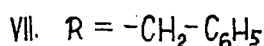
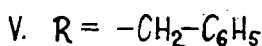
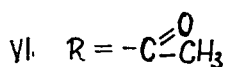
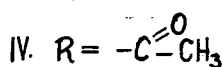
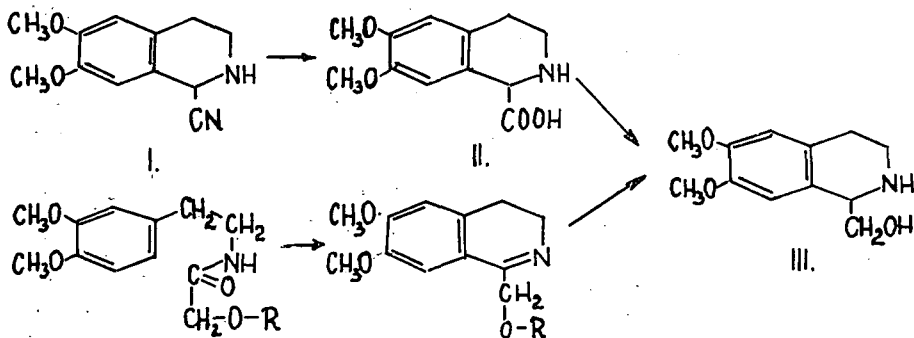


## ÚJABB ELJÁRÁSMÓD A (±)-KALIKOTOMIN ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Írta: KÓBOR JENŐ és KOCZKA KÁROLY

Mint arról már beszámoltunk [1], a 3,4-dihidroizokinoliniumsók azometin kötésű szénatomján végbemenő cianid-csoport addíciója felhasználható C<sub>1</sub>-en szubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinszármazékok előállítására. A cianid-csoport hidrolitikus átalakítása, majd LiAlH<sub>4</sub>-es redukálása eredményesnek bizonyult a kalikokomin készítésére is, mely vegyületnek több szintézise ismertes [2–4].

A továbbiakban kísérleteket folytattunk az N-acetoxiacetil-homoveratrilaminból (IV) történő 1-hidroximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin előállítására. Vizsgálataink alapján a homoveratrilamin és számított mennyiségű glikolsav dekalinos közegben végrehajtott kondenzációja, majd acetilezése igen jó eredménnyel eredményezi az N-acetoxiacetil-homoveratrilamin. Viszonylag kis feleslegben alkalmazott foszforoxiklorid kloroformos oldatában végzett BISCHLER-NAPIERLSKI kondenzálással 1-acetoximetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (VI) nyerhető, amelyből LiAlH<sub>4</sub>-es hidrogénezéssel egy lépésben, katalitikus redukálással majd észterhasítással viszont közel kvantitatív termeléssel 1-hidroximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin képződik (III). Ez utóbbi az 1-cian-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (I) fentebb említett átalakításaival kapott (±)-kalikotominnal azonosnak mutatkozott.



Az N-benziloxiacetil-homoveratrilamin (V)  $\text{POCl}_3$ -os gyűrűzárása O-benzil-1,2-dehidrokalikolominná (VII) ugyanolyan körülmények között eredményesnek mutatkozik, amelyből DUBRAVKOVÁ és munkatársai [2] által megadott körülmények között katalitikus hidrogénezéssel és éterhasítással az N-acetoxiacetil-homoveratrilaminból kapott végtermékkel megegyező tulajdonságú anyag képződik.

### Kísérleti rész

#### A) ( $\pm$ )-Kalikotomin N-acetoxiacetil-homoveratrilaminból N-Hidroxiacetil-homoveratrilamin

18,1 g (0,1 mol) homoveratrilamint 80 ml dekalinban oldunk, 7,6 g (0,1 mol) elporított glikolsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet  $180^\circ$  eléréséig atmoszférikus nyomáson desztilláljuk, majd a dekalin teljes eltávolítása céljából csökkentett nyomáson bepároljuk. A visszamaradó anyag lehűlve megszilárdul. Elporítás után kevés éterrel mossuk. Jól oldódik vízben, alkoholban, acetonban, kevésbé éterben. Benzolból átkristályosítva (90 ml) 21 g (88 %) N-hidroxiacetil-homoveratrilamint nyerünk, o. p.  $78^\circ$ , amelyet analízis céljából éterből kristályosítjuk (o.p.  $78^\circ$ ).

Analízis:  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$  összegképletre  
számított: C: 60,2 %; H: 7,2 %; N: 5,8 %  
talált: C: 59,8 %; H: 7,0 %; N: 5,7 %.

#### N-Acetoxiacetil-homoveratrilamin (IV)

12 g N-hidroxiacetil-homoveratrilamin 20 ml acetilkloridos oldatát kalciumkloridoscsővel felszerelt visszafolyó hűtő alkalmazásával forraljuk egy órán át. Az acetilklorid fölös mennyiségét ledesztillálva gumiszerű anyag marad vissza, melyet éterből (600 ml) átkristályosítjuk. 12 g (85 %) N-acetoxiacetil-homoveratrilamint kapunk, amely  $70^\circ$ -ön olvad.

Analízis:  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$  összegképletre  
számított: C: 59,7 %; H: 6,8 %; N: 4,9 %  
talált: C: 59,5 %; H: 6,7 %; N: 4,8 %

#### 1-Acetoximetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (VI)

12 g N-acetoxiacetil-homoveratrilamint 40 ml kloroformban oldunk, 9 g  $\text{POCl}_3$  hozzáadása után 2 órán visszafolyó hűtő alkalmazásával, vízfürdőn forrásban tartjuk, majd az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradék gumiszerű anyagot vízben oldjuk, éterrel extraháljuk és a vizes oldatot derítés után jeges hűtés mellett nátriumhidroxid 40 %-os oldatával meglúgosítjuk. A szilárd alakban kiváló dihidro-izokinolinbázist szűrjük és hideg vízzel többször ki-mossuk. Az anyagúg gyorsan és erősen színeződik. A szárazra szivatott anyagot 30 ml etanolban oldjuk, etanosósavval hidrokloriddá alakítjuk és éter hozzáadásával kristályosítjuk. Ismételt átkristályosítással (alkohol + éter) tisztítjuk. 12 g 1-acetoximetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin-hidrokloridot kapunk, amely  $146-148^\circ$ -on olvad.

*1-Acetoximetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin átalakítása*  
*1-hidroximetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinná*  
*0-acetil-1,2-dehidrokalikotomin → (±)-kalikotomin átalakítás*

a) 2,5 g 0-acetil-1,2-dehidrokalikotomin-hidrokloridot metanolban oldunk és Pt katalizátor jelenlétében redukáljuk. A teoretikus mennyiségű hidrogént kb. 20 perc alatt veszi fel az anyag. A katalizátortól megszűrjük, bepárolás után 15 ml metanoból 2,3 g hófehér 0-acetilkalikotomin-hidroklorid válik ki, melynek olvadási hőmérséklete 194–195°

Analízis:  $C_{14}H_{20}O_4NCl$  összegképletre

számított: C: 55,7 %; H: 6,7 %; N: 4,6 %; Cl: 11,7

talált: C: 55,9 %; H: 6,6 %; N: 4,8 %; Cl: 11,9

1 g 0-acetilkalikotomin-hidrokloridot 10 ml n sósavoldattal két órán át visszafolyó hűtő alkalmazásával forrásban tartjuk. Ezután az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot metanoból kristályosítjuk. 0,9 g hófehér kristályos anyagot kapunk (o. p. 198–200°), amely a más úton [1] előállított kalikotomin-hidrokloriddal (o. p. 198–200°) olvadáspontdepresziót nem ad.

Analízis:  $C_{12}H_{18}O_3NCl$  összegképletre

számított: C: 55,48 %; H: 6,98 %

talált: C: 55,98 %; H: 7,2 %

A kalikotomin-hidrokloridot kevés vízben oldjuk és 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. Az olajos alakban kivált anyag dörzsölésre megszilárdul, amelyet szűrés után benzol + petroléterből kristályosítunk. Kvantitativ termeléssel kapjuk a (±)-kalikotomint, amely 138–139°-on olvad.

Analízis:  $C_{12}H_{17}O_3N$  összegképletre

számított: C: 64,55 %; H: 7,67 %; N: 6,27

talált: C: 64,23 %; H: 7,77 %; N: 6,18

*b) Az 0-acetil-1,2-dehidrokalikotomin redukálása  $LiAlH_4$ -del*

150 ml abszolút éterbe 3 g  $LiAlH_4$ -et szuszpendálunk és fél órán át melegítjük. Ezután mechanikus keverés mellett 5 g 0-acetil-1,2-dehidrokalikotomin 50 ml benzolos emulzióját adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet melegítés közben még két órán át kevertetjük. Lehűtés után a  $LiAlH_4$  fölös mennyiségét kevés vízzel mechanikus keverés közben óvatosan elbontjuk, majd a reakcióelegyet megszűrjük. A kiszűrt fémhidroxid csapadékot kétszer 100–100 ml benzollal kifőzzük. A benzolos extraktumot egyesítjük az éteres oldattal és vízmentes nátriumszulfáttal szárítjuk. Szűrés után az oldatot 50 ml-re bepároljuk. Színtelen kristályos anyag válik ki (2,1 g), melynek olvadáspontja kristályosítás után (benzol + petroléter) 138–139°. Az anyag az autentikus (±)-kalikotominnal olvadáspontdepresziót nem adott.

## B) ( $\pm$ )-Kalikotomin N-benziloxiacetil-homoveratrilaminból

A ( $\pm$ )-kalikotomin első szintézisét jelentő DUBRAVKOVÁ és munkatársai módszerén [2] annyi változtatást eszközöltünk, hogy az N-benziloxiacetil-homoveratrilamin gyűrűzárását kloroformos közegben végeztük kisebb mennyiségű foszforoxikloriddal. E változtatás a termelési érték javulását eredményezte.

### O-benzil-1,2-dehidrokalikotomin (VII)

39 g N-benziloxiacetil-homoveratrilamint 120 ml vízmentes kloroformban oldunk, majd 30 g foszforoxikloridot adunk hozzá és 2 órán visszafolyós hűtő alkalmazásával vízfürdőn forrásban tartjuk. A reakció befejezése után az oldatot vákuumban bepároljuk. A desztillációs maradékot vízben oldjuk, éterrel extraháljuk, aktív szénnel derítjük és szűrés után a vizes oldatot 40 %-os nátriumhidroxid oldattal meglúgosítjuk. Az olajos alakban kivált anyagot éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot vízmentes nátriumszulfátos szárítás után bepároljuk. 30 g narancssárga viszkozus olaj marad vissza. Hidrokloridja aceton + éterből kristályosítva 93°-on olvad. Termelés 17,5 g (45 %).

### O-benzil-1,2-dehidrokalikotomin átalakítása kalikotominná

Az O-benzil-1,2-dehidrokalikotomin-hidrokloridból Pt katalizátor jelenlétében végzett redukálással 80%-os termeléssel O-benzilkalikotomin-hidroklorid képződik (o. p. 209–210°, alkohol + éterből), amelyből Dubravková és munkatársai által megadott körülmények mellett az A. pontban leírt kísérleti végtermékkel olvadáspontdepressziót nem adó ( $\pm$ )-kalikotomin (o. p. 138–139°) keletkezik.

## Összefoglalás

Az N-hidroxiacetil-homoveratrilamin, N-acetoxiacetil-homoveratrilamin, O-acetil-1,2-dehidrokalikotomin reakcióút, majd az így kapott anyag hidrogénezése és hidrolitikus hasítása jó termeléssel eredményezi a ( $\pm$ )-kalikotomin.

A szerzők köszönetet mondanak a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézete analitikai laboratóriuma dolgozóinak, Dr. Lakosné LÁNG Kornéliának és Bartókné Bozóki Gizellának az analízisek elvégzéséért, valamint FÖLDEÁK Imrének a nyújtott technikai segítségért.

## IRODALOM

- [1] KOCZKA, K., KÓBOR, J.: Szegedi Pedagógiai Főiskola Évkönyve 1962, 207.
- [2] DUBRAVKOVÁ, L., JEŽO, I., ŠEĀČOVIČ, P., VOTICKÝ, Z.: Chem. Zvesti 12, 459 (1958).
- [3] BATTERSBY, A. R., EDWARDS, T. P.: J. Chem. Soc. 1959, 1909.
- [4] BENINGTON, F., MORIN, R. D.: J. org. Chem. 26, 194 (1961).

## НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ( $\pm$ ) CALYCOTOMIN

*И. Кобор и К. Коцка*

Авторы исходя из N-hydroxyacetyl-homoveratrylamin выработывали новый способ для синтеза ( $\pm$ ) calycotomin Устанавливали, что большой продукт ( $\pm$ ) calycotomin получен с путём реакции N-hydroxyacetyl-, N-acetoxyacetyl-homoveratrylamin, O-acetyl-1,2-dehydrocalycotomin и гидрогениза продукта, полученного из них.

## EIN NEUES VERFAHREN ZUR SYNTHETISCHEN HERSTELLUNG VON ( $\pm$ )-CALYCOTOMIN

Von

J. KÓBOR und K. KOCKA

Die Verfasser haben ein neues Verfahren zur Synthese des ( $\pm$ )-Calycotomins — ausgehend vom N-Hydroxyacetyl-Homoveratrylamin — ausgearbeitet und festgestellt, dass die Reaktion von N-Hydroxyacetyl-, N-Acetoxyacetyl-homoveratrylamin, O-Acetyl-1,2-dehydrocalycotomin sowie anschließende Hydrogenisierung und hydrolytische Spaltung des erhaltenen Produkts das ( $\pm$ )-Calycotomin mit guter Ausbeute liefert.