pt = 23,68 %
zistené Pt = 23,52 %

Pre $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ ($M = 243,73$)

teoreticky C = 59,13 % H = 7,44 % N = 5,74 %
zistené C = 59,11 % H = 7,45 % N = 5,85 %

Získaný *d,l*-salsolidín sa obvyklým spôsobom metódou Eschweiler—Clarkeho previedol na *d,l*-karnegín (1,2-dimetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín), pre ktorý sa namerali fyzikálno-chemické konštanty uvedené v tab. 2.

Tabuľka 2

Zistené	Literatúra [8]
b. t_{HCl} = 212—213 °C (etanol)	b. t_{HCl} = 211,5—212,5 °C
b. $t_{\text{pikrát}}$ = 211—212 °C (r) (etanol)	b. $t_{\text{pikrát}}$ = 211—213 °C (r)
b. $t_{\text{CH}_3\text{J}}$ = 208—209 °C (r) (etanol)	b. $t_{\text{CH}_3\text{J}}$ = 210—211 °C (r)
b. $t_{1/2\text{H}_2\text{PtCl}_6}$ = 212—213 °C (r) (etanol)	
b. $t_{\text{pikrolonát}}$ = 193—194 °C (r) (etanol)	

Pre $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{PtCl}_6$ ($M = 426,29$)

teoreticky Pt = 22,89 % N = 3,28 %
zistené Pt = 22,90 % N = 3,42 %

C. Cínom v prostredí kyseliny soľnej:

Produkt pripravený ad A/a sa rozpustí v 300 ml HCl (1 : 1) a po pridaní 15 g granulovaného cínu sa za miešania zahrieva na vodnom kúpeli dotiaľ, kým všetok cín neprejde do roztoku. Získaný roztok sa vákuove odparí do sucha, odparok sa rozpustí v 300 ml vody a cín sa odstráni vo forme svojich sírnikov zavádzaním sirovodíka. Filtrát sa vákuove odparí do sucha a odparok sa prekryštaluje z absolútneho etanolu.

Výťažok je 14,6 g, t. j. 42 % 1-benzyloxymetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu s b. $t_{\text{HCl}} = 208\text{--}209\text{ }^{\circ}\text{C}$ (etanol). Literatúra [5] udáva b. $t_{\text{HCl}} = 208\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Pre $C_{19}H_{23}O_3N \cdot HCl$ ($M = 349,84$)

teoreticky	C = 65,23 %	H = 6,91 %	N = 4,00 %	Cl = 10,14 %
zistené	C = 65,41 %	H = 7,01 %	N = 4,08 %	Cl = 10,20 %

Získaný produkt sa opísaným spôsobom [5] previedol na hydrochlorid *d,l*-kalykoto-mínu v kvantitatívnych výťažkoch s b. $t_{HCl} = 197-198$ °C (etanol); b. $t_{báza} = 140$ °C (benzén); b. $t_{1/2H_2PtCl_6} = 191-192$ °C (r) (etanol). Literatúra [5, 9] udáva b. $t_{HCl} = 192-193$ °C; b. $t_{báza} = 135-136$ °C; $139-141$ °C; b. $t_{1/2H_2PtCl_6 \cdot H_2O} = 172-173$ °C.

Pre $C_{12}H_{17}O_3N \cdot HCl$ ($M = 259,73$)

teoreticky	C = 55,49 %	H = 6,99 %	N = 5,39 %	Cl = 13,66 %
zistené	C = 55,48 %	H = 6,94 %	N = 5,48 %	Cl = 13,63 %

D. Hliníkovým amalgámom vo vlhkom éteri:

Neprečistený 1-benzyloxymetyl-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyizochinolín, pripravený *ad B*, rozpustený v 250 ml absolútneho éteru, podrobí sa redukcii hliníkovým amalgámom [10]. Po obvyklom spracovaní sa získa späť takmer v kvantitatívnych výťažkoch východiskový produkt (*I*) vo forme svojho hydrochloridu s b. $t_{HCl} = 93$ °C (acetón + éter). Literatúra [5] udáva b. $t_{HCl} = 93$ °C.

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

Súhrn

Dokázalo sa, že redukciou 1-benzyloxymetyl-3,4-dihydro-6,7-dimetoxy-izochinolínu

a) zinkom v prostredí kyseliny soľnej alebo kovovým sodíkom v absolútnom etanole vzniká *d,l*-salsolidín namiesto očakávaného 1-benzyloxymetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu,

b) cínom v prostredí kyseliny soľnej vzniká požadovaný 1-benzyloxymetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín,

c) redukciou hliníkovým amalgámom v prostredí vlhkého éteru nedochádza k redukcii dvojitej väzby a z reakčného prostredia možno izolovať len nezreg-agovaný 1-benzyloxymetyl-3,4-dihydro-6,7-dimetoxyizochinolín.

О ВОССТАНОВЛЕНИИ 1-БЕНЗИЛОКСИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРО-6,7-ДИМЕТОКСИИЗОХИНОЛИНА

И. ЕЖО, М. КАРВАШ, К. ТИГЛАРИК

Отдел фармацевтической химии и биохимии Химического института Словацкой академии наук в Братиславе

Выводы

Доказалось, что восстановлением 1-бензилоксиметил-3,4-дигидро-6,7-диметокси-изохинолина

а) цинком в среде соляной кислоты или металлическим натрием в абсолютном этило-

вом спирте возникает *d,l*-сальсолидин вместо ожидаемого 1-бензилоксиметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина,

б) оловом в среде соляной кислоты возникает ожидаемый 1-бензилоксиметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин,

в) восстановлением алюминиевой амальгамой в среде влажного этилового эфира не происходит восстановление двойной связи и из реакционной среды возможно выделить только не прореагировавший 1-бензилоксиметил-3,4-дигидро-6,7-диметоксиизохинолин.

Поступило в редакцию 6. 2. 1959 г.

ÜBER DIE REDUKTION VON 1-BENZYLOXYMETHYL-3,4-DIHYDRO-6,7-DIMETHOXYISOCHINOLIN

I. JEŽO, M. KARVAŠ, K. TIHLÁRIK

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

Zusammenfassung

Es wurde der Nachweis erbracht, dass durch Reduktion des 1-Benzyloxymethyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolins

a) mit Zink in salzsaurem Medium oder mit metallischem Natrium in absolutem Alkohol das *d,l*-Salsolidin anstatt des erwarteten 1-Benzyloxymethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins entsteht,

b) mit Zinn in salzsaurem Medium das gewünschte 1-Benzyloxymethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin entsteht,

c) mit Aluminiumamalgam im Medium feuchten Äthers es zu keiner Reduktion der Doppelbindung kommt und dass man aus dem Reaktionsmedium nur nichtreagiertes 1-Benzyloxymethyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin isolieren kann.

In die Redaktion eingelangt den 6. 2. 1959

LITERATÚRA

1. Whaley W. M., Govindachari T. R., *Organic Reactions VI*, New York 1943, 74. — 2. Whaley W. M., Govindachari T. R., *Organic Reactions VI*, New York 1943, 151. — 3. Elderfield R. C., *Heterocyclic Compounds IV*, New York 1952, 388. — 4. Dey B. B., Govindachari T. R., Proc. Natl. Inst. Sci. India 6, 195 (1940); C. A. 36, 5178 (1942). — 5. Dúbravková L., Ježo I., Šefčovič P., Votický Z., Chem. zvesti 12, 459 (1958). — 6. Tomita M., Fujita E., Murai F., J. Pharm. Soc. Japan 71, 1039 (1951); C. A. 46, 5061 (1952); Inubushi Y., J. Pharm. Soc. Japan 72, 220 (1952); C. A. 47, 6429 (1953); Kidd D. H., Walker J., J. Chem. Soc. 1954, 669; Manske R. H. F., Holmes H. L., *The Alkaloids IV*, New York 1955; Staněk J., *Alkaloidy*, Praha 1957. — 7. Späth E., Dengel F., Ber. 71, 113 (1938). — 8. Späth E., Ber. 62, 1021 (1929); Späth E., Kuffner F., Ber. 62, 2242 (1929). — 9. White E. P., New Zealand J. Sci. Technol. 22B, 103, 152 (1944). — 10. Wislicenus H., Kaufman L., Ber. 28, 1323 (1895); Wislicenus H., J. prakt. Chem. 54, 54 (1896).

Došlo do redakcie 6. 2. 1959

Adresa autorov:

Dr. inž. Ivan Ježo, inž. Milan Karvaš, inž. Karol Tihlárík, Bratislava, Mlynské nivy 37, Chemický ústav SAV.