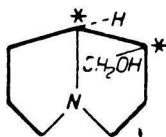


## SYNTÉZA NIEKTORÝCH DERIVÁTOV ALKALOIDOV (XII)

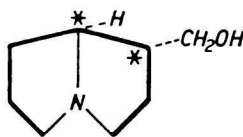
I. JEŽO, V. KALÁČ

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

1-Hydroxymetylpyrolicidín, ktorý je stavebným kameňom mnohých alkaloidov, vyskytuje sa v prirodzenom materiáli v štyroch opticky aktívnych formách, keďže má v molekule dva asymetrické C-atómy. Všetky štyri aktívne formy sú už dávno známe pod menami



izoretronekanol  
lindelofidín (*trans*)



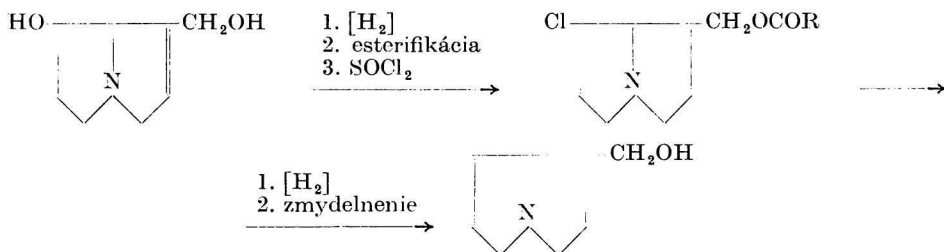
trachelantamidín  
laburnín (*cis*)

Na základe konštitučných prác R. Adamsa [1] vyplýva, že uvedené dvojice alkaloidov sú optickými antipódmi s konfiguráciami *trans* alebo *cis*.

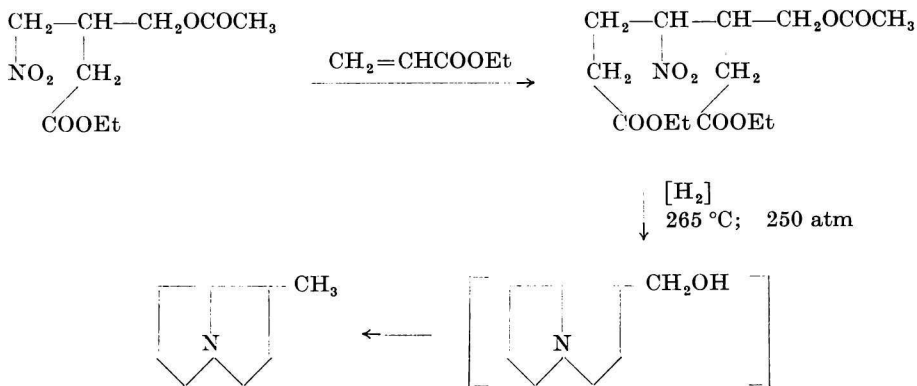
Hoci po konštitučnej stránke bolo o alkaloidoch tohto typu, t. j. alkaloidoch pyrolicidínového typu publikovaných pomerne mnoho prác, syntézou 1-hydroxymetylpyrolicidínu sa zapodievať vcelku len dve práce [2, 3].

R. Adams a K. E. Hamlin [2] podali vlastne len nepriamy dôkaz konštitúcie takto:

Katalytickou hydrogenizáciou retronecínu získaný platynecín po selektívnej esterifikácii primárne alkoholického skupiny, po výmene sekundárne alkoholického skupiny za chlór, hydrogenizačnej dechlorácii a nasledovnom zmydlení poskytnie izoretronekanol:



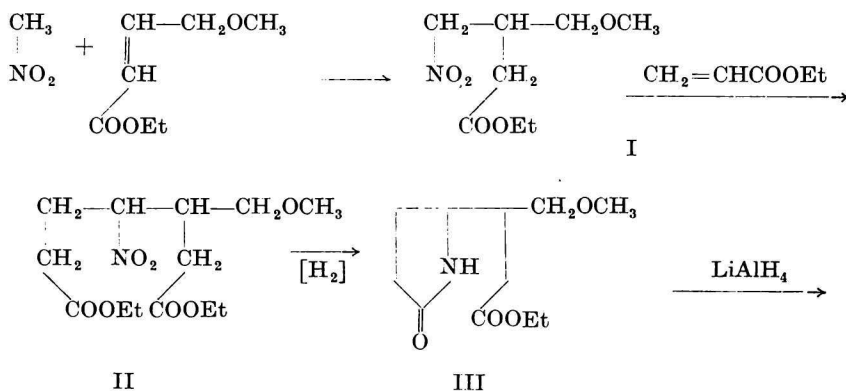
N. J. Leonard a D. L. Felley [3] sa pokúsili o syntézu požadovaného produktu týmto reakčným postupom:



Za reakčných podmienok uvedených v citovanej práci nie je možné redukciiu 2-acetoxymetyl-3-nitropimelanu etylnatého uskutočniť tak, aby sa získal 1-hydroxymetylpyrolicidín. Vždy vzniká len 1-metylpyrolicidín vo forme  $\psi$ -heliotridánu. Ak však spomenutí autori znížili reakčnú teplotu pri katalytickej hydrogenizácii, získali v nepatrných výťažkoch látku, ktorá po chromatografickom prečistení mala bod topenia pikrátu rovnaký, ako je bod topenia pikrátu laburnínu, prípadne trachelantamidínu (b. t. = 174—175 °C).

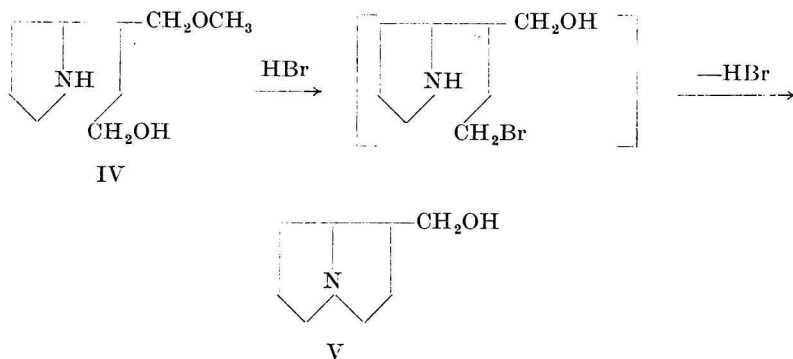
Na základe získaných výsledkov predpokladajú, že za drastickejších reakčných podmienok dochádza ľahko k hydrogenolyze 1,3-glykolov, ako aj 1,3-aminoalkoholov a potom k tvorbe 1-metylpyrolicidínu, kým za miernejších reakčných podmienok prebieha redukcia len v nedostačujúcej miere.

Aby sme obišli uvedené ťažkosti, volili sme pre syntézu 1-hydroxymetylpyrolicidínu tento postup:



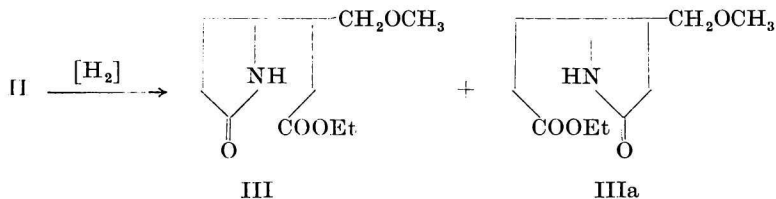
II

III



Dvojnásobnou Michaelovou kondenzáciou nitrometánu s 2-metoxymetylakrylanom etylnatým a tým vzniknutého 3-nitro-2-metoxymetylmaslanu etylnatého s akrylanom etylnatým sa získa 2-metoxymetyl-3-nitropimelan etylnatý, ktorý po katalytickej hydrogenizácii za použitia Raneyovho niklu poskytne 2-(2-karboxy-1-metoxymetyletyl)-pyrolidón-5 a po ďalšej redukcii s  $\text{LiAlH}_4$  2-(3-hydroxy-1-metoxymetylpropyl)-pyrolidín. Pôsobením bezvodého bromovodíka na získaný produkt v prostredí ľadovej kyseliny octovej dochádza k výmene primárne alcoholickej hydroxyskupiny za bróm a súčasne k rozštípeniu éterovej väzby za tvorby 2-(3-bróm-1-hydroxymetylpropyl)-pyrolidínu, ktorý pôsobením alkálií intramolekulovo odštiepuje bromovodík za tvorby 1-hydroxymetylpyrolicidínu.

Pretože pri reakcii II  $\rightarrow$  III môžu teoreticky vzniknúť dva rozličné produkty



bolo potrebné zistiť, ktorá z uvedených látok vlastne vzniká. Predpokladáme, že vzniká len látka III, a to na základe tejto skutočnosti:

Ak sa podrobí redukčnej cyklizácii 5-karboxy-4-metoxymetyl-3-nitrokaprónan metylnatý, vzniknutý Michaelovou kondenzáciou 3-nitro-2-metoxymetylmaslanu etylnatého s akrylanom metylnatým, získa sa produkt, ktorého fyzikálno-chemické konštanty a elementárna analýza sú totožné s hodnotami zistenými pri látke III, čím je teda vylúčený priebeh reakcie II  $\rightarrow$  IIIa.

Pre  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$  (III)

teoreticky C = 57,62 %

H = 8,35 %

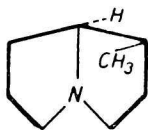
N = 6,11 %

Pre  $C_{10}H_{17}O_4N$  (IIIa)

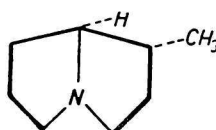
teoreticky	C = 55,80 %	H = 7,96 %	N = 6,50 %
nájdené	C = 57,81 %	H = 8,26 %	N = 6,08 %

 V obidvoch prípadoch b. v.  $0,5 = 185\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{22} = 1,4752$ .

Z pokusov o syntézy heliotridánu vyplýva, že ktoroukoľvek syntetickou cestou vzniká predovšetkým  $\psi$ -heliotridán [3, 4, 5, 6] a len výnimočne heliotridán [7], teda



heliotridán


 $\psi$ -heliotridán

Vychádzajúc z tejto skutočnosti, predpokladali sme, že v našom prípade získame ako konečný produkt zmes racemátov konfigurácie trachelantamidínu a laburnínu. Výsledky však ukázali opak, keďže sa ako hlavný podiel získala zmes racemátov konfigurácie *izo*retrekanolu a lindelofidínu, ako to vyplýva zo zistených bodov topenia príslušných pikrátov.

### Experimentálna časť

Všetky body topenia a body varu sú nekorigované.

#### 3-Nitro-2-metoxymetylmaslan etylnatý I

144,2 g (1 mól) 2-metoxymetylakrylanu etylnatého [8], 610,4 g (10 mólov) nitro-metánu [9] a 75 ml 40 % *Tritónu B* sa 50 hodín mieša pri teplote  $65\text{ }^\circ\text{C}$ , pričom sa po 16. a 32. hodine pridá po 30 ml *Tritónu B*. Po skončení reakcie sa k reakčnej zmesi pridá 1000 ml éteru, roztok sa niekoľkokrát pretrepe zriedenou kyselinou soľnou a potom 3 krát po 200 ml vody. Éterová vrstva sa po vysušení chloridom vápenatým zahutí a destilačný zvyšok sa podrobí vákuovej frakčnej destilácii. Získa sa 163,5 g, t. j. 64,9 % požadovaného produktu s b. v.  $0,4 = 102\text{--}105\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{22} = 1,4405$ .

 Pre  $C_8H_{15}O_5N$  ( $M = 205,21$ )

teoreticky	C = 46,82 %	H = 7,37 %	N = 6,82 %
nájdené	C = 46,96 %	H = 7,40 %	N = 6,91 %

#### 2-Metoxymetyl-3-nitropimelan etylnatý II

41 g (0,2 mólu) I, 20 g (0,2 mólu) akrylanu etylnatého a 8 ml 40 % *Tritónu B* sa za miešania v prítomnosti malého množstva hydrochinónu a medeného prášku zahrieva 50 hodín na  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , pričom sa po 16. a 32. hodine pridá po 5 ml *Tritónu B*. Po skončení reakcie sa pridá 200 ml éteru, roztok sa pretrepe zriedenou kyselinou soľnou a vodou.

Po vysušení chloridom vápenatým a oddestilovaní éteru sa destilačný zvyšok podrobí vákuovej frakčnej destilácii, čím sa získa 31,7 g, t. j. 52% produktu; b. v.  $_{0,1} = 169-170$  °C;  $n_D^{22} = 1,4473$ .

Pre  $C_{13}H_{23}O_7N$  ( $M = 305,32$ )

teoreticky	C = 51,15 %	H = 7,59 %	N = 4,59 %
nájdené	C = 51,24 %	H = 7,70 %	N = 4,43 %

Pre 5-karbetoxy-4-metoxymetyl-3-nitrokaprónan metylnatý sa namerali tieto hodnoty: výťažok 58,5 %; b. v.  $_{0,1} = 158$  °C;  $n_D^{22} = 1,4526$ .

Pre  $C_{12}H_{21}O_7N$  ( $M = 291,29$ )

teoreticky	C = 49,48 %	H = 7,27 %	N = 4,81 %
nájdené	C = 49,38 %	H = 7,39 %	N = 4,86 %

*2-(2-Karbetoxy-1-metoxymetylyl)-pyrolidón-5 III*

29,1 g (0,1 mólu) II v 300 ml absolútneho dioxánu sa 2 hodiny katalyticky hydrogenizuje za použitia 5 g Raneyovho niklu pri teplote 80 °C a počiatočnom tlaku 80 atm. Po skončení reakcie sa katalyzátor odfiltruje, rozpúšťadlo sa vákuove oddestiluje a destilačný zvyšok sa podrobí vákuovej frakčnej destilácii. Získa sa 19,5 g, t. j. 82 % produktu s b. v.  $_{0,5} = 185-188$  °C;  $n_D^{22} = 1,4752$ .

Pre  $C_{11}H_{19}O_4N$  ( $M = 229,27$ )

teoreticky	C = 57,62 %	H = 8,35 %	N = 6,11 %
nájdené	C = 57,81 %	H = 8,26 %	N = 6,08 %

*2-(3-Hydroxy-1-metoxymetylpropyl)-pyrolidín IV*

17,2 g (0,075 mólu) III v 200 ml absolútneho éteru sa za miešania prikvapká do suspenzie 9,5 g (0,25 mólu)  $LiAlH_4$  v 200 ml absolútneho éteru. Po skončení pridávania sa reakčná zmes varí 5 hodín so spätným chladičom. Po ochladení sa najprv rozloží vodou a potom sa zalkalizuje pridaním 150 ml 55% KOH. Po oddelení éterovej vrstvy sa vodná fáza vyextrahuje 2 krát po 100 ml éteru, spojené extrakty sa vysušia tuhým KOH a podrobia vákuovej frakčnej destilácii. Získa sa 10,8 g, t. j. 78 % produktu s b. v.  $_9 = 153-157$  °C;  $n_D^{22} = 1,4816$ .

Pre  $C_9H_{16}O_2N$  ( $M = 173,25$ )

teoreticky	N = 8,08 %
nájdené	N = 8,26 %

*(±)-1-Hydroxymetylpyrolidín V*

10,2 g (0,059 mólu) IV sa za chladenia vodou pridá po kvapkách k 200 ml ľadovej kyseliny octovej nasýtenej plynným bromovodíkom. Reakčná zmes sa nechá cez noc stáť, potom sa 2 hodiny zahrieva na vodnom kúpeli a kyselina octová sa napokon vákuove oddestiluje. Destilačný zvyšok sa preleje roztokom 10 g NaOH v 50 ml vody a zahrieva sa 2 hodiny na vodnom kúpeli. Po ochladení sa reakčná zmes vyextrahuje chloroformom, extrakt sa vysuší bezvodou potašou a po odstránení rozpúšťadla sa

destilačný zvyšok vákuove frakciuje, čím sa získa 7,5 g, t. j. 90 % produktu; b. v.<sub>9</sub> = = 141—144 °C;  $n_D^{20}$  = 1,4975.

Zo získaného produktu bol pripravený pikrát s b. t.<sub>pikrát</sub> = 185—188 °C, ktorý po dvojnásobnom prekryštalovaní z etanolu mal bod topenia b. t.<sub>pikrát</sub> = 190—191 °C, pričom sa z kryštalizačných lúhov získalo veľmi malé množstvo pikrátu s bodom topenia b. t.<sub>pikrát</sub> = 173—174 °C.

Pre C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ON · C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (M = 370,31)

teoreticky	C = 45,41 %	nájdené	C = 45,23 %
	H = 4,90 %		H = 4,55 %
	N = 15,16 %		N = 15,01 %
CH <sub>3</sub> O—	= 0	CH <sub>3</sub> O—	= 0

*Analýzy získaných produktov urobil inž. J. Beicht, za čo mu srdečne ďakujeme.*

### Súhrn

Opísali sme syntézu (±)-1-hydroxymetylpyrrolidínu z nitrometánu a 2-metoxymetylakrylanu etylnatého cez 2-metoxymetyl-3-nitropimelan etylnatý, 2-(2-karbetoxy-1-metoxymetyletyl)-pyrrolidón-5 a 2-(3-hydroxy-1-metoxymetylpropyl)-pyrrolidín.

### СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ (XII)

Н. ЕЖО, В. КАЛАЧ

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

#### Выводы

Описан синтез (±)-1-гидроксиметилпирролицидина из нитрометана и 2-метоксиметил-акрилата этильного через 2-метоксиметил-3-нитропимелан этильный, 2-(2-карбетокси-1-метоксиметилэтил)-пирролидон-5 и 2-(3-гидрокси-1-метоксиметилпропил)-пирролидин.

Поступило в редакцию 14. 5. 1957 г.

### SYNTHESE EINIGER ALKALOIDDERRIVATE (XII)

I. JEŽO, V. KALÁČ

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

#### Zusammenfassung

Die Autoren haben die Synthese von (±)-1-Hydroxymethylpyrrolizidin aus Nitromethan und dem Äthylester der 2-Methoxymethylacrylsäure über den 2-Methoxymethyl-3-nitropimelinsäureäthylester, 2-(2-Carbäthoxy-1-methoxymethyläthyl)-pyrrolidon-5 und 2-(3-Hydroxy-1-methoxymethylpropyl)-pyrrolidon beschrieben.

In die Redaktion eingelangt den 14. 5. 1957.

## LITERATÚRA

1. Adams R., Gianturco M., *Angew. Chem.* 69, 5 (1957). — 2. Adams R., Hamlin K. E., Jr., *J. am. chem. Soc.* 64, 2597 (1942). — 3. Leonard N. J., Felley D. L., *J. am. chem. Soc.* 72, 2537 (1950). — 4. Menšikov G. P., *Izv. Akad. Nauk SSSR* 1937, 1035. — 5. Prelog V., Zalán E., *Helv. chim. Acta* 27, 531 (1944). — 6. Leonard N. J., Felley D. L., *J. am. chem. Soc.* 71, 1758 (1949). — 7. Seiverth R., Oreščin-Majhofer B., *Arkiv Kem.* 24, 53 (1952). — 8. Owen L. N., Sültanbawa M. U. S., *J. chem. Soc.* 1949, 3098. — 9. Whitmore F. C., Whitmore M. G., *Org. Syntheses*, Coll. Vol. I, 401 (1946).

Došlo do redakcie 14. 5. 1957