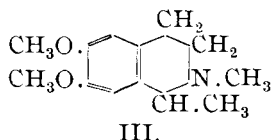
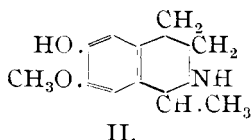
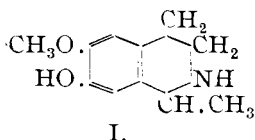


236. Ernst Späth, Alexander Orechhoff und Friedrich Kuffner: Konstitution und Synthese des Salsolins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien u. d. Alkaloid-Abteil. d. Staatl. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Instituts, Moskau.]

(Eingegangen am 11. Juni 1934.)

In der zu den Chenopodiaceen gehörigen Wüstenpflanze *Salsola Richteri* Karel. fanden Orechhoff und Proskurnina¹⁾ vor kurzem eine sekundäre Phenolbase, das Salsolin. Es war optisch inaktiv, schmolz bei 218–221° und enthielt eine Methoxylgruppe. Unter Berücksichtigung der Bruttoformel $C_{11}H_{15}O_2N$ konnte vermutet werden²⁾, daß dem Salsolin eine der Formeln I oder II zukommt, welche eine nahe Verwandtschaft zum Carnegin (*Pectenin*)³⁾ aufweisen. Das Carnegin wurde von Heyl⁴⁾ in tropischen Riesenkakteen entdeckt; seine Konstitution (III) wurde von Späth⁵⁾ ermittelt, der auch die Synthese⁵⁾ dieser Base durch Reduktion



des 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolins⁶⁾ durchführte. Beim Hofmannschen Abbau des quartär methylierten *O*-Methyl-salsolins erhielten Orechhoff und Proskurnina²⁾ als Endprodukt glatt eine kristallisierte Verbindung $C_{12}H_{14}O_2$, die durch Oxydation zur *m*-Hemipinsäure (4,5-Dimethoxy-phthalsäure) als 1,2-Divinyl-4,5-dimethoxy-benzol erkannt werden konnte. Dieses Ergebnis der Untersuchung des *O*-Methyl-salsolins bewies, daß dem Salsolin eine der beiden Formeln I oder II zukommen muß²⁾. Orechhoff und Proskurnina stützten diesen Befund überdies durch die Darstellung mehrerer Derivate des *O,N*-Dimethyl-salsolins²⁾, welche mit denen des Carnegins (III) identisch sein mußten. Erwartungsgemäß lagen die Schmelzpunkte der Chlorhydrate, Pikrate und der quartären Jodide dieser beiden Basen sehr nahe beieinander²⁾, und wir haben nunmehr auch durch die Durchführung von Mischproben, welche keine Depressionen zeigten, die Identität des *O,N*-Dimethyl-salsolins mit Carnegin einwandfrei festgestellt.

Zur Entscheidung zwischen den beiden, noch vorhandenen Möglichkeiten für die Konstitution des Salsolins schien die Synthese besonders geeignet. Diese ging im Falle der Verbindung I vom Vanillin-benzyl-äther⁷⁾ aus, der sich aus Vanillin und Benzylchlorid leicht gewinnen ließ⁸⁾. Durch Umsetzung mit Nitro-methan erhielten wir das β -[4-Benzyl-oxy-3-methoxy-phenyl]- α -nitro-äthylen (IVa)⁸⁾, das in 2 Stufen reduziert

1) A. Orechhoff u. N. Proskurnina, B. **66**, 841 [1933].

2) A. Orechhoff u. N. Proskurnina, B. **67**, 878 [1934].

3) E. Späth u. F. Kuffner, B. **62**, 2242 [1929].

4) G. Heyl, Arch. Pharmaz. **266**, 668 [1928], **239**, 459 [1901].

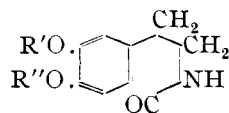
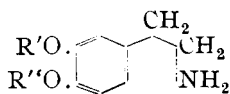
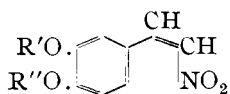
5) E. Späth, B. **62**, 1021 [1929].

6) E. Späth u. N. Polgar, Monatsh. Chem. **51**, 190 [1929].

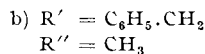
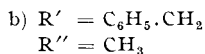
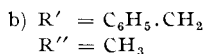
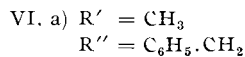
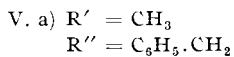
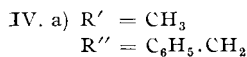
7) C. F. Boehringer & Söhne, Dtsch. Reichs-Pat. 65937 [1892].

8) A. Burger, Dissertat., Wien 1927.

wurde; zunächst entstand das Oxim⁸⁾ des [4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl]-acetaldehyds, aus dem das [4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl]-äthylamin⁸⁾ (Va) erhalten wurde; die Acetylierung desselben lieferte das Säure-amid VIa⁸⁾, welches mittels Phosphorpentoxyds in Toluol zu einem Derivat des 3,4-Dihydro-isochinolins cyclisiert werden konnte. Die Reduktion dieser Base ergab eine Phenol-Base, welche zwar die richtige Zusammensetzung $C_{11}H_{15}O_2N$ besaß, aber wegen ihres Schmelzpunktes (174–176⁰) nicht mit Salsolin identisch sein konnte.



CH₃



Wir wandten uns daher der Synthese der Base II zu, die von dem Benzyläther des Iso-vanillins ausging und in ganz analoger Weise über die Verbindung IVb zum Oxim des [3-Benzyloxy-4-methoxyphenyl]-acetaldehyds und weiter zu der Base Vb führte; aus dem Acetylderivat (VIb) derselben erhielten wir durch Ringschluß ein Derivat des 3,4-Dihydro-isochinolins, das bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure eine Phenol-Base ergab, die bei 223–224⁰ schmolz; sie zeigte die erwartete Zusammensetzung des Salsolins und gab im Gemisch mit diesem Alkaloid keine Schmelzpunkts-Depression, war also mit demselben identisch. Damit ist entschieden, daß dem Salsolin die Formel II zukommt.

Bei den vorgenommenen Ringschluß-Reaktionen hätte die Umsetzung auch so vor sich gehen können, daß Derivate des 7,8-Dioxy-isochinolins entstanden wären. Um diese Möglichkeit, die allerdings beim Salsolin schon durch Abbau ausgeschlossen war, auch für die Phenol-Base vom Schmp. 174–176⁰ zu prüfen, haben wir diese synthetische Verbindung, sowie natürliches Salsolin mittels Diazo-methans methyliert und aus beiden Methyläthern die quartären Jodide dargestellt. Da beide mit synthetischem Carnegin-Jodmethylat identisch waren, ist festgestellt, daß die untersuchten Stoffe durchaus als 6,7-Dioxy-isochinolin-Derivate aufzufassen sind.

Beschreibung der Versuche.

Synthese des Salsolins.

50 g Iso-vanillin wurden in 300 ccm Alkohol gelöst, 20 g festes KOH zugefügt und mit 41 ccm (45 g) Benzylchlorid 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit viel Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Lösung wurde mit verd. KOH von unverändertem Iso-vanillin befreit, mit NaCl getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute 77.7 g, d. i. 98% d. Th. Ein Teil des Isovanillin-benzyläthers wurde bei

0.02 mm Druck und 140—150° Luftbad-Temperatur destilliert und aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 62—63°.

3.523 mg Sbst.: 9.535 mg CO₂, 1.905 mg H₂O (Pregl).

C₁₈H₁₄O₃. Ber. C 74.32, H 5.83. Gef. C 73.81, H 6.05.

77.1 g Iovanillin-benzyläther wurden in 260 ccm Äthylalkohol gelöst und bei 0° mit 25 g Nitro-methan vermischt; unter weiterer Kühlung wurde in kleinen Anteilen ein Gemisch von 25 g KOH, 25 g H₂O und 50 ccm Alkohol zugesetzt, ohne daß die Temperatur über 10° stieg. Dabei trat Krystall-Abscheidung ein. Schließlich wurde 20 Min. bei 20° stehen gelassen und dann unter Turbinieren langsam in 800 ccm 10-proz. HCl eingetragen. Die harzige Fällung krystallisierte allmählich; sie wurde mit verd. HCl, dann mit Alkohol gewaschen und scharf abgesaugt. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus nicht zu viel Alkohol schmolz die Verbindung IVb, die in gelben glänzenden Blättchen krystallisiert, bei 129—130°. Ausbeute 36 g.

3.656 mg Sbst.: 9.020 mg CO₂, 1.850 mg H₂O.

C₁₆H₁₅O₄N. Ber. C 67.34, H 5.30. Gef. C 67.29, H 5.66.

35.5 g des feingepulverten Nitro-styrols IVb wurden mit 92 g Zinkstaub vermischt und bei 35—40° (Kühlung) portionsweise in ein turbiniertes Gemisch von 200 ccm Alkohol und 200 ccm Eisessig eingetragen. Nach völliger Entfärbung wurde mit Alkohol verdünnt, abgesaugt und mit Alkohol und Wasser nachgewaschen. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum vom Alkohol befreit und ausgeäthert; der Äther wurde mit Ammoniak (1:4) von Essigsäure befreit, getrocknet und eingedampft. Das Oxim des [3-Benzoyloxy-4-methoxy-phenyl]-acetaldehyds ging bei 0.01 mm und 175—185° (Luftbad) über und schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Äther bei 120—122°. Ausbeute 32 g.

3.769 mg Sbst.: 9.765 mg CO₂, 2.180 mg H₂O.

C₁₆H₁₇O₃N. Ber. C 70.81, H 6.32. Gef. C 70.66, H 6.47.

31.5 g des rohen Oxims wurden unter Erwärmen in 200 ccm Alkohol gelöst, mit 200 ccm Eisessig vermischt und abgekühlt. Nun wurden allmählich unter Kühlung (50—55°) 830 g 4-proz. Na-Amalgam unter ständigem Rühren eingetragen, nach Ablauf der Reaktion mit Wasser gefällt, die Flüssigkeit abgossen, mit Alkohol nachgewaschen und nach Zusatz von 200 ccm 10-proz. Essigsäure im Vakuum stark eingeeengt. Das ausgeschiedene Ausgangsmaterial wurde abgesaugt, ein weiterer Anteil durch Ausäthern der sauren Lösung gewonnen und das so zurückgewonnene Oxim neuerlich reduziert und ebenso aufgearbeitet. Schließlich wurden die essigsäuren Lösungen stark alkalisch gemacht und 4-mal mit Äther ausgeschüttelt. Die erste Reduktion ergab 0.955 g der Base Vb, die zweite Reduktion 0.569 g. Die Base ging bei 0.02 mm und 145—150° (Luftbad) über und schmolz bei 43—44°.

3.863 mg Sbst.: 10.590 mg CO₂, 2.710 mg H₂O.

C₁₆H₁₉O₂N. Ber. C 74.66, H 7.45. Gef. C 74.77, H 7.85.

Das Pikrat wurde in Äthylalkohol gewonnen; es schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 144—146°.

Zur Darstellung der Verbindung VIb wurden 0.8 g der Base Vb mit 1 ccm reinstem Eisessig und 2 ccm Essigsäure-anhydrid 4 Stdn. bei 20° stehen gelassen, dann mit 20 ccm H₂O versetzt und nach 2 Stdn. abgesaugt.

Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Wasser: 128—128.5°, Ausbeute 0.91 g.

2.999 mg Sbst.: 7.910 mg CO₂, 2.035 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₃N. Ber. C 72.20, H 7.07. Gef. C 71.93, H 7.59.

0.87 g der Acetylverbindung wurden in 25 ccm trockenem Toluol gelöst und mit 5 g P₂O₅ 15 Min. zum Sieden erhitzt; dann wurden noch 1.5 g P₂O₅ eingetragen und wieder 15 Min. gekocht. Das Toluol wurde abgegossen, der Kuchen mit heißer verd. HCl gelöst, die blaugrün fluorescierende, saure Lösung mit Äther ausgeschüttelt, dann soda-alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die gelbe krystallisierende Roh-Base wurde in 100 ccm HCl (1:3) gelöst und mit überschüssigem gefällten Zinn 8 Stdn. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Dann wurde das Zinn mit Zink gefällt und die Lösung ammoniakalisch mit Äther extrahiert. Die krystallisierende Base wurde 3-mal bei 0.01 mm sublimiert und ging schließlich bei 140° (Luftbad) über, wobei ein höher siedender Rückstand verblieb. Schmp. der Phenol-Base (II) 223—224° im Vak.-Röhrchen. In der Mischprobe mit natürlichem Salsolin (Schmp. 224—225°) keine Depression. Ausbeute: 0.086 g.

3.789 mg Sbst.: 9.490 mg CO₂, 2.655 mg H₂O.

C₁₁H₁₅O₂N. Ber. C 68.35, H 7.83. Gef. C 68.31, H 7.84.

Synthese des 1-Methyl-6-methoxy-7-oxy-1.2.3.4-tetrahydro-iso-chinolins (I).

Die einzelnen Stufen der Synthese wurden genau wie beim Salsolin durchgeführt. Vanillin-benzyläther⁷⁾ entstand beim Benzylieren von Vanillin mit 88% der theoretischen Ausbeute⁸⁾. Die Verbindung IVA schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 122—123°; Ausbeute 88% d. Th.

2.616 mg Sbst.: 2.111 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₁₆H₁₅O₄N. Ber. CH₃O 10.88. Gef. CH₃O 10.66.

Das Oxim des [4-Benzyl-oxy-3-methoxy-phenyl]-acetaldehyds wurde nicht isoliert; die Base Va entstand in einer Menge von 20.5% d. Th., bezogen auf das angewandte Nitro-styrol IVA. Die Base geht bei 0.01 mm und 185° Luftbad-Temperatur über. Schmp. nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther: 68—70°.

Das Pikrat der Base Va schmolz nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol und mehrstündigem Trocknen bei 10 mm und 60° bei 174—176° im Vak.-Röhrchen⁸⁾.

Das Benzoylderivat⁸⁾ der Base Va schmolz (aus Alkohol) bei 134—135°.

3.211 mg Sbst.: 2.072 mg AgJ.

C₂₂H₂₃O₃N. Ber. CH₃O 8.59. Gef. CH₃O 8.53.

Das Säure-amid VIa schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 116—117°⁸⁾.

3.336 mg Sbst.: 8.855 mg CO₂, 2.200 mg H₂O.

C₁₆H₂₁O₃N. Ber. C 72.20, H 7.07. Gef. C 72.39, H 7.38.

Durch Ringschluß mit P₂O₅ und Reduktion mit Zinn und Salzsäure entstand die Phenol-Base I in einer Ausbeute von 30.1%. Schmp. nach dem Umlösen aus Methylalkohol-Äther: 174—176° im Vak.-Röhrchen.

3.330 mg Sbst.: 8.335 mg CO₂, 2.495 mg H₂O.

C₁₁H₁₅O₂N. Ber. C 68.35, H 7.80. Gef. C 68.27, H 8.38.