

SYNTÉZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (III)

I. JEŽO, A. RYBÁR

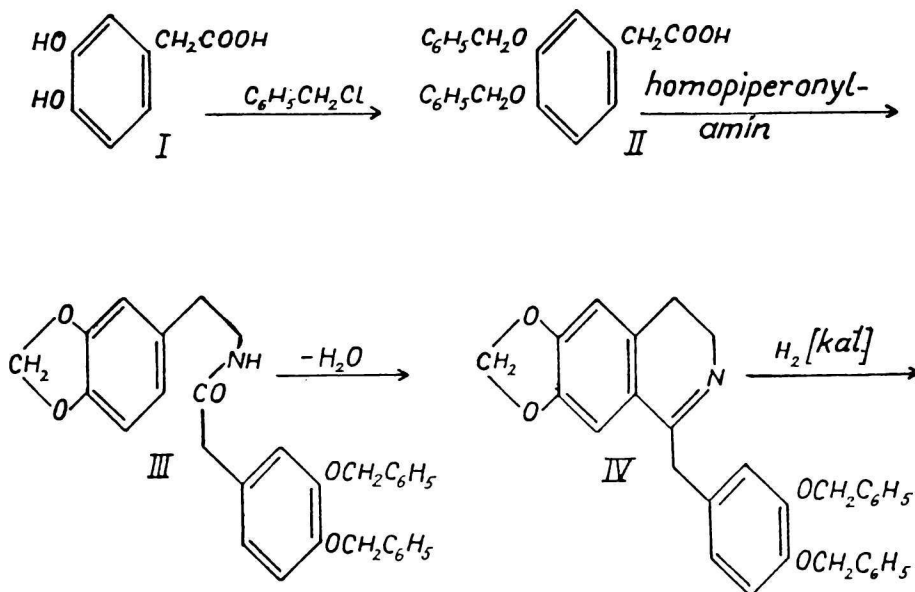
Ústav chemickej technológie organických látok Slovenskej akadémie vied v Bratislave

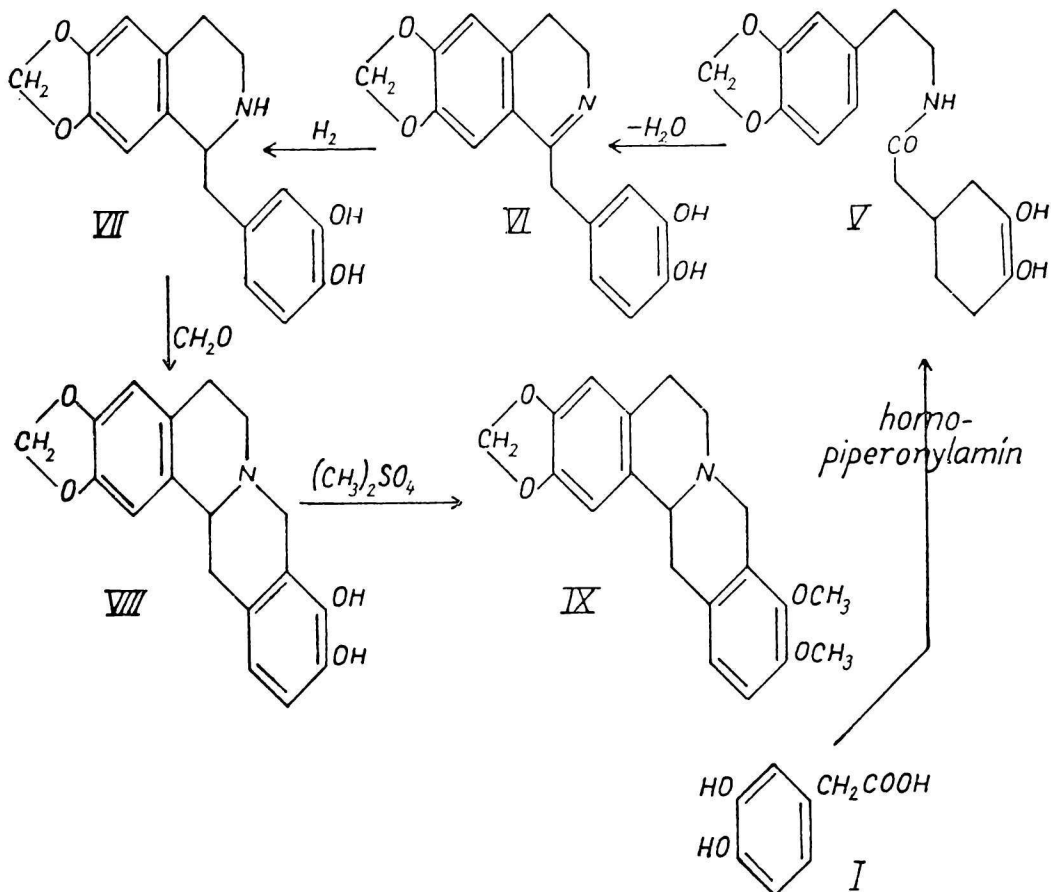
Pri syntéze tetrahydroberberínu sme sa pokúšali vypracovať jednoduchší spôsob, než aký sa dosiaľ v literatúre opisuje [1]. Podstatné zjednodušenie sa nám podarilo uskutočniť týmito spôsobmi:

a) Z homoprotokatechovej kyseliny pripravený príslušný dibenzyléter dáva s homopiperonylamínom N-β-piperonyletyl-3,4-dibenzyl oxyfenylacetamid, ktorý po intramolekulovej cyklizácii prechádza na 1-(3',4'-dibenzyl oxybenzyl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín. Katalytickou hydrogenáciou získaného produktu sme dostali 1-(3',4'-dioxybenzyl)-norhydrohydrastínín, ktorý kondenzáciou s formaldehydom dá 2,3-metyléndioxy-9,10-dioxytetrahydroprotoberberín a konečne metyláciou sám tetrahydroberberín.

b) Reakciou homoprotokatechovej kyseliny s homopiperonylamínom získaný N-β-piperonyletyl-3,4-dioxyfenylacetamid dáva po dehydratácii 1-(3',4'-dioxybenzyl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín, ktorý po katalytickej hydrogenácii, kondenzácii s formaldehydom a metylácii, ako je to uvedené ad a), poskytne žiadaný tetrahydroberberín.

Uvedené postupy možno teda schematicky znázorniť takto:





Pokusná časť

Kyselina homoprotokatechová (I):

19,6 g (0,1 mólu) kyseliny homoveratrovej [2] sa varí 2½ hodiny pod spätným chladičom so 120 ml 48%-nej HBr. Po skončení reakcie sa roztok vákuovo odparí do sucha, odparok sa rozpustí v 50 ml vody, za horúca sa odfarbí uhlím a filtrát sa zahustí na kryštalizáciu. Výťažok 14 g, t. j. 83,5% s b. t. = 125—126° C. (Literatúra [3] udáva b. t. = 126—127° C; literatúra [4] udáva b. t. = 128° C; literatúra [5] udáva b. t. = 127—128° C.)

3,4-Dibenzylloxyfenyloctová kyselina (II):

16,8 g (0,1 mólu) I sa pridá do Na-alkoholátu, pripraveného z 6,9 g Na a 150 ml etanolu. Po pridaní 38 g (0,3 mólu) benzylchloridu sa reakčná zmes varí 5 hodín

pod spätným chladičom, potom sa z nej oddestiluje etanol a destilačný zvyšok sa zmydelní varom s 200 ml 10%-ného NaOH. Po odfarbení roztoku za horúca uhlím sa filtrát najprv vyextrahuje éterom, potom sa vodná vrstva okyslí a opäť sa vyextrahuje éterom. Éterový extrakt sa vysuší bezvodým síranom sodným, odparí sa do sucha a odparok sa po rozpustení v malom množstve octanu etylnatého zmieša s nadbytkom petroléteru. Výťažok 31,2 g, t. j. 90% produktu s b. t. = 109° C. (Literatúra [6] udáva b. t. = 109° C.)

N-β-piperonyletyl-3,4-dibenzyl oxyfenylacetamid (III):

18,09 g (0,09 mólu) homopiperonylamín-hydrochloridu sa obvyklým spôsobom prevedie na amín, ktorého éterový roztok sa zmieša s 31,2 g II. Po odparení éteru sa destilačný zvyšok zahrieva 2 hodiny na olejovom kúpeli na 170—180° C, reakčná zmes sa ešte za tepla rozmieša s 30 ml metanolu, nechá vychladnúť, nerozpustný podiel sa odfiltruje a po rozpustení v éteri sa vyzráža prídavkom petroléteru. Výťažok 25,5 g, t. j. 56% látky s b. t. = 69—70° C.

Pre $C_{31}H_{29}NO_5$ je teoreticky N = 2,83%,
 nájdené N = 2,74%.

1-(3',4'-Dibenzyl oxybenzyl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín (IV):

20,28 g (0,04 mólu) III sa suspenduje v 250 ml benzénu a za varu sa do roztoku prikvapká 20 g $POCl_3$ v 50 ml benzénu. Po 20-minútovom varení sa roztok vákuovo odparí do sucha, odparok sa vyextrahuje zriedenou HCl, extrakt sa prefiltruje, zamoniakalizuje a vylúčená báza sa vyextrahuje éterom. Po vysušení extraktu bezvodou potašou sa éter oddestiluje, čím sa získa 16,9 g, t. j. 88% surového produktu, ktorý sa nepodarilo pripraviť v kryštalickej stave, a preto ani nebol analyzovaný.

N-β-piperonyletyl-3,4-dioxyfenylacetamid (V):

16,8 g (0,1 mólu) homoprotokatechovej kyseliny sa pridá do éterového roztoku homopiperonylamínu, pripraveného z 23,1 g (0,11 mólu) homopiperonylamín-hydrochloridu. Po oddestilovaní éteru sa do odparok pridá 300 ml bezvodého tetralínu a reakčná zmes sa zahrieva dotiaľ, kým sa neoddestiluje všetka reakciou vzniknutá voda. Po skončení reakcie sa rozpúšťadlo vákuovo oddestiluje a destilačný zvyšok sa prekryštaluje zo xylénu, čím sa získa 26,4 g, t. j. 83,5% produktu s b. t. = 193—194° C (r).

Pre $C_{17}H_{17}NO_5$ je teoreticky N = 4,44%,
 nájdené N = 4,25%.

1-(3',4'-Dioxybenzyl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín (VI):

21 g ($\frac{2}{30}$ mólu) V sa suspenduje v 500 ml benzénu a do suspenzie sa za varu a miešania pridá v niekoľkých dávkach celkove 80 g P_2O_5 . Po jednodinovom vare pod spätným chladičom sa po vychladnutí benzén oddekuje, nerozpustný podiel sa opatrne a za chladenia rozpustí v 150 ml vody a zalkalizuje sa prídavkom amoniaku. Vylúčená báza sa vyextrahuje éterom, extrakt sa vysuší a zahustí na kryštalizáciu. Získaný produkt sa prekryštaluje z éteru, čím sa získa 15,6 g, t. j. 79% požadovaného produktu s b. t. = 125—128° C. Tento produkt nebol analyzovaný.

1-(3',4'-Dioxybenzyl)-norhydrohydrastinín (VII):

a) 14,3 g (0,03 mólu) IV sa rozpustí v 150 ml absolútneho etanolu a po pridaní 0,5 g Adamsovho katalyzátora sa hydrogenuje dotiaľ, kým sa nespotrebuje teoretické množstvo (0,03 mólu) vodíka. Po prerušení hydrogenácie sa katalyzátor odfiltruje a do filtrátu sa pridá 3 g Pd/BaSO₄ a hydrogenuje sa ďalej, pričom sa spotrebuje ďalších 0,06 mólu vodíka. Po skončení hydrogenácie sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa zahustí na kryštalizáciu, čím sa získa 8,25 g, t. j. 90% požadovaného produktu s b. t. = 280—285° C (r).

b) 4,95 g (0,02 mólu) VI sa rozpustí v zmesi 150 ml absolútneho etanolu a 10 ml ľadovej kyseliny octovej. Po pridaní 0,2 g Adamsovho katalyzátora sa začne hydrogenovať, pričom sa hydrogenácia skončí asi za 30 minút. Po od-filtrovaní katalyzátora sa roztok vákuove zahustí, odparok sa silne zamoniakalizuje, vylúčená báza sa vyextrahuje éterom, extrakt sa vysuší bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí. Odparok sa prekryštaluje z etanolu, čím sa získa 3,86 g, t. j. 77,8% produktu s b. t. = 282—285° C (r).

Pre $C_{17}H_{17}NO_4$ je teoreticky N = 4,68%,
 nájdené N = 4,42%.

2,3-Metyléndioxy-9,10-dioxytetrahydroprotoberberín (VIII):

15 g (0,05 mólu) VII sa rozpustí v 35 ml etanolu, pridá sa 7,5 g 40%-ného vodného formaldehydu a reakčná zmes sa nechá 3 dni stáť za laboratórnej teploty. Po pridaní 90 ml HCl (1 1) sa reakčná zmes zahrieva 15 minút na vodnom kúpeli, zriedi sa 200 ml HCl (1 3) a vymrazi sa. Vylúčený produkt sa odsaje a prekryštaluje z etanolu, čím sa získa 2,8 g, t. j. 18% hydrochloridu, ktorého b. t. je nad 340° C. Obvyklým spôsobom pripravená báza má b. t. = 220—222° C (r) (etanol).

Pre $C_{18}H_{17}NO_4$ je teoreticky N = 4,50%,
 nájdené N = 4,42%.

Tetrahydroberberín (IX):

2,1 g VIII sa pridá do roztoku 0,86 g NaOH v 25 ml vody a po rozpustení zahrievaním na vodnom kúpeli sa pridá 1,33 g (1 ml) dimetylsulfátu. Reakčná zmes sa dôkladne pretrepe, nechá 3 hodiny stáť, vylúčený produkt sa vyextrahuje chloroformom, extrakt sa vysuší bezvodou potašou, rozpúšťadlo sa oddestiluje a destilačný zvyšok sa prekryštaluje z etanolu. Výťažok 1,70 g, t. j. 71% produktu s b. t. = 165—167° C. (Literatúra [7] udáva b. t. = 171° C; literatúra [8] udáva b. t. = 174° C; literatúra [9] udáva b. t. = 166,5° C; literatúra [10] udáva b. t. = 167° C.)

Pre $C_{20}H_{21}NO_4$ je teoreticky N = 4,12%,
 nájdené N = 3,96%.

Súhrn

Opísali sme dva spôsoby prípravy tetrahydroberberínu a to:

a) reakciou homoprotokatechovej kyseliny cez jej dibenzyléter s homopiperonylamínom, čím vzniká najprv N- β -piperonyletyl-3,4-dibenzylxyfenylacetamid, po dehydratácii 1-(3',4'-dibenzylxybenzyl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín, po katalytickej hydrogenácii 1-(3',4'-dioxybenzyl)-norhydrohydrastinín a konečne po kondenzácii formaldehydom a nasledujúcej metylácii požadovaný tetrahydroberberín;

b) reakciou homoprotokatechovej kyseliny s homopiperonylamínom vzniknutý N- β -piperonyletyl-3,4-dioxyfenylacetamid prechádza dehydratáciou na 1-(3',4'-dioxybenzyl)-6,7-metyléndioxy-3,4-dihydroizochinolín a katalytickou hydrogenáciou na príslušný tetrahydroderivát, ktorý po kondenzácii s formaldehydom a metylácii dá tetrahydroberberín.

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (III)

И. ЕЖО, А. РЫБАР

Словацкая Академия Наук, Институт химической технологии органических соединений, Братислава

Выводы

Описаны два способа получения тетрагидроберберина, именно:

a) Путем реакции гомопротокатеховой кислоты (через ее дибензиловый эфир) с гомопиперониламином. Этим получается сначала N- β -пиперонилэтил-3,4-добензилокси-фенилацетамид, после его дегидратации образуется 1-(3',4'-добензилоксибензил)-6,7-метилендиокси-3,4-дигидроизохинолин, после каталитической гидрогенизации -1-(3',4'-диоксибензил)-норгидрогидрастинин и наконец, после конденсации с формальдегидом и последующего метилирования, получается тетрагидроберберин.

б) Путем реакции гомопротокатеховой кислоты гомопиперониламином получаемый N- β -пиперонилэтил-3,4-диоксифен ацетамид после дегидрации переходит в -(3',4'-диоксибензил-6,7-метилendioкси-3,4-дигидроизохинолин и путем каталитической гидрогенизации образуется соответствующее тетрагидропроизводное, из которого после конденсации с формальдегидом и метилирования образуется тетрагидроберберин.

Получено в редакции 26-го января 1954 г.

SYNTHESE EINIGER ABKÖMMLINGE DER ALKALOIDE (III)

I. JEŽO, A. RYBÁR

Institut für chemische Technologie organischer Stoffe der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Es werden zwei Verfahren der Herstellung von Tetrahydroberberin beschrieben, und zwar:

a) durch Reaktion der Homoprotokatechinsäure, über ihren Dibenzyläther, mit Homopiperonylamin, wodurch zunächst N- β -piperonyläthyl-3,4-dibenzyl-oxy-phenylazetamid entsteht, nach der Dehydratisierung 1-(3',4'-dibenzyl-oxybenzyl)-6,7-methyldioxy-3,4-dihydro-isochinolin, nach der katalytischen Hydrierung 1-(3',4'-dioxybenzyl)-norhydrohydrastinin und schliesslich nach der Kondensation mit Formaldehyd und darauffolgender Methylierung das gewünschte Tetrahydroberberin;

b) das durch Reaktion der Homoprotokatechinsäure mit Homopiperonylamin entstandene N- β -piperonyläthyl-3,4-dioxy-phenylazetamid geht durch Dehydratisierung über in das 1-(3',4'-dioxybenzyl)-6,7-methyldioxy-3,4-dihydro-isochinolin und durch katalytische Hydrierung in das entsprechende Tetrahydroderivat, aus welchem sich nach der Kondensation mit Formaldehyd und nach der Methylierung das Tetrahydroberberin bildet.

In die Redaktion eingelangt den 26. I. 1954

LITERATÚRA

1. Haworth R. D., Koepfli J. B., Perkin jun. W. H., Soc. 1927, 548—554.
2. Snyder H. R., Buck J. S., Ide W. S., Org. Syntheses Coll., vol. II, 333 (1943).
3. Pietet A., Gams A., Ber. 42, 2949 (1909).
4. Pfeiffer P., Loewe W., J. prakt. Chem. 147, 293—310 (1937).
5. Trave R., G. 80, 502—509 (1950).
6. Schöpf C., Perrey H., Jäckh I., Ann. 497, 45—58 (1932).
7. Manske R. H. F., Canad. J. Res. 17B, 51 (1939).
8. Perkin jun. W. H., Soc. 1911, 1697.
9. Gaze M., Arch. Pharm. 228, 638 (1890).
10. Link J. H., Arch. Pharm. 230, 292 (1892).

Došlo do redakcie 26. I. 1954