

CCA - 156

547.413.14:547.833.7:547.833.9

**Sintetski pokusi sa 1,3-diklor-butenom-(2)\*\*****Priprava derivata izokinolina i kinolicidina***M. Ternbah**Zavod za organsku kemiju Farmaceutskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

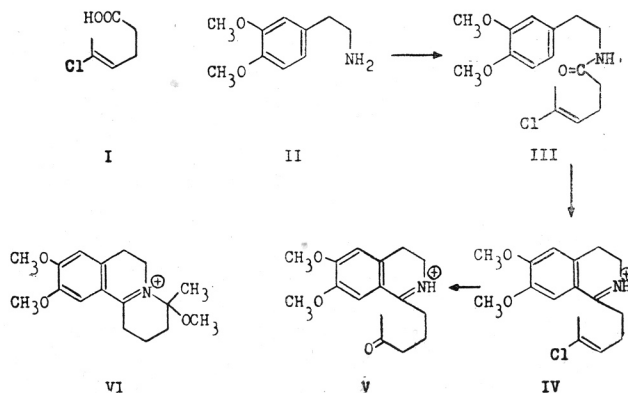
Primljeno 18. rujna 1959.

Iz 1,3-diklor-butena-(2) pripravljena je 5-klor-heksen-(4)-kiselina (I), koja je kondenzacijom sa homoveratrilaminom (II) prevedena u odgovarajući amid (III), koji djelovanjem fosfor oksiklorida daje izokinolinski derivat IV. Iz reakcionog produkta, nastalog djelovanjem konc. sumporne kiseline na spoj IV, izolirana su 2 različita pikrata, za koje se — na osnovu analitičkih podataka — može pretpostaviti, da su derivati 1-[pentanon-(4)-il]-dihidro-izokinolina (V) i dehidro-kinolicidina (VI).

Za vrijeme sintetskih radova na području aromatskih *Eritrina* alkaloida, koji su doveli do totalne sinteze 15,16-dimetoksi-eritranona-(3) i 15,16-dimetoksi-eritranola-(3)<sup>1</sup>, pokazala se potreba pripravljanja nekih model-supstanca.

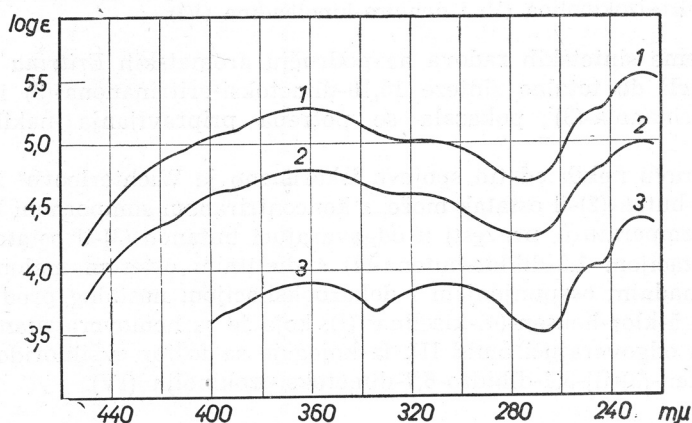
Za pripravu nekih od tih spojeva iskorišteno je Wichterleovo<sup>2</sup> zapažanje, da se 3-klor-buten-(2)-il ostatak može, s koncentriranom sumpornom kiselinom, kod sobne temperature, prevesti u odgovarajući butanon-(3)-il ostatak.

Kondenzacijom 1,3-diklor-butena-(2) s dietilnim esterom malonske kiseline, te naknadnim osapunjenjem i dekarboksilacijom nastalog produkta, pripravljena je 5-klor-heksen-(4)-kiselina<sup>3</sup> (I), koja je sa homoveratrilaminom (II) prevedena u odgovarajući amid III, iz kojeg je sa fosfor oksikloridom nastao 1-[4-klorpenten-(3)-il]-3,4-dihidro-6,7-dimetoksi-izokinolin (IV).

\*\* Izvadak iz Diss. *ETH*, Zürich 1955.

Na slobodnu bazu, koja je pripravljena filtracijom pikrata iona IV preko stupca aluminijskoga oksida, djelovano je — pri sobnoj temperaturi — koncentriranom kiselinom. Iz nastalog reakcionog produkta izoliran je žuto obojeni pikrat s t. t. 123,5—125,5°, sastava  $C_{22}H_{24}O_{10}N_4$ . Apsorpcijski spektar toga pikrata u ultravioletu (Sl. 1, kriv. 1) i apsorpcijska krivulja (Sl. 1, kriv. 3), koja se dobije, ako se od apsorpcije odgovarajućeg pikrata oduzme apsorpcija pikrat iona (natrijev pikrat), bitno se razlikuje od spektra hidriranih *Eritrina* alkaloida i analognih sintetskih spojeva, koje u ultravioletu karakterizira dimetoksifenil kromofor s apsorpcijskim maksimumom kod 284 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  3,65); on pokazuje, da je vjerojatno riječ o spoju konstitucije (V), t. j. o 1 - [pentanon - (4') - il] - 3,4 - dihidro-6,7-dimetoksi-izokinolinium pikratu. Infra-crveni spektar dobivenog pikrata pokazuje apsorpciju kod 1715 cm $^{-1}$ , što upućuje na nazočnost karbonilne grupe.

Nakon višekratne prekrizalizacije iz metanola dobiven je — osim pikrata s t. t. 123,5—125,5° — još jedan narančasto obojeni, u metanolu lakše topljivi pikrat s t. t. 138—145,5°.



Slika 1.

Krivulja 1: Pikrat supstancije V u etanolu.

Krivulja 2: Pikrat supstancije VI u etanolu.

Krivulja 3: Apsorpcija krivulje 1 minus apsorpcija pikrat iona (natrijev pikrat).

Kurve 1: Pikrat der Verbindung V in Feinsprit.

Kurve 2: Pikrat der Verbindung VI in Feinsprit.

Kurve 3: Absorption der Kurve 1 minus Absorption des Pikrat-Ions (Natriumpikrat)

Ultravioletni spektar ovoga spoja (Sl. 1, kriv. 2) pokazao se istovjetnim sa spektrom pikrata s t. t. 123,5—125,5° (Sl. 1, kriv. 1). Analiza, a naročito određivanje metoksi grupa, pokazala je međutim, da je u ovom slučaju riječ o spoju s jednom  $CH_2$ -grupom više. Budući da infra-crveni spektar nije pokazao nazočnost karbonilne grupe, riječ je vjerojatno o pikratu 9,10-dimetoksi-11b-benzofal-4-metil-4-metoksi-5,11b-dehidrokinolidinija<sup>4</sup> (VI), koji je nastao kondenzacijom karbonila s bazičnim dušikom, pri čemu je nastali hidroksi-amin prešao u metoksi-amin. Slične reakcije poznate su iz kemije alkaloida<sup>5</sup>.

## EKSPERIMENTALNI DIO\*

**3-klor-buten(2)-il-dietilni ester malonske kiseline<sup>3</sup>**

119 g dietilnog estera malonske kiseline dokapava se uz miješanje otopini od 17 g natrija u 192 ml aps. alkohola. Ovoj ohlađenoj smjesi dokapava se zatim 95 g 1,3-diklor-buten-(2) (svježe destilirani, t. k. 127—129°C, 760 mm), a zatim se ona kuha, pod povratnim hladilom, 3 sata. Otapalo se otpari u vakuumu, a izolirani neutralni reakcioni produkti daju, destilacijom u vakuumu, 2 frakcije:

100 g (56% teor.) 3-klor-buten-(2)-il-dietilnog estera malonske kiseline s t. k. 156—158°C (22 mm),  $n_D^{20} = 1,4510$  i

51 g jednog bezbojnog gustog ulja t. k. 130—140°C (0,5 mm),  $n_D^{20} = 1,4750$ . Vjerojatno je riječ o bis-[3-klor-buten-(2)-il]-dietilnom esteru malonske kiseline.

**3-klor-buten-(2)-il-malonska kiselina**

90 g 3-klor-buten-(2)-il-malonata grije se 15 minuta do vrenja s otopinom od 100 g kalijeva hidroksida u 80 ml vode. Ohlađena se otopina ispere nekoliko puta eterom, zatim se zakiseli i ponovno ekstrahira nekoliko puta s eterom. Ovi eterski ekstrakti suše se nad natrijevim sulfatom, a nakon otparivanja otapala zaostaje žućkasta, gusta supstanca, koja nakon nekog vremena — kod  $-10^{\circ}$  — kristalizira.

Nakon prekrystalizacije dobije se iz benzena 43 g (59% teor.) sirovine 3-klor-buten-(2)-il-malonske kiseline (t. t. 83,5—95,5°C).

**5-klor-heksen-(4)-kiselina<sup>3</sup> (I)**

Iz 40 g 3-klor-buten-(2)-il-malonske kiseline nastaje dekarboksilacijom i destilacijom 24,7 g (78% teor.) 5-klor-heksen-(4)-kiseline (I) (t. k. 142,5—145°C, 30 mm).

**Homoveratrilamid-5-klor-heksen-(4)-kiseline (III)**

Smjesa od 13 g kiseline I i 18 g kupovnog homoveratrilamina (II) grije se 2 sata pri 165—175°C. Nastali svijetlo-smeđi uljeviti produkt otopi se u kloroformu i ispere sa 2N solnom kiselinom, 5%-tnom otopinom kalijeva bikarbonata i vodom, te se suši nad natrijevim sulfatom. Nakon otparivanja otapala zaostaje među slična tekućina, koja pri niskoj temperaturi kristalizira. Za analizu je 3 put prekrystalizirano iz smjese etilni acetat-petroleter i sušeno 72 sata pri sobnoj temperaturi i 0,02 mm. T. t. 51—54,5°C.

Anal. 3,597 mg tvari: 8,124 mg CO<sub>2</sub>, 2,260 mg H<sub>2</sub>O

3,914 mg tvari: 0,166 ml N<sub>2</sub> (23°, 725 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>NCl (311,805) rač.: C 61,63; H 7,11; N 4,49%

nađ.: C 61,64; H 7,03; N 4,66%

**1-[4'-klor-penten-(3')-il]-3,4-dihidro-6,7-dimetoksi-isokinolin (IV)**

1,025 g spoja III otopi se u 2,5 ml fosfor oksiklorida i grije 40 minuta uz umjerenno vrenje na uljnoj kupelji pri 100—110°C. Nakon otparivanja fosfor oksiklorida u vakuumu zaostaje smeđa, gusta masa, kojoj je — pošto je otopljena u kloroformu — dodano 2 N solne kiseline. Nakon uparavanja kloroformskoga dijela zaostaje 1,121 g kristala, koji nakon 3 prekrystalizacije iz smjese alkohol-petroleter pokazuju t. t. 169,5—173,5°C; oni predstavljaju hidroklorid supstance IV.

Anal.: 3,738 mg tvari: 7,930 mg CO<sub>2</sub>, 2,183 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>NCl.HCl (330,248) rač.: C 58,15; H 6,41%

nađ.: C 57,89; H 6,46%

\* Sva su tališta korigirana. Analize su izrađene u mikro-analitičkom odjelu Laboratorija za organsku kemiju ETH u Zürichu (gosp. W. Manser). Ultravioletni spektri izmjereni su u etanolu na spektrofotometru Beckman-DU, a spektri u infracrvenom području na Perkin-Elmer Double-beam spektrografu u nujolu.

Pikrat. Prekristaliziran je za analizu 2 puta iz alkohola i sušen cijelu noć u visokom vakuumu i kod 120°C. T. t. 223—228°C (uz rasp.).

Anal.: 3,660 mg tvari: 6,787 mg CO<sub>2</sub>, 1,517 mg H<sub>2</sub>O  
 1,824 mg tvari: 0,175 ml N<sub>2</sub> (23°, 730 mm)  
 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>Cl (522,887) rač.: C 50,53; H 4,43; N 10,72%  
 nađ.: C 50,61; H 4,54; N 10,63%

*Djelovanje konc. sumporne kiseline na 1-[4'-klor-penten-(3')-il]-3,4-dihidro-6,7-dimetoksi-izokinolin (IV)*

1 g pikrata supstance IV filtrirano je kroz 60 g aluminijske oksida (akt. II—III). Eluatu (447 mg) je, uz hlađenje, dodano 5 ml konc. sumporne kiseline; taj se produkt mućka 20 sati, pri sobnoj temperaturi, a zatim se naliže na led. Pošto se eliminiraju neutralni dijelovi, vodeni sumporno-kiselj dio se zaluži amonijakom, a zatim se ekstrahira kloroformom. Nakon ispiranja, sušenja i otparivanja otapala zaostaje 428 mg uljevita produkta. 406 mg tog ulja daje s 380 mg pikrinske kiseline 440 mg (61% teor.) jednog pikrata s t. t. 133—141,5°C, iz kojeg su prekristalizacijom metanolom izdvojena 2 različita spoja:

a) Jedan je pikrat, koji kristalizira u žutim zrnima, u metanolu teško topiv; nakon 5 prekristalizacija iz metanola talio se pri 123,5—125,5°C. Za analizu je sušen 12 sati u visokom vakuumu.

Anal.: 3,652 mg tvari: 7,034 mg CO<sub>2</sub>, 1,528 mg H<sub>2</sub>O  
 3,409 mg tvari: 0,334 ml N<sub>2</sub> (25°, 729 mm)  
 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub> (504,44) rač.: C 52,38; H 4,76; N 11,11%  
 nađ.: C 52,56; H 4,68; N 10,77%

Apsorpcioni spektar u ultravioletu: Sl. 1, kriv. 1. Apsorpcioni spektar odgovarajuće baze, t. j. apsorpcija pikrata minus apsorpcija pikrat iona (natrijev pikrat): Sl. 1, kriv. 3.

Apsorpcioni spektar u infračrvenom području pokazuje vrpce kod 1715 cm<sup>-1</sup>. Ovi rezultati pokazuju, da je riječ o spoju konst. V.

b) Drugi je narančasto-crveni pikrat, topiv u metanolu; on se tali nakon 4 prekristalizacije iz metanola, pri 138—145,5°C. Za analizu je sušen kroz 12 sati u visokom vakuumu, pri 55—60°C.

Anal.: 3,200 mg tvari: 6,187 mg CO<sub>2</sub>, 1,591 mg H<sub>2</sub>O  
 1,311 mg tvari: 0,128 ml N<sub>2</sub> (25°, 275 mm)  
 3,056 mg tvari troši: 4,808 ml 0,02-N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 3,056 mg tvari troši: 0,190 ml 0,02-N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub> (516,45) rač.: C 53,28; H 5,05; N 10,81; OCH<sub>3</sub> 17,93%  
 nađ.: C 52,76; H 5,56; N 10,67; OCH<sub>3</sub> 16,28%  
 N-CH<sub>3</sub> nema

Apsorpcioni spektar u ultravioletu: Sl. 1, kriv. 2. Apsorpcioni spektar u infračrvenom području ne pokazuje vrpce karakterističnu za karbonilnu grupu. Vjerojatno je riječ o spoju konstitucije VI.

LITERATURA

- V. Prelog, *Angew. Chem.* **69** (1957) 33.  
 V. Prelog, A. Langemann, O. Rodig & M. Ternbah, *Helv. Chim. Acta* **42** (1959) 1301.
- O. Wichterle, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **12** (1947) 93.  
 O. Wichterle & M. Hudlicky, *ibid.* **12** (1947) 101, 129.  
 M. Hudlicky, *ibid.* **13** (1948) 206.  
 O. Wichterle, J. Prochazka & J. Hofman, *ibid.* **13** (1949) 300.  
 V. Prelog, P. Barman & M. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **32** (1949) 1284.
- O. Wichterle, *loc. cit.*
- A. M. Patterson & L. T. Capell, *The Ring-Index*, New York 1940., str. 264.

5. R. H. F. Manske & H. L. Holmes, *The Alkaloids*, Vol. I, New York 1950, str. 414, ili  
V. Prelog & S. Szpilfogel, *Helv. Chim. Acta* **28** (1945) 1672.

### ZUSAMMENFASSUNG

#### Synthetische Versuche mit 1,3-Dichlor-buten-(2) Herstellung von Derivaten des Isochinolins und Quinolizidins

*M. Ternbah*

Durch Kondensation von 5-Chlor-hexen-(4)-säure (I) und Homoveratrylamin liess sich das entsprechende Amid (III) gewinnen, welches durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid das 1-[4'-Chlor-penten-(3')-yl]-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolin (IV) lieferte. Die Verbindung gab bei der Verseifung mit konz. Schwefelsäure ein Reaktionsprodukt, aus welchem zwei verschiedene Pikrate isoliert wurden, für welche man annehmen kann, dass es sich um Verbindungen der Konstitution (V) bzw. (VI) handelt.

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE  
PHARMAZEUTISCHE FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT ZAGREB,  
ZAGREB, KROATIEN, JUGOSLAWIEN

Eingegangen am 18. September 1959.