

## ХИМИЯ

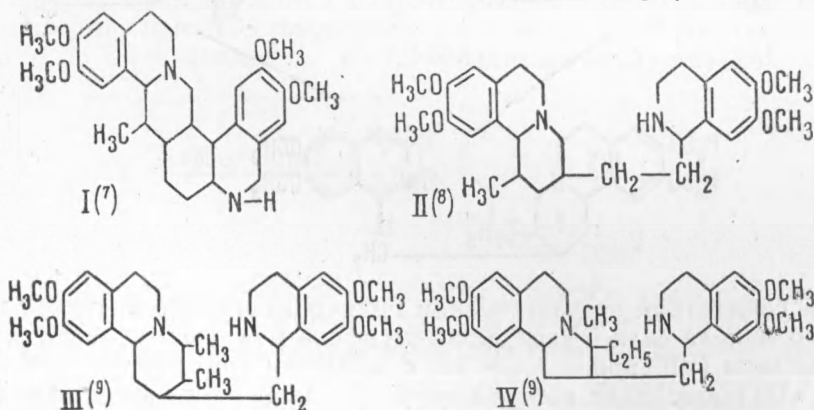
Р. П. ЕВСТИГНЕЕВА, Р. С. ЛИВШИЦ, Л. И. ЗАХАРКИН, М. С. БАЙНОВА  
и Н. А. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ

## СИНТЕЗ АЛКАЛОИДА ЭМЕТИНА

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 13 X 1950)

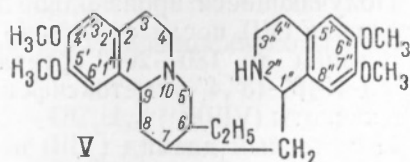
Алкалоид эметин, действующее начало так называемого рвотного корня *Radix Ipecacuanhae*, наряду с морфином, хинином и пилокарпином, принадлежит к числу наиболее практически важных природных соединений, используемых в качестве лекарственных веществ. Эметин является лечебным препаратом против амёбной дизентерии<sup>(1)</sup>, незаменимым при тяжелых формах этой болезни<sup>(2)</sup>. В последнее время было найдено, что эметин с успехом может быть применен также против некоторых других паразитов (плоских червей из класса Trematodes), некоторых видов бактерий, вызывающих серьезные заболевания человека и животных<sup>(3)</sup>. Галеновые препараты рвотного корня широко применяются также как отхаркивающее средство<sup>(4)</sup>.

Несмотря на то, что эметин был впервые получен в 1817 г.<sup>(5)</sup>, лишь в 1879 г. В. Подвысоцкому удалось разработать метод выделения этого алкалоида в чистом виде<sup>(6)</sup>. Вместе с тем, до последнего времени химическая структура эметина оставалась не подтвержденной окончательно. Предложенные разными авторами формулы:



хотя и объясняют ряд химических реакций эметина, но ни одна из них не отвечает полностью свойствам этого алкалоида.

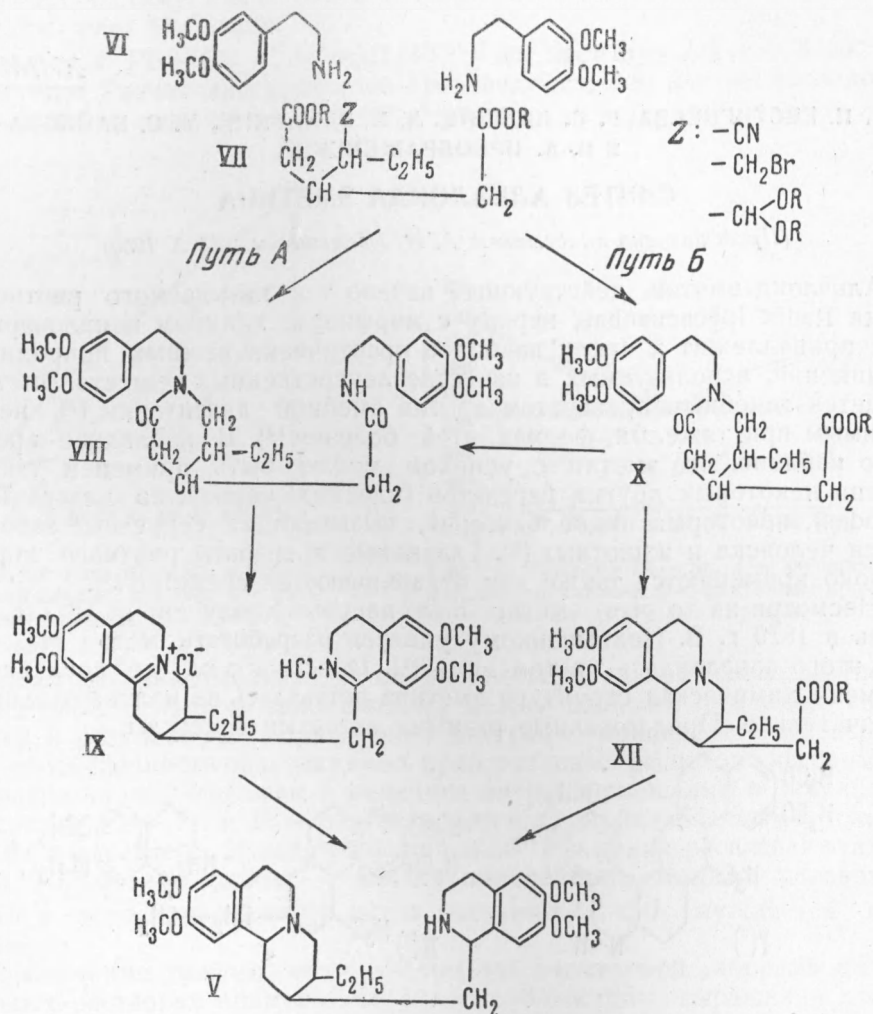
Исследуя синтезированные нами соединения, аналогичные по своему строению предполагаемым структурам эметина<sup>(10)</sup>, мы пришли к выводу, что наиболее вероятной для этого алкалоида является формула V:



К этой же формуле пришел и Робинсон, исходя из гипотезы о биогенезе стрихниновых алкалоидов<sup>(11)</sup>. Окончательным подтвержде-

нием правильности предложенной для эметина структуры V мог служить только полный синтез его, который мы и осуществили.

Нами было изучено несколько путей синтеза эметина, идея которых характеризуется следующей общей схемой:



При совместном каталитическом гидрировании в присутствии пиррофорного никеля (или окиси платины) эфира  $\beta$ -( $\alpha'$ -циан)-пропилглутаровой кислоты (VII, при  $Z = -\text{CN}$ ) с избытком гомовератриламина (VI) (Путь «А») происходит присоединение последнего к нитрильной группе, сопровождаемое отщеплением аммиака (<sup>12</sup>). Одновременно с этим образующаяся вторичная аминогруппа вступает в реакцию с одной из карбэтоксильных групп с образованием амидной связи и замыканием цикла.

Получающееся производное пиперидона (X) и избыток гомовератриламина (VI), после отделения от катализатора и этилового спирта, при нагревании до  $180-200^\circ$  превращается в  $\beta'$ -(3', 4'-диметоксифенил)-этиламид-N-[ $\beta'$ -(3'', 4''-диметоксифенил)]-этил- $\delta$ -этил- $\alpha$ -пиперидон- $\gamma$ -уксусной кислоты (VIII).

Полученный диамид (VIII) подвергают циклизации в бис-изохинолиновое производное (IX) действием хлорокиси фосфора. Образующуюся хлористоводородную соль хлорида 4', 5'-диметокси-6-этил-7-[1''-метил-6'', 7''-диметокси-3'', 4''-дигидроизохинолил]-3, 4, 5, 6, 7, 8-гекса-

гидро-9,10-дегидро-(1, 2:1', 2')-бензхинолизина (IX) подвергают гидрированию в присутствии платинового катализатора.

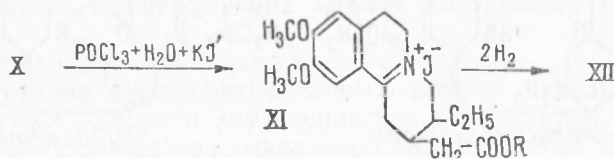
После соответствующей обработки получают 4', 5'-диметокси-6-этил-7-[1"-метил-6", 7"-диметокси-1", 2"; 3", 4"-тетрагидроизохинолил]-3, 4, 5, 6, 7, 8-гексагидро-(1,2:1',2')-бензхинолизин (V) — основание эметина, которое обработкой эфирным раствором хлористого водорода переводят в солянокислый эметин. Полученный синтетический эметин по своей структуре идентичен природному алкалоиду.

Измерение абсорбции света водным раствором этого соединения дало кривую абсорбции, полностью совпадающую с кривой абсорбции природного солянокислого эметина.

Синтез эметина был осуществлен нами также с выделением эфира N-[β'-(3, 4-диметоксифенил)-этил]-β-этил-α-пиперидон-γ-уксусной кислоты (X), промежуточного соединения продукта конденсации нитрила (VII, Z = —CN) с одной молекулой гомовератриламина (Путь «Б»). Это соединение переводят в эметин двумя способами:

1. Вещество (X) подвергают конденсации с гомовератриламином (VI) с образованием диамида и далее проводят реакцию по схеме «А».

2. Моноамид (X) подвергают циклизации и при последующей обработке калием получают иодид эфира 4', 5'-диметокси-6-этил-3, 4, 5, 6, 7, 8-гексагидро-1', 2':1,2-бензхинолизил-7-уксусной кислоты (XI), который при восстановлении дает эфир 4', 5'-диметокси-6-этил-3, 4, 5, 6, 7, 8-гексагидро-1', 2':1,2-бензхинолизил-7-уксусной кислоты (XII):



Переход от последнего к эметину состоит в последовательной конденсации с гомовератриламином, циклизации и восстановлении методами, аналогичными изложенным при синтезе по схеме «А».

В основу осуществленного нами синтеза эметина положена идея использования такого исходного продукта, структура которого заранее предопределяла бы строение всей средней части молекулы алкалоида\*. Таким исходным веществом являются впервые синтезированные нами соединения:

а) этиловый эфир β-(α'-броммето)-пропилглутаровой кислоты с т. пл. 132,5—133,5° (VII, при Z = —CH<sub>2</sub>Br);

б) ангидрид β-(α'-диэтилацеталь)-пропилглутаровой кислоты с т. кип.

155—157° при 4 мм (VII, при Z = —C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sup>(13)</sup>;

\* Как известно, строение этой части молекулы алкалоида в наибольшей степени требовало экспериментального доказательства.

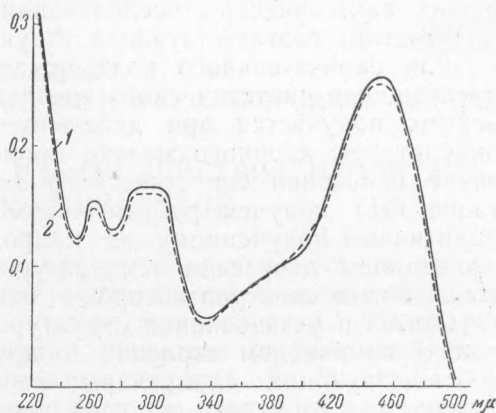


Рис. 1. Кривые поглощения рубрэмтил-иодида: 1 — природного, 2 — синтетического

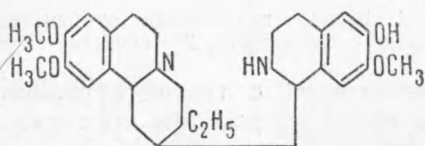
в)  $\gamma$ -этил- $\delta$ -валеролактон- $\beta$ -уксусная кислота с т. кип.  $170-173^\circ$  при 3 мм и т. пл.  $102,5-103,5^\circ$  <sup>(14)</sup>;

г) этиловый эфир  $\beta$ -( $\alpha'$ -циан)-пропилглутаровой кислоты с т. кип.  $139-140^\circ$  при 2,5 мм (VII, при  $Z = -CN$ ) <sup>(15)</sup>.

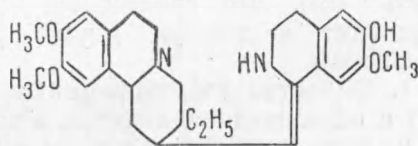
Полученный нами рацемический эметин по своим свойствам полностью соответствует природному. Он дает цветные реакции, характерные для этого алкалоида: с натриевой солью пара-диазо-бензол-сульфокислоты, с реактивом Фроде и др. Таким образом, на основании наших синтетических исследований можно считать формулу алкалоида эметина соответствующей структуре V.

Для окончательного подтверждения этого вывода мы произвели превращение синтетического эметина в рубрэметин, который, как известно, получается при действии на природный алкалоид мягких окислителей: хлорного железа, брома, иода, ацетата ртути. При нагревании основания синтетического эметина с иодом в спиртовом растворе был получен рубрэметиниодид с т. пл.  $178-180^\circ$ , полностью идентичный полученному из природного эметина, что подтверждено отсутствием депрессии температуры плавления смешанной пробы и совпадением спектров абсорбции (см. кривую абсорбции).

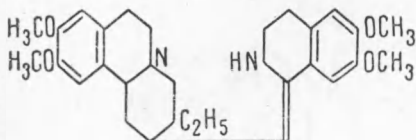
Синтез и установление структуры эметина позволяют сделать вывод о химическом строении и других алкалоидов этого класса как соответствующих следующим формулам, которые объясняют все химические свойства этих соединений:



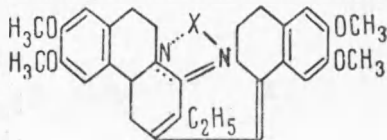
Цефазлин



Психотрин



О-метилпсихотрин



Рубрэметин

Поступило  
10 X 1950

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Г. В. Эпштейн, Паразитические амсбы, 1941; L. Rogers, Brit. Med. Journ. 2686, 424 (1912).
- <sup>2</sup> Л. И. Балдина, Сов. медицина, 4, 17, 1949.
- <sup>3</sup> Е. Е. Шумачевич, Докл. ВАСХНИЛ, 13 (3), 40 (1948); C. Jokogawa, M. Ro. Acta Sap. Tropesal, 1, 1 (1939); B. S. Binder, Journ. Trop. Med. Hyg., 39, 175 (1936).
- <sup>4</sup> М. И. Варламов, Сов. фармация, 5, 22 (1933).
- <sup>5</sup> Pelletier, Journ. de Pharm., 3, 147; 4, 322, 1817.
- <sup>6</sup> В. Подвысоцкий, Новые фармакол. и химич. исследования над алкалоидом корня ипеакауны эметином, 1879.
- <sup>7</sup> H. Staub, Helv. Chim. Acta, 10, 836 (1927); P. Karrer, C. H. Engster and O. Ruttner, ibid., 31, 1219 (1948); A. Ahl and T. Reichstein, ibid., 27, 366 (1944).
- <sup>8</sup> W. H. Brindly and F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc., 1927, 1067; E. Späth u. W. Leite, Ber., 60, 688 (1927); S. Sugawara and K. Kobayshi, Chem. Abs., 44, 1514<sup>a</sup> (1950).
- <sup>9</sup> M. Pailer, Monatsh., 79, 331 (1948); M. Pailer u. K. Porschinski, ibid., 80, 94 (1949).
- <sup>10</sup> Р. С. Лившиц, Н. А. Преображенский и М. С. Бардинская, ЖОХ, 15, 836 (1945); Л. И. Захаркин, Диссертация МИТХТ им. Ломоносова, М., 1949.
- <sup>11</sup> R. Robinson, Nature, 162, No. 524, 155 (1948); M. M. Janot, Bull. Soc. Chim., 1949, 185.
- <sup>12</sup> W. B. Martin and A. E. Martell, Journ. Am. Chem. Soc., 79, 971, 1817 (1948).