

Drotaverīna piemaisījuma standartvielas praktiska sintēze

Maris Turks¹, Viktors Kumpins²,
Daina Zicane^{3, 1-3} Riga Technical University

Kopsavilkums. Drotaverīna hidrogēnhlorīds ir izplatīts papaverīna tipa antispazmatisks līdzeklis, pazīstams arī ar nosaukumu NO-SPA. Farmaceitiski aktīvās vielas drotaverīna reģistrācijas dokumentācija apskata virkni savienojumu, kas var būt radušies gan preparāta sintēzes gaitā, gan degradēšanās dēļ. Viens no tiem ir 6,7-dietoksi-1-(4-etoksi-3-hidroksi-benzil)-3,4-dihidro-izohinolīna hlorīds, kas ir drotaverīna tautomērs ar brīvu 3-hidroksigrupu benzilaizvietotājā. Mēs šeit pirmo reizi aprakstām praktisku šī piemaisījuma pilnu sintēzi, kas ļauj iegūt minēto piemaisījuma standartvielu vairāku gramu apmērā. Ieteiktās vienpadsmit pakāpju sintēzes atslēgstadija ir Bišlera-Napirālska dihidroizohinolīna cikla saslēgšana, savukārt atvērtas ķēdes amīda kā lineārā prekursora sintēzē nepieciešamā (3-benziloksi-4-etoksi-fenil)etiķskābe iegūta 6 stadijās no komerciāli pieejamā 3,4-dihidroksibenzaldehīda.

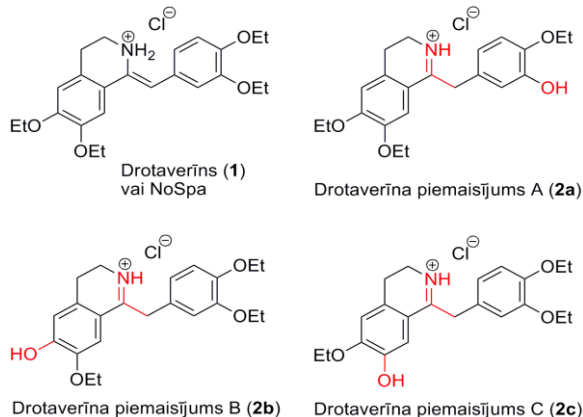
Atslēgas vārdi: drotaverīns, farmaceitiski aktīvo vielu piemaisījumi, Bišlera-Napirālska ciklizēšana.

I. IEVADS

Drotaverīna hidrogēnhlorīds jeb No-Spa (**1**) ir ārstniecisks preparāts ar spazmolītisku iedarbību. Drotaverīna darbības mehānisms saistīts ar tā spēju inhibēt fermentu fosfodiesterāzi IV un palielināt cAMF daudzumu, kas savukārt veicina kalcija jonu saistīšanu muskuļu šūnās.

Drotaverīna reģistrācijas dokumentācija reglamentē tā farmaceitiski aktīvos piemaisījumus (**2a-c**), kuri varētu rasties sintēzes norises gaitā vai iegūto produktu degradācijas rezultātā (1. attēls).

Šajā darbā pirmo reizi aprakstīta drotaverīna piemaisījuma A (**2a**) iegūšana, kas realizēta no komercpreparāta 3,4-dihidroksibenzaldehīda 11 stadiju sintēzē.

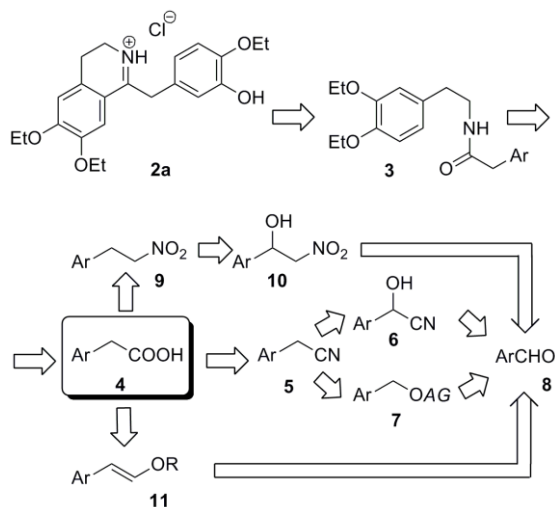


1. att. Drotaverīns (**1**) un tā reģistrācijas failā fiksētie piemaisījumi (**2a-c**).

II. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Tāpat kā drotaverīna sintēzē [1], arī piemaisījuma **2a** iegūšanai identificējam Bišlera-Napirālska ciklizēšanu kā atslēgstadiju mūsu retrosintētiskajā analīzē (2. attēls). Tas noved pie lineārā prekursora **3**, ko, acīmredzami, var veidot no komerciāli pieejamā 2-(3,4-dietoksifenil)etilamīna un attiecīgās karbonskābes, kas vispārīgā veidā attēlota ar formulu **4**. Tālāk, ņemot vērā faktu, ka visvieglāk pieejams ir aizvietots benzaldehīds **8**, ir iespējami vairāki risinājumi: karbonskābi **4** var ģenerēt gan no nitrila **5** [2], gan no 2-aril-nitroetāna **9**, gan no vinilētera **11**. Pēdējais, piemēram, ir iegūstams Vitiga [Wittig] reakcijā no aldehīda **8**, savukārt nitroatvasinājums **9** ir pieejams no Henrija [Henry] reakcijas produkta **10**. Atgriežoties pie nitrila **5**, tas ir sasniedzams gan no ciānhidrīna **6**, gan no aizejošo grupu (AG) saturoša benzilspirta atvasinājuma **7**.

Pieeja **8**→**11** netika izmēģināta, bet ciānhidrīna sintēze (**8**→**6**) un Henrija reakcija (**8**→**10**) nedeva vēlamos rezultātus. Ciānhidrīna veidošanās reakcijā ar dažādiem katalizatoriem varējām iegūt tikai līdz 30% konversiju, savukārt, nitrometāna pievienošanu aldehīdam nevarējām apstādināt nitrospirta **10** stadijā, jo stabilizētā benzilkaļona dēļ notika arī otra nitrometāna ekvivalenta pievienošanās, dodot 2-aril-1,3-dinitropropānu. Tādējādi izstrādājām un optimizējām karbonskābes **4** sintēzes shēmu **8**→**7**→**5**→**4**.



2. att. Drotaverīna piemaisījuma standartvielas **2a** retrosintētiskā analīze.

Sintēzi uzsākām ar komerciāli pieejamā 3,4-dihidroksibenzaldehīda (**8a**) selektīvu aizsargāšanu divās stadijās (3. attēls). Literatūrā [3] aprakstītā 4-OH funkcijas etilēšana deva monofenolu **12** ar 76% iznākumu. Pēc benzilēšanas ieguvām ortogonāli aizsargātu aldehīdu **13** (80%), kas ir sagatavots nākamajām stadijām. To reducējot ar NaBH₄ metanola šķīdumā, izdalījām benzilspirtu **14** (79%), kura apstrāde ar metānsulfonilhlorīdu deva attiecīgo benzilhlorīdu **16** ar 86% iznākumu. Šāda ķīmiskā pārvērtība ir tikai daļēji pārsteidzoša, jo *in situ* veidojies mezilāts **15** ir samērā labils un viegli iesaistās S_N1 reakcijās ar nukleofiliem. Tas skaidrojams ar aromātiskā sistēmā esošiem elektrononoriem aizvietotājiem, kas stabilizē benzilkatjonu. Šajā gadījumā reakcijas vidē veidojas trietilamonija hlorīds (ROH + NEt₃ + MsCl → ROMs + Et₃NH⁺ Cl⁻), kas kā nukleofils nomaina mezilgrupu pret hlora atomu.

Benzilhlorīdi ir pietiekami aktīvi tālākās nukleofilās aizvietošanas reakcijās, un mēs to izmantojām benzilnitrila **17** sintēzi ar 73% iznākumu. Pēc nitrila pilnīgas hidrolīzes, kas norisinājās kālija hidroksīda etanola šķīdumā pie +80 °C 4 stundas, un sekojošas paskābināšanas izdalījām plānoto karbonskābi **18** ar 88% iznākumu.

Šeit aprakstītā sekvence parāda benzilgrupas kā fenola aizsarggrupas pielietojuma pamatojumu. Pirmkārt, nav iespējama selektīva pirmējā spirta mezilēšana fenola klātienē, otrkārt, ne silil-, ne estertipa aizsarggrupas nav piemērotas samērā smagajiem nitrila **17** hidrolīzes apstākļiem.

3. att. Drotaverīna piemaisījuma standartvielas **2** sintēzes shēma.

Arī nākamajā stadijā – amidēšanas reakcijā ar ariletilamīnu **19** brīvā fenola HO-grupa nav vēlama tās skābuma dēļ. Tādējādi atvērtas virknes amīdu **20** ieguvām, amidējot skābi **18** ar amīnu **19** EDC klātienē. Konkrētais karbodiimīds ieteicams, jo to var viegli atmazgāt no reakcijas maisījuma organiskā slāņā ar atšķaidītām skābēm [4].

Tālākais sintētiskais plāns un imīna dubultsaites klātbūtne mērķmolekulā **2a** pieprasīja aizsarggrupas stratēģijas maiņu. Benzilgrupas hydrogenolīze uz Pd/C katalizatora atmosfēras spiedienā deva brīvu fenolu **21** ar 95% iznākumu. Bišlera-Napiraļska ciklizēšana [5, 6] tika mēģināta ar šādu produktu, kas vienā stadijā dotu mērķsavienojumu **2a**. Lai arī ir sastopami nedaudzī literatūras precedenti līdzīga tipa pārvērtībām [7], mūsu gadījumā brīvās fenola HO-grupas fosforilēšana reakcijas maisījumā ar POCl₃ nelabvēlīgi ietekmēja reakcijas iznākumu. Savukārt benzoilestera izveide un tā tālākā apstrāde ar POCl₃ toluolā +90 °C temperatūrā atļāva izdalīt ciklizēto produktu **23** ar 93% iznākumu. Pēc debenzoilēšanas ar HCl ieguvām mērķa savienojumu **2a** (90%).

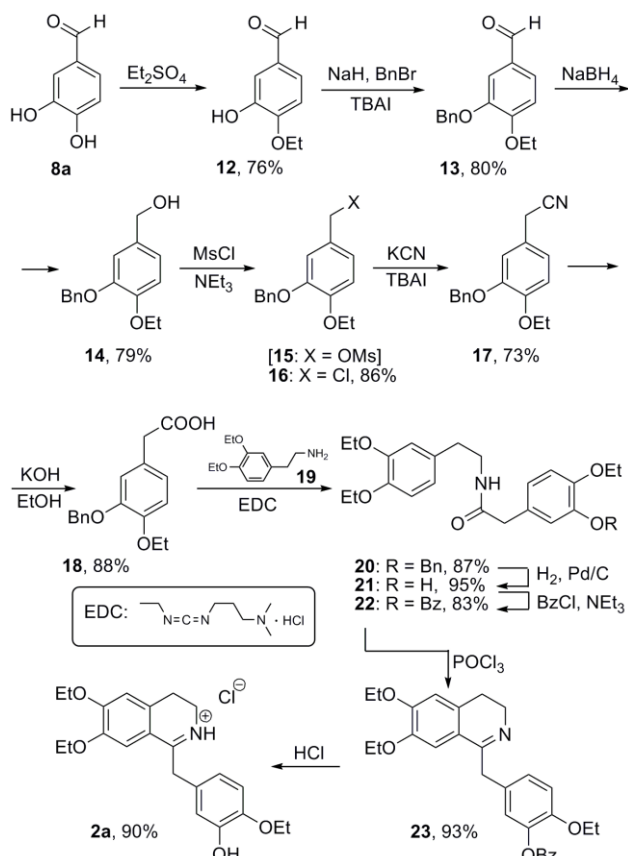
Drotaverīna piemaisījuma standartviela 6,7-dietoksi-1-(4-etoksi-3-hidroksi-benzil)-3,4-dihidro-izohinolīnija hlorīds (**2a**) iegūts 10 pakāpju sintēzē no literatūrā aprakstītā 4-etoksi-3-hidroksi-benzaldehīda (**12**) jeb 11 stadiju sintēzē no komerciāli pieejamā 3,4-dihidroksi-benzaldehīda (**8a**) ar kopējo iznākumu 15%.

III. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Komerčiāli pieejamie reaģenti un šķīdinātāji lietoti bez papildus attīrīšanas. Sintēzēm nepieciešamie bezūdens šķīdinātāji iegūti sekojoši destilējot: tetrahidrofurāns un toluols no metāliskā nātrija, metanols no metāliskā magnija, dihlormetāns un dimetilsulfoksīds no kalcija hidrīda. Reakciju progress un vielu tīrība monitorēta ar: 1) plānslāņa hromatogrāfiju, lietojot *Merck* plāksnītes *Kieselgel 60 F₂₅₄*; 2) gāzu hromatogrāfu ar maselektīvo detektoru ET režīmā pie 70 eV, 5% fenilmetilsiloksāna kapilārā kolonna (30m x 250 μm x 0,25 μm), nesējgāze – hēlijs (1 ml/min.), temperatūras režīms: 70 °C 3 min., paaugstina par 40 °C/min. līdz 310 °C, iztur 15 min., injekcijas tilpums 5 μl (c = 2 mg/ml; CHCl₃). Kolonnu hromatogrāfijai / hromatogrāfiskai filtrēšanai lietots *Rocc* silikagels ar daļiņu izmēru 40-60 μm. KMR spektri uzņemti uz *Bruker Ultra Shield™ 300* spektrometra, ¹H-KMR spektri uzņemti pie 300 MHz, ¹³C-KMR pie 75 MHz. Ķīmiskās nobīdes pierakstītas δ skalā un konstantes J mērītas hercos. Nedeiterētā šķīdinātāja atlikuma signāls izmantots kā ¹H-KMR iekšējais standarts (CHCl₃: δ (H) 7.26, DMSO-d₆: δ (H) 2.50, D₂O: δ (H): 4.79 ppm). ¹³C-KMR spektri kalibrēti sekojoši: CHCl₃: δ (C) 77.16, DMSO-d₆: δ (C) 39.52 [8].

6,7-Dietoksi-1-(4-etoksi-3-hidroksi-benzil)-3,4-dihidro-izohinolīnija hlorīds (**2a**)

Spiedienizturīgā ampulā *O*-benzoilaizsargāto drotaverīna piemaisījuma **23** (2,85 g, 6,0 mmol) šķīdumam metanolā (50 ml) pievieno koncentrētu (36%) HCl ūdens šķīdumu (30 ml).



Ampulu noslēdz un karsē + 80 °C temperatūrā 3 stundas un tad iztur 14 stundas telpas temperatūrā. Reakcijas maisījumu mazgā ar toluolu (50 ml) un diizopropilētera/heksāna (1:5) maisījumu (30 ml). No iegūtās organiskās fāzes pazeminātā spiedienā attvaicē metanola pārākumu līdz novēro produkta kristalizēšanos. Iegūto ūdens šķīdumu atdzesē līdz istabas temperatūrai un filtrē. Produktu uz filtra mazgā ar acetonu. Iegūst analītiski tīru produktu **2a** (2,2 g, 90%).

¹H KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm: 14.52 (pl.s., 1H, H-N(2)), 7.22 (s, 1H, H-C(5)), 6.97 (pl.s., 1H, H-C(2'')), 6.84 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-C(6'')), 6.71 (s, 1H, H-C(8)), 6.72 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-C(5'')), 4.44 (s, 2H, H-C(1')), 4.14 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-Ar), 3.99 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-Ar), 3.98 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-Ar), 3.91 (m, 2H, H-C(4)), 3.91-3.67 (pl.s., 1H, HO-C(3'')), 2.97 (t, 2H, ³J = 7.5 Hz, H-C(3)), 1.45 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-Ar), 1.37 (t, 6H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-Ar). ¹³C KMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm: 174.3, 156.1, 147.8, 146.6, 145.8, 133.8, 126.2, 120.5, 116.9, 115.3, 114.0, 112.7, 111.7, 65.1, 65.0, 64.5, 40.9, 38.1, 25.4, 14.9, 14.4 (2xC). GH-MS: t_R = 10.62 min.; aprēķināts (brīva bāze: C₂₂H₂₇NO₄) m/z 369.2; atrasts 369.2. Elementanalīze: aprēķināts C₂₂H₂₇NO₄·HCl (405,92) C 65,10; H 6,95; N 3,45; atrasts C 64,87; H 7,03; N 3,58.

4-Etoksi-3-hidroksi-benzaldehīds (12)

Aldehīda **8a** (25 g, 0,18 mol) un K₂CO₃ (19 g, 0,14 mol) suspensijai karstā (+ 80 °C) DMF (100 ml) lēnām pievieno dietilsulfātu (28 g, 0,18 mol). Iegūto reakcijas maisījumu iztur pie + 80 °C 1,5 stundu un atstāj pa nakti istabas temperatūrā. Tad to izlej uz ledus (600 g), izkritušās nogulsnes filtrē, uz filtra tās skalo ar heksānu (3 x 15 ml) un žāvē + 50 °C 3 stundas. Iegūst analītiski tīru **12** (23 g, 76%).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 9.84 (s, 1H, CHO), 7.44 (d, 1H, ³J = 1.7 Hz, H-C(2)), 7.42 (dd, 1H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, H-C(6)), 6.95 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-C(5)), 5.90 (pl.s., 1H, OH), 4.22 (q, 2H, ³J = 7.2 Hz, CH₃CH₂-O-C(4)), 1.50 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, CH₃CH₂-O-C(4)). GH-MS: t_R = 6.84 min.; aprēķināts (C₉H₁₀O₃) m/z 166.1; atrasts 166.1.

3-Benziloksi-4-etoksi-benzaldehīds (13)

Aldehīda **12** (22 g, 0.13 mol) šķīdumam abs. THF (600 ml) pie 0 °C lēni pa porcijām pievieno NaH (60% suspensija eļļā; 6,4 g, 0.16 mol). Iegūto reakcijas masu maisa pie 0 °C 20 min. un tad tai lēnām pievieno benzilbromīdu (25g, 0,15 mol) tā, lai iekšējā temperatūra nepārsniegtu + 10...+15 °C. Kā pēdējo reakcijas maisījumam pievieno tetrabutilamonija jodīdu (4,8 g, 13 mmol) un reakcijas masai atļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Reakciju maisa pa nakti istabas temperatūrā un nākamajā dienā iztur papildus 4 stundas pie + 35 °C. Tad to uzmanīgi istabas temperatūrā neitralizē ar 1M NaH₂PO₄ ūdens šķīdumu (~ 200 ml) līdz pH 3. Nodala slāņus un THF slāni ietvaicē pazeminātā spiedienā līdz ~100 ml atlikumam. Tad tam pielej toluolu (300 ml) un atdala noslāņojušos ūdens fāzi. Organisko fāzi žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Iegūtajam atlikumam pievieno heksānu (50 ml) līdz tas sakristalizējas. Iegūto suspensiju filtrē un uz

filtra mazgā ar heksānu (2 x 50 ml). Iegūst analītiski tīru **13** (27 g, 80%).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 9.81 (s, 1H, CHO), 7.47-7.43 (m, 4H, H-C(Ar)), 7.41-7.29 (m, 3H, H-C(Ar)), 6.98 (d, 1H, ³J = 8.7 Hz, H-C(5)), 5.19 (s, 2H, CH₂O-C(3)), 4.19 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-C(4)), 1.51 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-C(4)). GH-MS: t_R = 8.53 min.; aprēķināts (C₁₆H₁₆O₃) m/z 256.1; atrasts 256.1.

(3-Benziloksi-4-etoksi-fenil)-metanols (14)

Aldehīda **13** (24 g, 94 mmol) šķīdumam metanolā (300 ml) lēnām pa porcijām pievieno NaBH₄ (5 g, 0,13 mol) 0...+5 °C temperatūrā. Iegūto reakcijas masu maisa istabas temperatūrā 2 stundas un tad to uzmanīgi neitralizē ar 2M NaH₂PO₄ ūdens šķīdumu līdz pH 6. No iegūtās suspensijas pazeminātā spiedienā attvaicē metanolu un atlikumu ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Organisko fāzi žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā līdz 150 ml tilpumam. Tad tai pielej heksānu (100 ml) un izgulsnējušos produktu filtrē. Iegūst analītiski tīru **14** (19 g, 79%).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.47-7.44 (m, 2H, H-C(Ar)), 7.40-7.28 (m, 3H, H-C(Ar)), 6.96 (pl.s., 1H, H-C(Ar)), 6.89 (pl. s., 2H, H-C(Ar)), 5.15 (s, 2H, CH₂O-C(3)), 4.57 (s, 2H, HOCH₂-C(1)), 4.11 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-C(4)), 1.45 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-C(4)). ¹³C KMR (75 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 148.9, 148.9, 137.5, 133.8, 128.6, 127.9, 127.4, 120.4, 114.2, 113.9, 71.3, 65.4, 64.9, 15.0.

3-Benziloksi-4-etoksi-benzilhlorīds (16)

Benzilspirta **14** (5,3 g, 21 mmol), trietilamīna (3,1 g, 31 mmol) un 4-*N,N*-dimetilaminopiridīna (0,13 g, 1 mmol) šķīdumam CH₂Cl₂ (70 ml) lēni pievieno mezilhlorīdu (2,58 g, 23 mmol) pie -10°C...-15 °C. Pēc mezilhlorīda pievienošanas reakcijas masai ļauj sasniegt telpas temperatūru un to maisa 1,5 stundu. Tad reakcijas masu atdzesē līdz 0 °C un tai pielej 1 M KH₂PO₄ ūdens šķīdumu (50 ml), izveidojušos slāņus nodala un organisko slāni mazgā ar piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu (2 x 30 ml). Organisko fāzi žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Šādi iegūst hlrorīdu **16** kā eļļu, kas stāvot pamazām kristalizējas. Iegūst analītiski tīru **16** (4,9 g, 86%).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.47-7.44 (m, 2H, H-C(Ar)), 7.41-7.28 (m, 3H, H-C(Ar)), 7.00-6.92 (m, 2H, H-C(Ar)), 6.85 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-C(Ar)), 5.15 (s, 2H, CH₂O-C(3)), 4.52 (s, 2H, ClCH₂-C(1)), 4.11 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-C(4)), 1.45 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂-O-C(4)). GH-MS: t_R = 7.26 min.; aprēķināts (C₁₆H₁₇ClO₂) m/z 276.1 / 278.1; atrasts 276.1 / 278.1.

(3-Benziloksi-4-etoksi-fenil)-acetoniitrils (17)

Benzilhlrorīda **16** (4,8 g, 17 mmol) un tetrabutilamonija jodīda (0,6 g, 1,7 mmol) šķīdumam abs. DMSO (30 ml) pievieno KCN (2,47 g, 38 mmol) un iegūto suspensiju maisa istabas temperatūrā pa nakti. Reakcijas masai pievieno ūdeni (70 ml) un toluolu (70 ml), izveidojušos slāņus atdala. Organisko fāzi mazgā ar ūdeni (5 x 50 ml), savukārt iepriekš atdalīto ūdens fāzi atekstrahē ar toluolu (3 x 30 ml). Toluola slāņus pavieno un mazgā ar 1 M KH₂PO₄ ūdens šķīdumu (30

ml). Organisko fāzi žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Šādi iegūst tehnisko produktu **17** (4,1 g), kuru attīra ar silikagela kolonnas hromatogrāfiju (toluols/heksāns 1:1 → toluols). Iegūst analītiski tīru **17** (3,4 g, 73%); *R_f* = 0,22 (heksāns/acetons = 5:1).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.47-7.29 (m, 5H, H-C(Ar)), 6.90-6.83 (m, 3H, H-C(Ar)), 5.15 (s, 2H, CH₂O-C(3)), 4.10 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(4)), 3.64 (s, 2H, NCCH₂-C(1)), 1.46 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(4)). ¹³C KMR (75 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 149.0, 148.9, 136.9, 128.5, 127.9, 127.3, 122.1, 121.1, 118.2, 114.6, 113.9, 71.3, 64.7, 23.1, 14.9. GH-MS: *t_R* = 8.77 min.; aprēķināts (C₁₇H₁₇NO₂) m/z 267.1; atrasts 267.1.

(3-Benziloksi-4-etoksi-fenil)-etiķskābe (**18**)

Nitrila **17** (3,5 g, 13 mmol) un KOH (3,5 g, 63 mmol) šķīdumu etanola (50 ml) / ūdens (10 ml) maisījumā vāra ar ateci 4 stundas. Reakcijas masu atdzesē līdz telpas temperatūrai, pievieno ūdeni (30 ml) un nepolārās komponentes atmazgā ar toluolu (30 ml). Reakcijas sārmaino šķīdumu neitralizē ar 2 M KH₂PO₄ ūdens šķīdumu (100 ml) un papildus paskābina ar dažiem pilieniem konc. H₃PO₄ līdz pH 2, tad to ekstrahē ar CH₂Cl₂ (4 x 40 ml). Organisko fāzi žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Iegūst analītiski tīru skābi **18** (3,3 g, 88%).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.46-7.44 (m, 2H, H-C(Ar)), 7.38-7.28 (m, 3H, H-C(Ar)), 6.87-6.80 (m, 2H, H-C(Ar)), 5.13 (s, 2H, CH₂O-C(3)), 4.09 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(4)), 3.54 (s, 2H, HOOCCH₂-C(1)), 1.44 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(4)). ¹³C KMR (75 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 177.9, 148.7 (2C), 137.3, 128.6, 127.9, 127.5, 125.9, 122.5, 116.3, 113.9, 71.4, 64.8, 40.6, 15.0.

2-(3-Benziloksi-4-etoksi-fenil)-N-[2-(3,4-dietoksi-fenil)-etil]-acetamīds (**20**)

Amīna **19** (3,2 g, 15 mmol), 4-*N,N*-dimetilaminopiridīna (3,76 g, 31 mmol) un EDC (3,0 g, 15 mmol) šķīdumam abs. CH₂Cl₂ (100 ml) pie 0 °C pievieno skābes **18** (4,0 g, 14 mmol) šķīdumu abs. CH₂Cl₂ (30 ml). Iegūto reakcijas masu maisa pie 0 °C 1 stundu, atļauj tai sasniegt telpas temperatūru un maisa 15 stundas. Iegūto reakcijas maisījumu skalo ar 1 M KH₂PO₄ ūdens šķīdumu (2 x 100 ml) un ūdeni (2 x 30 ml). Organisko fāzi žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Iegūst analītiski tīru amīdu **20** (5,8 g, 87%).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 7.44-7.27 (m, 5H, H-C(Ar)), 6.83 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-C(Ar)), 6.72-6.66 (m, 3H, H-C(Ar)), 6.61 (d, 1H, ⁴J = 1.9 Hz, H-C(Ar)), 6.47 (dd, 1H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, H-C(Ar)), 5.34 (pl.t, 1H, ³J = 5.6 Hz, NH), 5.09 (s, 2H, PhCH₂O-C(3')), 4.10 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 4.05 (q, 4H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 3.42 (s, 2H, CO-CH₂-Ar), 3.37 (dd, 2H, ³J = 5.6 Hz, ³J = 6.8 Hz, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.59 (t, 2H, ³J = 6.8 Hz, N-CH₂-CH₂-Ar), 1.46 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 1.42 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 1.40 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)). GH-MS: *t_R* = 15.13 min.; aprēķināts (C₂₉H₃₅NO₅) m/z 477.3; atrasts 477.3.

N-[2-(3,4-Dietoksi-fenil)-etil]-2-(4-etoksi-3-hidroksi-fenil)-acetamīds (**21**)

Lineārā amīda **20** (5,8 g, 12 mmol) šķīdumam metanolā (150 ml) pievieno palādiiju uz ogle (2 g, 10% Pd saturs) un iegūtajā suspensijā barbotē gāzveida ūdeņradi 30 min. Tad barbotēšanu pārtrauc un reakciju maisa slēgtā traukā ūdenraža atmosfērā 24 h. Reakcijas maisījumu filtrē caur celītu un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Iegūst analītiski tīru produktu **21** (4,5 g, 95%).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 6.79-6.72 (m, 3H, H-C(Ar)), 6.61-6.58 (m, 2H, H-C(Ar)), 6.53 (dd, 1H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, H-C(Ar)), 5.51 (pl.t, 1H, ³J = 5.6 Hz, NH), 4.09 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 4.04 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 4.01 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 3.42 (s, 2H, CO-CH₂-Ar), 3.40 (q, 2H, ³J = 6.3 Hz, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.64 (t, 2H, ³J = 6.8 Hz, N-CH₂-CH₂-Ar), 1.44 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 1.42 (t, 6H, ³J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)). ¹³C KMR (75 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 171.5, 149.0, 147.5, 146.2, 145.3, 131.4, 127.7, 121.2, 121.0, 115.8, 114.1, 113.8, 112.0, 64.8, 64.6 (2C), 43.4, 40.9, 35.2, 15.0. GH-MS: *t_R* = 11.17 min.; aprēķināts (C₂₂H₂₉NO₅) m/z 387.2.3; atrasts 387.2.

5-[[2-(3,4-Dietoksi-fenil)-etilkarbamoil]-metil]-2-etoksi-fenilbenzoāts (**22**)

Fenola tipa atvasinājuma **21** (1,42 g, 3,7 mmol) un trietilamīna (0,74 g, 7,3 mmol) šķīdumam abs. toluolā (40 ml) -10...-15 °C temperatūrā pievieno benzoilhlorīdu (0,57 g, 4,1 mmol). Iegūtājam reakcijas maisījumam atļauj sasniegt telpas temperatūru un to iztur 14 stundas. Tad to skalo ar piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu (3 x 40 ml) un ūdeni (2 x 30 ml). Organisko fāzi žāvē virs bezūdens Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Šādi iegūst tehnisko produktu **22**, kuru attīra ar silikagela kolonnas hromatogrāfiju (toluols → toluols/acetons 15:1). Iegūst analītiski tīru **22** (1,5 g, 83%); *R_f* = 0,29 (toluols/acetons 5:1).

¹H KMR (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 8.20 (d, 2H, ³J = 7.9 Hz, H-C(Bz)), 7.65 (t, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-C(Bz)), 7.52 (t, 2H, ³J = 8.0 Hz, H-C(Bz)), 7.02-6.98 (m, 2H, H-C(Ar)), 6.93 (d, 1H, ³J = 9.2 Hz, H-C(Ar)), 6.74 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-C(Ar)), 6.65 (d, 1H, ⁴J = 1.9 Hz, H-C(Ar)), 6.56 (dd, 1H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, H-C(Ar)), 5.48 (pl.t, 1H, ³J = 6.8 Hz, NH), 4.06 (q, 2H, ³J = 6.9 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 4.02 (q, 2H, ³J = 6.9 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 3.99 (q, 2H, ³J = 6.9 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 3.49 (s, 2H, CO-CH₂-Ar), 3.44 (q, 2H, ³J = 6.8 Hz, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.68 (t, 2H, ³J = 6.8 Hz, N-CH₂-CH₂-Ar), 1.42 (t, 3H, ³J = 6.9 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 1.40 (t, 3H, ³J = 6.9 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)), 1.30 (t, 3H, ³J = 6.9 Hz, CH₃CH₂O-C(Ar)). GH-MS: *t_R* = 16.89 min.; aprēķināts (C₂₉H₃₃NO₆) m/z 491.2; atrasts 491.2.

5-(6,7-Dietoksi-3,4-dihidroizohinolīn-1-il-metil)-2-etoksi-fenilbenzoāts (**23**)

Lineāras ķēdes amīda **22** (3,0 g, 6,1 mmol) šķīdumam abs. toluolā (20 ml) pievieno POCl₃ (10 ml) argona atmosfērā. Iegūto reakcijas masu maisot karsē + 90 °C temperatūrā 3 stundas un izdalošos gāzveida HCl novada caur reakcijas

aparātūras sastāvā esošā atceces dzesinātāja galā piemontēto barbotieri, kurš piepildīts ar abs. toluolu. Tad reakcijas maisījumu iekonzentrē pazeminātā spiedienā līdz sausam, pievieno toluolu (30 ml) un filtrē. Uz filtra skalo ar heksānu. Šādi iegūst tehniskā dihidroizoquinolīna **23** fosfātu maisījumu (4,3 g). To šķīdina metanolā (40 ml), pievieno NaOH (2 g) šķīdumu ūdenī (100 ml) un iztur 15 min. istabas temperatūrā. Šajā laikā nogulsnes izkrīt brīva bāze **23**, kuru filtrē un uz filtra skalo ar ūdeni. Iegūst analītiski tīru produktu **23** (2,7 g, 93%).

^1H KMR (300 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 8.17 (d, 2H, $^3J = 7.7$ Hz, H-C(Ar)), 7.64 (t, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, H-C(Ar)), 7.50 (t, 2H, $^3J = 7.7$ Hz, H-C(Ar)), 7.33 (d, 1H, $^3J = 8.7$ Hz, H-C(Ar)), 7.24 (s, 1H, H-C(Ar)), 7.21 (s, 1H, H-C(Ar)), 6.94 (d, 1H, $^3J = 8.7$ Hz, H-C(Ar)), 6.72 (s, 1H, H-C(Ar)), 4.18 (q, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-Ar}$), 4.00 (q, 4H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-Ar}$), 3.95 (m, 2H, H-C(3)), 3.49 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}(1)$), 2.99 (t, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, H-C(4)), 1.49 (t, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-Ar}$), 1.41 (t, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-Ar}$), 1.26 (t, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-Ar}$). GH-MS: $t_R = 14.86$ min.; aprēķināts ($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_5$) m/z 473.2; atrasts 473.3.

PATEICĪBAS

Autori pateicas AS Grindeks par finansiālu atbalstu.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Chinoïn Gyogyszer es Vegyeszet Termekek Gyara RT.** Nouveaux produits pharmaceutiques et leurs procédés de préparation, et plus particulièrement nouveaux dérivés de tétrahydro-isoquinoline. Belgian Patent BE621917; *Chem. Abstr.* 1963, vol. 59, 8713g.
2. **Turcsan, I., Jelinek, I., Ugrics, J., Csik, I., Somfai, E., Csaszar, I.** Process for manufacture of pure isoquinoline derivatives. US Patent 4126615, 1978.

Maris Turks, Viktors Kumpins, Daina Zicane. Practical Synthesis of Drotaverine Impurity Standard

Drotaverine hydrochloride is used as antispasmodic drug arising from papaverine class of biologically active compounds. It is marketed also under the name of NO-SPA. Drug Master File of drotaverine documents a list of potential impurities that may arise during both, the chemical synthesis and partial degradation. One of those regulated compounds is 6,7-diethoxy-1-(4-ethoxy-3-hydroxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinolinium chloride. The latter is an imine tautomer of drotaverine and additionally differs from the parent structure with free 3-hydroxy group in the benzylic substituent. We report here for the first time the full synthesis of the above mentioned standard impurity. The developed synthetic route allows to obtain several grams of the required product. The synthesis consists of 11 steps with the key-process being Bischler-Napieralski cyclisation of isoquinoline cycle. In turn, the linear precursor was obtained from commercially available 2-(3,4-diethoxyphenyl)ethylamine and (3-benzyloxy-4-ethoxyphenyl)acetic acid. The latter was obtained in 6 steps from commercial 3,4-dihydroxybenzaldehyde. Synthetic sequence towards this carboxylic acid started with an orthogonal protection of both hydroxyl groups at C(3) and C(4) and was followed by reduction of aldehyde. Then the transformation of the resulting benzyl alcohol led to benzyl chloride and its nucleophilic substitution with KCN provided benzyl cyanide, hydrolysis of which gave the above mentioned carboxylic acid required for the amide coupling.

Марис Туркс, Виктор Кумпиньш, Дайна Зицане. Практический синтез стандартной примеси дротаверина

Гидрохлорид дротаверина или НО-ШПА является лекарственным средством класса биологически активных соединений папаверина и обладает антиспазматическим действием. Регистрационная документация фармацевтически активного вещества дротаверина регламентирует потенциальные соединения, которые в качестве примесей могут образоваться в ходе синтеза или при деградации полученных продуктов. Один из таких соединений представляет собой гидрохлорид 6,7-диэтокси-1-(4-этокси-3-гидрокси-бензил)-3,4-дигидро-изохинолина, который отличается от дротаверина свободной 3-ОН группой в бензольном кольце. В этой публикации мы впервые сообщаем о полном синтезе вышеизложенного соединения и представляем методику его получения в количестве нескольких граммов. Ключевой стадией 11-стадийного синтеза является замыкание дигидроизохинолинового цикла в условиях синтеза Бишлера-Напиральского. Прекурсор линейного строения получали из коммерциально доступного 2-(3,4-диэтоксифенил)этиламина и (3-бензилокси-4-этоксифенил)уксусной кислоты. Кислоту синтезировали в 6 стадиях, из которых первая заключалась защитой ОН-групп при С(3) и С(4). После последующего восстановления альдегида полученный бензильный спирт превращали в хлорид, нуклеофильное замещение которого с KCN привело к бензилцианиду; при гидролизе последнего образовалась вышеназванная кислота, необходимая для реакции с амидом.

3. **Kametani, T., Iida, H., Kibayashi, C.** A Synthesis of *O*-Ethyleularidine. *Heterocycles*, 1970, vol. 7, pp. 339-343.
4. **Sheehan, J. C., Ledis, S. L.** Total synthesis of a monocyclic peptide lactone antibiotic, etamycin. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, vol. 95, p. 875-879.
5. **Shepard, E. R., Noth, J. F.** Preparation of Some Homologs of Papaverine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, vol. 72, pp. 4364-4368.
6. **Whaley, W. M., Govindachari, T. R.** Synthesis of 3,4-dihydroisoquinolines and their congeners via Bischler-Napieralski reaction. *Org. React.* 1951, vol. 6, p. 74.
7. **Liu, H., Wang, J., Zhang, R., Cairns, N., Liu, J.** *Compounds, compositions and methods for reducing lipid levels.* WO Pat. Appl. 2009002873, 2009.
8. **Gottlieb, H. E., Kotlyar, V., Nudelman, A.** NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.*, 1997, vol. 62, pp. 7512-7515.

Maris Turks obtained his B.Sc. in Chemistry from University of Latvia in 1998 and M.Sc. from Riga Technical University in 2000. Studied for PhD at Swiss Federal Institute of Technology in Lausanne with Professor Pierre Vogel where he earned his *Dr. ès. sc.* in Synthetic Organic Chemistry in 2005.

M. Turks worked as Postdoctoral Associate at Swiss Federal Institute of Technology, Lausanne, in 2005, was appointed a SNSF Postdoctoral Fellow at Stanford University with Professor Barry M. Trost in 2006. In 2007 he accepted an academic position at the Faculty of Material Sciences and Applied Chemistry, Riga Technical University, where he currently is Associate Professor and the Director of the Institute of Technology of Organic Chemistry. Current Research interests: carbohydrate chemistry, functionalized heterocycles, and applications of liquid sulfur dioxide in organic synthesis.

Address: 14/24 Azenes St., Riga, LV-1007, Latvia; e-mail: maris_turks@ktf.rtu.lv

Viktors Kumpins obtained his *Dipl.-Ing.* in 1985. He has held diverse positions as chemist at several academic, industrial, and government institutions. Since 2010 Viktors Kumpiņš works as a researcher at the Faculty of Material Sciences and Applied Chemistry, Riga Technical University.

Daina Zicane earned her *Dr. chem.* in 1974. Since then she has been working at the Faculty of Material Sciences and Applied Chemistry, Riga Technical University, where she is currently principal Lead Researcher. Current research interests: chemistry of heterocycles.