

Г. ФОДОР и Э. КОВАЧ

НОВЫЙ СИНТЕЗ САЛЬСОЛИНА

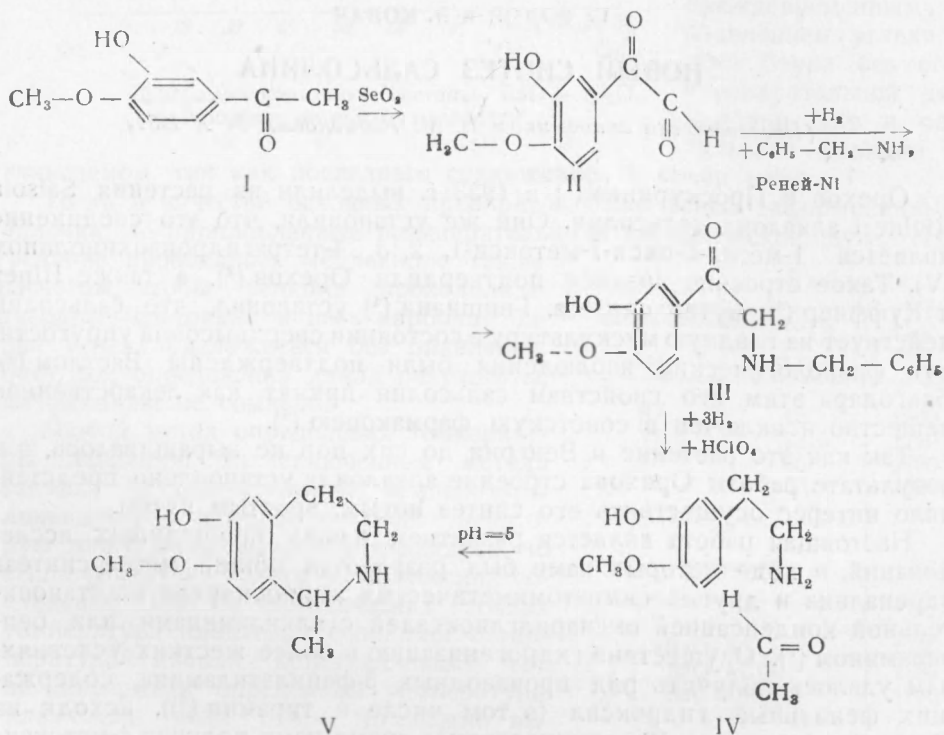
(Представлено академиком В. М. Родионовым 24 X 1951)

Орехов и Проскурнина⁽¹⁾ в 1933 г. выделили из растения *Salsola Richteri* алкалоид сальсолин. Они же установили, что это соединение является 1-метил-6-окси-7-метокси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолином (V). Такое строение позднее подтвердили Орехов⁽²⁾, а также Шпет и Куффнер⁽³⁾, путем синтеза. Гвишиани⁽⁴⁾ установил, что сальсолин действует на гладкую мускулатуру в состоянии сверхвысокой упругости. Эти физиологические наблюдения были подтверждены Вастлом⁽⁵⁾. Благодаря этим его свойствам сальсолин принят как лекарственное вещество и включен в советскую фармакопею⁽⁶⁾.

Так как это растение в Венгрии до сих пор не выращивалось, а в результате работы Орехова строение алкалоида установлено, представляло интерес осуществить его синтез новым, простым путем.

Настоящая работа является развитием наших предыдущих исследований, в ходе которых нами был разработан общий метод синтеза адреналина и других симпатомиметических аминспиртов восстановительной конденсацией оксиарилгликоксалей с алкиламинами или бензиламином⁽⁷⁾. Осуществив гидрогенизацию в более жестких условиях, нам удалось получить ряд производных β -фенилэтиламина, содержащих фенольный гидроксил (в том числе и тирамин⁽⁸⁾), исходя из бензиламинокетонров. В самое последнее время нами получен 4-метокси-3-оксифенилгликоксаль (II) исходя из ацетоизованилона⁽⁹⁾ (I) путем окисления двуокисью селена; далее, в условиях восстановления конденсации с бензиламином он был превращен в α -бензиламиноацетоизованилон (III) и, наконец, в результате гидрогенизации одновременно был отщеплен бензильный радикал и кетогруппа была превращена в метиленовую группу. Скелет полученного таким образом гомоизованилиламина (IV) тождествен со скелетом сальсолина, недостает только группировки $>CN \cdot CH_3$. Основываясь на исследованиях Шепфа⁽¹⁰⁾, мы поставили себе задачей ввести такую группу путем конденсации полученного соединения с ацетальдегидом. Этим путем Шепф конденсировал 3,4-диоксифенилэтиламин с ацетальдегидом и получил 1-метил-6,7-диокси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин. Эти результаты показали, что два фенольных гидроксила, находящиеся в орто-положении, достаточно активируют атомы углерода в мета- и пара-положениях бензольного ядра, чтобы замкнулось кольцо. Казалось вполне вероятным, что уже гидроксильная группа, находящаяся в пара-положении, будет благоприятствовать такой реакции, однако экспериментальное подтверждение на примере гомоизованилиламина и ацетальдегида до сих пор отсутствовало. Нам удалось показать, что в разбавленном водном растворе, при pH 5, смесь гомоизованилиламин-гидрохлорида (IV)

с ацетальдегидом количественно превращается в *dl*-сальсолин-гидрохлорид (V). Мы изучили кинетику этой реакции путем определения уменьшения концентрации ацетальдегида. Таким образом нам удалось осуществить новый, простой синтез сальсолина. Гомоизованилиламин (IV), необходимый в качестве исходного вещества для заключительной стадии этого синтеза, был получен ранее и другим путем — исходя из изованилина, через его производные с нитростиролом или циангидрином. Настоящий метод значительно проще и целесообразнее, так как исходным сырьем является не изованилин, а легко доступный гваякол. Этим путем нами было получено 210 г *dl*-сальсолин-гидрохлорида (V), исходя из 1600 г гваякола.



Настоящая работа, как нам кажется, представляет тем больший интерес, что в последней стадии синтеза условия опыта были такими, какие предположительно имеются и в растительных организмах. Это, возможно, послужит отправной точкой для объяснения образования сальсолина в природе. В связи с этим нами были поставлены сравнительные опыты по конденсации с ацетальдегидом гомованилиламина, гомоизованилиламина, гомовератриламина и тирамина. Было найдено, что замыкание кольца наблюдается только в случае гомоизованилиламина (IV), причем образуется сальсолин (V). Если же в пара-положении к месту замыкания кольца вместо свободного фенольного гидроксила имеется метоксильная группа, или же если заместителя вообще нет, то конденсация не идет. Таким образом, нельзя считать случайным, что изомер сальсолина с метоксигруппой в положении 6 в природе не встречается. Что же касается сальсолидина и карнегина, родственных сальсолину, то возможно, что эти соединения возникают в результате последующего метилирования из сальсолина, образовавшегося упомянутым выше путем.

Мы предполагаем в дальнейшем продолжить исследование биосинтеза сальсолина совместно с ботаниками и физиологами.

Мы полагаем, что новый синтез сальсолина сделает доступным и полезным для венгерской науки и промышленности одно из достижений советских исследователей в области изучения алкалоидов.

Экспериментальная часть

1. Несколько видоизменив способ Шнейдера и Крафта⁽⁶⁾, мы получили, исходя из 250 г гваякола, 159 г 3-ацетокси-4-метокси-ацетофенона (I) наряду с 85 г ацетил-гваякола. Считая на гваякол, выход составляет 50,5%.

2. К смеси из 300 мл диоксана и 10 мл водного раствора 55 г (0,5 мол.) двуокиси селена добавляется 104 г (0,05 мол.) 3-ацетокси-4-метоксиацетофенона (I) и смесь нагревается до кипения в течение 6 час. при непрерывном перемешивании. Раствор упаривается в вакууме, к остатку добавляется 800 мл воды и смесь в горячем состоянии перемешивается 10 час. В течение этого времени образовавшийся 3-ацетокси-4-метоксифенилглиоксаль (II) растворяется и происходит отщепление ацетильной группы. Раствор содержит 54,5 г кето-альдегида, что было определено по количеству 2-(3-окси-метоксифенил)-хиноксалина (т. пл. 142—143°), полученного из аликвотной части раствора. Водный раствор был упарен в вакууме, часть его была перекристаллизована из смеси этилового эфира и петролейного эфира (1:1). Таким образом был получен 3-окси-4-метокси-фенилглиоксаль (II) в виде игл лимонно-желтого цвета, с т. пл. 126°. Остающаяся часть вещества была растворена в спирте (1 M раствор) и непосредственно использована для восстановительной конденсации.

Анализ 2-(3-окси-4-метоксифенил)-хиноксалина:

Найдено %: С 70,10; Н 4,54; N 11,24
Вычислено %: С 70,28; Н 4,72; N 10,94

3. В прибор для гидрирования с мешалкой, детали которого описаны в прежнем нашем сообщении⁽⁷⁾, было внесено 25 г никеля Ренея в 200 мл спирта, после чего прибавлен раствор 16 г (0,15 мол.) бензиламина в 100 мл спирта и постепенно добавлен раствор 18 г (0,1 мол.) 3-окси-4-метоксифенилглиоксала (II) в 220 мл спирта. Прибавление ведется с такой скоростью, которая соответствует скорости присоединения водорода, т. е. в течение около 45 мин., после чего в реакционную массу вводится 0,15 мол. спирта, насыщенного хлористым водородом, и раствор упаривается при 50°. Кристаллический α -бензиламино-3-окси-4-метоксиацетофенон-гидрохлорид (16,6 г; выход 54%; т. пл. 218°) дает после перекристаллизации из воды препарат с температурой плавления 226°. Гидрогенизации может подвергаться и неочищенное вещество, но в таком случае выход достигает лишь 14,8 г, т. е. 48%.

Анализ α -бензиламино-3-окси-4-метоксиацетофенон-гидрохлорида:

Найдено %: С 62,75; Н 5,86; N 4,80; Cl 11,47
 $C_{16}H_{18}O_3NCl$. Вычислено %: С 62,42; Н 5,90; N 4,55; Cl 11,53

4. 15,38 г (0,05 мол.) α -бензиламино-3-окси-4-метокси-ацетофенон-гидрохлорида в 300 мл уксусной кислоты в присутствии 5 г палладированного костяного угля (10,5% Pd) гидрируются при комнатной температуре, пока не поглотятся 2 моля водорода на 1 моль вещества. Затем, после прибавления 3 мл 70% хлорной кислоты гидрирование продолжается при 85°. После удаления хлорной кислоты получено 10,2 г сырого β -(3-окси-4-метоксифенил)-этиламингидрохлорида (IV); после перекристаллизации из смеси спирта с эфиром (1:1) получается

9,3 г чистого препарата с т. пл. 196—197°. Выход составляет 92%.
Т. пл. пикрата 202—203° (11).

Анализ β-(3-окси-4-метоксифенил)-этиламин-гидрохлорида:

Найдено %: С 52,74; Н 6,73; N 6,77; Cl 17,20
C₉H₁₄O₃NCl. Вычислено %: С 53,05; Н 6,93; N 6,88; Cl 17,42

Пользуясь такой же методикой и исходя из 3-метокси-4-оксифенилглиоксаль-бисульфита калия (12), нами был получен гомованилиламин, а исходя из *п*-оксифенилглиоксаля — тирамин (8).

5. 20,36 г (0,01 мол.) гомоизованилиламин-гидрохлорида, полученного, как описано выше, были растворены в 400 мл воды, после чего прибавлен раствор 8,8 г (0,2 мол.) ацетальдегида в 400 мл воды. Смесь была оставлена стоять в течение 3 дней при 22°. Каждые 12 час. определялась концентрация ацетальдегида во взятых пробах (13). В конце опыта оказалось, что прореагировало 1,1 мол. ацетальдегида. Тогда реакционная смесь была выпарена досуха при 45° в вакууме, в результате чего получено 23,9 г вещества (т. пл. 135—140°); после перекристаллизации получено 22,5 г чистого гидрохлорида 1-метил-6-окси-7-метокси-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолина (т. е. *dl*-сальсолин-гидрохлорида) (V). Т. пл. 147—149° (1).

Анализ пикрата (т. пл. 189—191°):

Найдено %: С 48,53; Н 4,37; N 13,45
C₁₇H₁₈O₉N₄. Вычислено %: С 48,32; Н 4,30; N 13,28

В аналогичных условиях гомованилиламин, гомовератриламин и тирамин совершенно не изменяются.

Настоящая работа была закончена в течение месячника Венгерско-Советской Дружбы. Мы приносим благодарность Академии наук Венгрии за материальную и моральную поддержку, оказанную нам в этой работе. Микрохимические анализы выполнили: д-р Маргит, О. Ковач и д-р Ева Варга. Исходные вещества получил д-р Тибор Мехер.

Университет г. Сегед (Венгрия)
Институт органической химии

Поступило
20 VII 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ A. Orechhoff u. N. Proskurnina, Ber., **66**, 841 (1933). ² A. Orechhoff u. N. Proskurnina, Ber., **67**, 878 (1934). ³ E. Späth, A. Orechhoff u. F. Kuffner, Ber., **67**, 1214 (1934). ⁴ G. S. Gvishiani, Journ. Physiol. USSR, **24**, 1174 (1938). ⁵ H. Wastl, Hahnemannian Monthly, **81**, 243 (1946). ⁶ Советская фармакопоя, 8 изд., 1946, М., ст. 491, стр. 421. ⁷ G. Fodor und Ö. Kovács, Hungar. Acta Chimica, **1950**, 136; G. Fodor and Ö. Kovács, Journ. Amer. Chem. Soc., **71**, 1045 (1949). ⁸ G. Fodor u. Ö. Kovács, Pharmazeutische Zentrallhalle (Jena), 1951. ⁹ W. Schneider u. E. Kraft, Ber., **55**, 1892 (1922). ¹⁰ Cl. Schöpf u. H. Bayerle, Annalen, **513**, 190 (1934). ¹¹ G. Hahn u. F. Rumpf, Ber., **71**, 2141 (1938). ¹² Boehringer, u. Soehne, Chem. Zbl., 1930, II, 2442, D. R. P., 496, 646. ¹³ C. Neuberg u. A. Gottschaal, Biochem. Zbl., **146**, 175 (1924).