

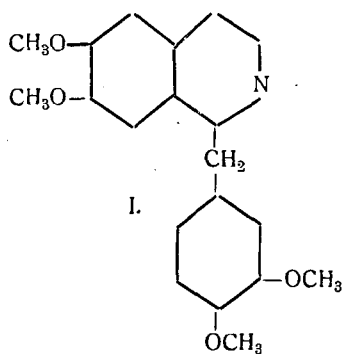
Arylecetsavak és spasmolytikus hatású isochinolin- származékok új synthesise.

Írta: FODOR GÁBOR.

Elméleti rész.

Az isochinolinvázas alkaloidák egyik jellemző képviselője a papaverin, amelyet kiváló spasmolytikus hatása miatt a gyógyászatban elterjedten alkalmaznak.

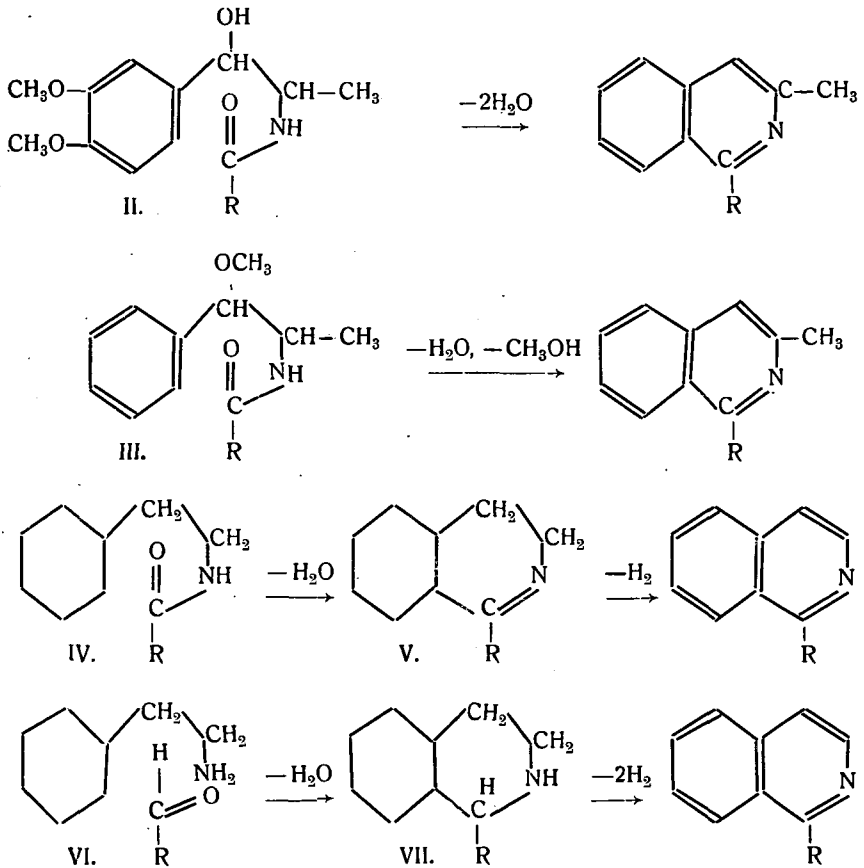
A papaverin szerkezetét *Goldschmidt* (1) lebontással, *Pictet* és *Gams* (2) pedig synthesissel igazolták. Vizsgálataik szerint a papaverin 1-homoveratryl, 6.7.-dimethoxyisochinolin. (1)



Mivel úgy a papaverin, mint az azzal közeli chemiai vonatkozásban álló isochinolinbázisok tudományos és gyógyászati szempontból egyaránt fontos vegyületeknek bizonyultak, csakhamar megindultak a vizsgálatok, amelyek papaverin-typusú isochinolinszármazékok racionális synthesisének megvalósítására törekedtek.

Elvileg két úton lehet papaverin-typusú isochinolinszármazékokhoz jutni. Az egyik úton aryl-alkanolaminek, (3) illetve

ezek aethereinek (4) acylezett származékait (pl. II. illetve III.) intramolekuláris vízlehasítással egy lépésben isochinolinbázissá alakítják. A másik eljárás mód aryl-alkylaminekből indul ki; vagy acylezett aryl-alkylamint (IV) zárunk dihydroisochinolinbázissá, (5) (V) amelyet aztán dehydrogénezünk, vagy pedig aldehidekkel kondenzáljuk az aryl-alkylamint (VI.) tetrahydroisochinolinbázissá (VII.) s ezt dehydrogénezük. (6)



Az első synthesis-typus előnye, hogy dehydrogénezés nélkül egyenesen isochinolinbázishoz jut, hátránya, hogy az aryl-alkanolaminek, labilis voltuknál fogva, előállításuknál sok nehézséget okoznak.

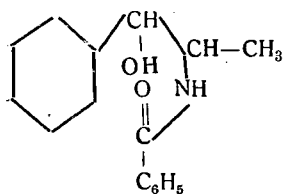
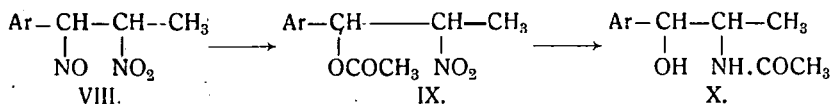
A második elvi út előnye az aryl-alkylaminek relatív stabilitása; hátránya, hogy dehydrogénezés útján vezet az

isochinoliniszármazékokhoz, továbbá, hogy az aryl-alkylaminek racionális előállítása egyelőre megoldatlan feladat.

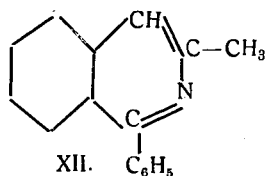
Mondhatjuk, hogy isochinolinbázisok racionális synthesisének előfeltételei: 1. racionális alkanolamin synthesis, 2. racionális arylecetsav-synthesis.

Az első feltétel teljesítésére *Bruckner* (7) és munkatársai új eljárást dolgoztak ki, amelynek alapján acetylezett aryl-propanolaminek racionális előállítását megoldották, egyben pedig lehetővé tették 3-methyl-isochinolinbázisok egyszerű felépítését.

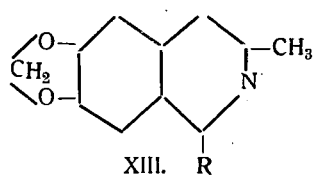
Bruckner propenylláncú phenolaetherek ψ -nitrositjeiből (VIII) α -aryl α -acetoxy- β -nitropropanon (IX) keresztül elektrolytos reducióval kitűnő termeléssel kidolgozta α -aryl- β -N-acetylamino-propanolok (X) előállítását, amelyeket *Vinkler* (8) savas desacetylezéssel és oldatban Schotten-Baumann szerint történt benzoylezéssel α -aryl- β -N-benzoylamino-propánollá alakított át (XI. typus), majd ebből intramolekuláris vízlehasítással a 3-methylisochinolin-1-phenyl származékához jutott (XII. typus). Ezzel egyrészt elkerülte az érzékeny aminoalkohol



XI.



XII.



XIII.

izolálását, másrészt megmutatta az elvi útát, amelyen keresztül 3-methylisochinolinekhez eljuthatunk. Ezen az úton *Bruckner* és *Krámlí* (9) az isosafrol származékaiból kiindulva, számos, a Merck-gyár szabadalmát képező spasmolytikus hatású 1-aryl — (illetve homoaryl) — 3-methyl-6.7-methylendioxyisochinoliniszármazék (XIII) racionális synthesisét valósította meg.

Célom az volt, hogy e két kutató vizsgálatait az isomethyleugenol származékaira is kiterjesszem s ilyen módon több, a papaverinnel egészen közeli vonatkozásban álló, vagy azzal isomer isochinoliniszármazék racionális synthesisét ki-

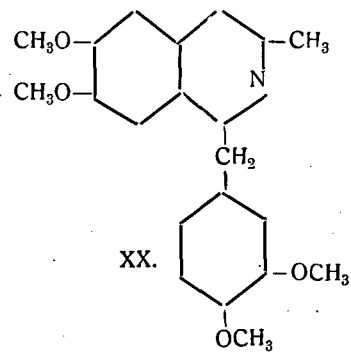
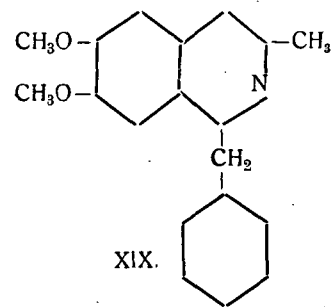
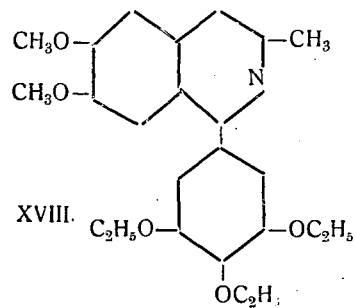
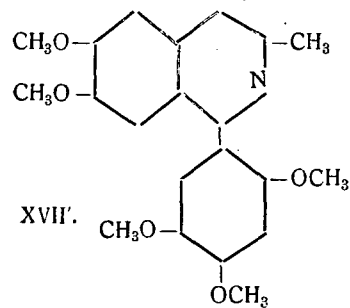
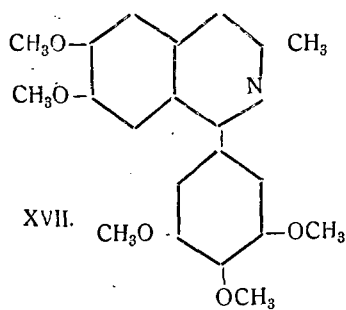
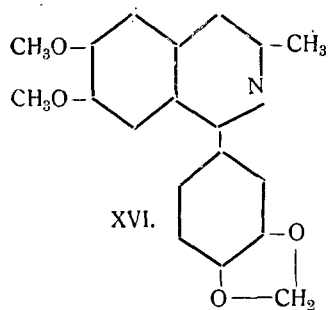
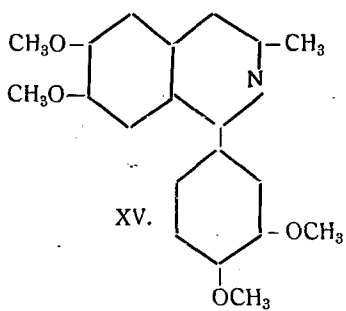
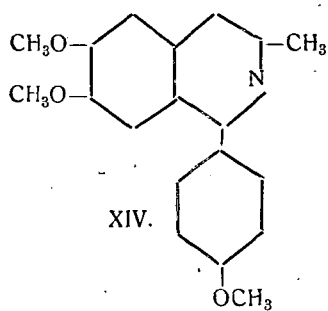
dolgozzam. Mindenekelőtt a *Bruckner*-féle alkanclamin-synthesist kellett a methyl-isoeugenol esetén is nagyobb anyagemennyiségekre alkalmaznom.

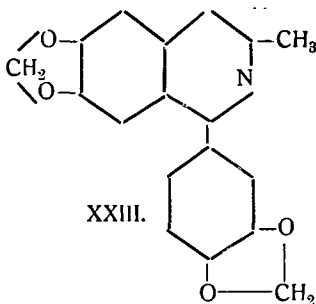
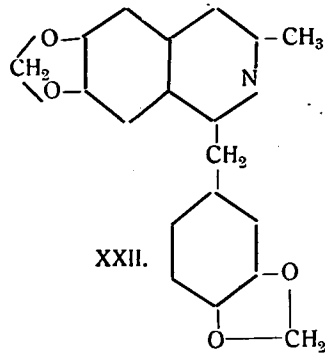
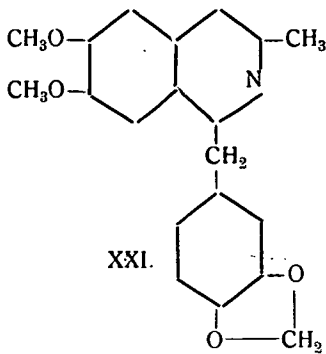
Sikerült egyszerre 350 gr isomethyleugenol ψ -nitrositet (VIII. typus) ecetsavanhydrid segélyével orthophosphorsav jelenlétében csaknem quantitative α -3.4-dimethoxy-phenyl- α -acetoxy- β -nitropropanná (IX. typus) alakítanom, ennek elektrolytos redukciójával pedig ugyancsak jó termeléssel eljutottam az α -3.4-dimethoxy-phenyl- β -N-acetylaminopropanolhoz (X. typus). Ez utóbbinak kénsavval történt desacetylezése után vizes, enyhén lúgos közegben különböző alkoxybenzoyl- és alkoxyphenylacetylchloridokkal végeztem el a szabad aminopropanol acylezését.

Az acylezés kivitelével kapcsolatosan azt a megfigyelést tettem, hogy ha szobahőmérsékleten vittem be a savchlorid benzolos oldatát az acylezendő aminopropanol oldatába, általában meglehetősen rossz termeléssel, nehezen kristályosodó és gyantával szennyezett acylamint kaptam, míg 40—50° között pár perc alatt igen tiszta és nagymennyiségű acylezett származék kristályosodott ki a reakciós elegyből. Ezt a tényt a kísérleti részben számadatokkal is alátámasztom.

Az acylezett származék intramolekuláris kondenzációját az alkoxyphenacetylszármazékoknál toluolos, az alkoxybenzoylszármazékoknál xylolos közegben végeztem. Az isosafrol származékok gyűrűzárásánál *Bruckner* és *Krámlí* (9) azt észlelték, hogy a benzyl-isochinolinek enyhébb behatásra, könnyebben képződnek, mint a megfelelő phenylisochinolinek. Ezzel szemben úgy tapasztaltam, hogy az isomethyleugenolból levezethető acylaminekből a phenyl-isochinolinek képződése maximálisan 10 percet vesz igénybe, míg a benzyl-isochinolinek 30—60 perc alatt képződnek. A keletkezett isochinolinbázisokat igen jól kristályosodó chlorhydrátjaik alakjában izoláltam, melyekből a szabad bázisok lúggal könnyen felszabadíthatók.

Ilyen módon eljutottam a következő 1-aryl, ill. homoaryl-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolinbázisokhoz: 1-anisyl-, (XIV), 1-veratryl- (XV), 1-piperonyl- (XVI), 1-trimethylgallyl- (XVII), 1-asaryl- (XVII'), 1-triaethylgallyl- (XVIII), 1-benzyl- (XIX), 1-homoveratryl- (XX) és az 1-homopiperonyl-3-methyl-6.7-dimethoxyisochinolinhez (XXI).





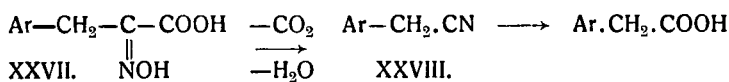
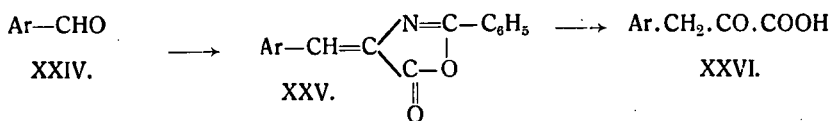
A multban kizárólag a substituált benzylisochinolineket hitték hatékony spasmolyticumoknak, mert chemiailag ezek állanak a papaverinhez legközelebb. Újabban megállapították; hogy a physiologiai hatás nemcsak a chemiai szerkezettel, hanem bizonyos fizikai tulajdonságokkal is kapcsolatban van. Pl. aránylag eltérő szerkezetű, de azonos molekulásúlyú vegyületek azonos physiologiai hatást fejtenek ki. Minthogy a benzylisochinolinek felépítéséhez szükséges arylecetsavak nehezen hozzáférhetők, míg az alkoxybenzoesavakat könnyű előállítani, igyekeztek a substituált benzylgyök helyébe substituált phenylgyököt bevinni, s hogy a molekulásúly azonos maradjon, a methylenhid helyett az isochinolinváz 3-as számú szénatomján methylcsoportot tartalmazó vegyületeket állítottak elő. A Merck-gyár szabadalmazott spasmolyticumai (pl. Eupaverin (XXII) Neupaverin (XXIII)) részben ilyen 3-methyl-isochinolin-származékok. Ez a tény nagy jelentőséget kölcsönöz a 3-methyl-isochinolin származékainak. (11)

Az általam felépített isochinolinbázisok közül ezek szerint elsősorban a papaverinrel isomer 1-veratryl-3-methyl-6.7.-

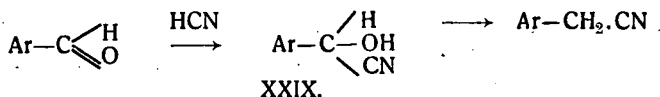
dimethoxyisochinolin (XV) jelentős. Érdekes annak vizsgálata, hogy milyen eltolódást idéz elő a spasmolytikus hatásban a methoxyl-csoportok száma, továbbá, hogy pl. két isomer penta-methoxy-isochinolin physiologiai hatása eltérő-e vagy azonos. Az általam készített új isochinolinbázisok lehetővé teszik ennek a kérdésnek physiologiai kísérletek alapján való tanulmányozását.

Papaverin típusú isochinolinbázisok előállításának racionalitása nemcsak az aryl-alkylaminek, illetőleg aryl-alkanolaminek készítmódjától függ, hanem a synthesishez szükséges másik komponens — vagyis az arylecetsav — készítmódjától is. Mivel ugyanis általában a benzylisochinolinek spasmolyticus hatása igen erős és kevésbé toxikusak, mint az arylisochinolinek, továbbra is fontos kérdés marad az arylecetsavak rationális synthesise.

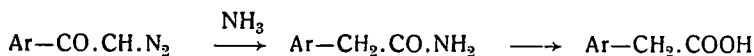
Arylecetsavakat, helyesebben alkoxy-phenylecetsavakat csaknem minden esetben aromás aldehydekből építettek fel. A synthesisek két típusba oszthatók: 1. Az aromás aldehydből (XXIV) reaktív methylenecsoportot tartalmazó vegyülettel (pl. hippursav, rhodanin) nyert kondenzációs terméket (XXV) pyroszőlősavszármazékká (XXVI) alakították, majd ennek oximjéből (XXVII) egyidejű vízelvonással és decarboxylezéssel homosavnitrilt nyertek (XXVIII), amelyből az arylecetsav elszappanosítással könnyen előállítható. (10)



2. Az aromás aldehydből HCN additíóval mandulasavszármazékot készítenek (XXIX), majd ezt redukálják homosavszármazékká. (12)



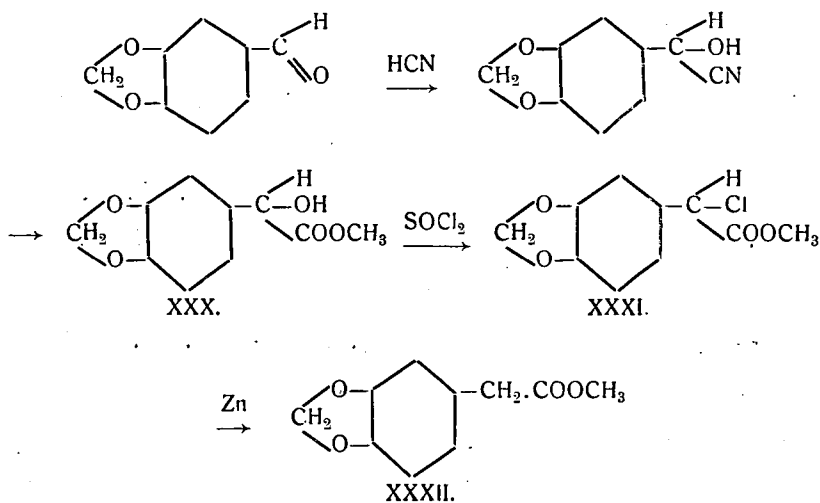
Teljesség kedvéért meg kell említenem egy acetoveratronból dimethylamin és kén hatására végbemenő synthesis is, (13) amelynek mechanizmusa egyelőre még ismeretlen, továbbá bizonyos diazoketonok (14) benzoészavhomológgá történő átalakítását. Ez utóbbi útát következő séma szemlélteti:



Mindezen synthesisek közös hibája, hogy nem gazdaságos kiindulási anyagokkal, pl. hippursavval végezhető el, továbbá, hogy átlag 4–6 fázisban mennek végbe, ami ugyancsak csökkenti a racionalitást, végül, hogy igen gyakran nem egyirányban haladó reakciókat alkalmaznak.

Feladatomból tűztem ki az arylecetsavakhoz vezető elvi útrövidítését, illetve új, egyszerű elvi útak kidolgozását. Kísérleteimről a következőkben számolok be.

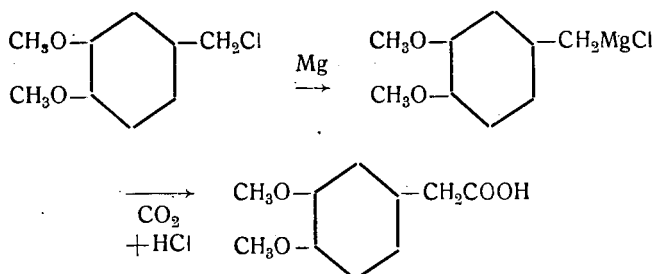
Legelőször a kétségkívül legjobb *Slotta-Haberland* synthesis (11) megjavítását kíséreltem meg. A *Slotta-Haberland* synthesis menetét a következő séma mutatja:



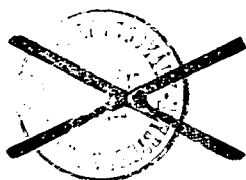
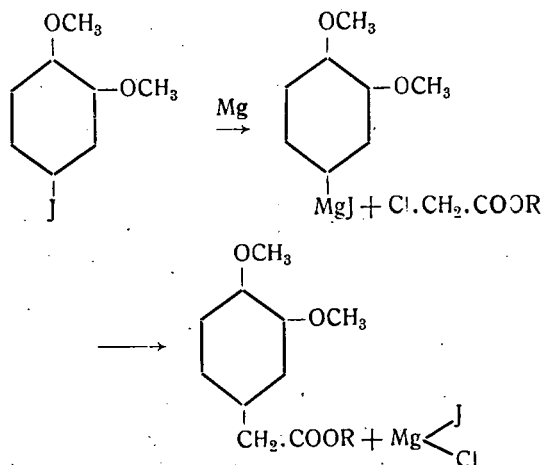
E synthesis hibája többek között az, hogy a methylenedioxyphenylchloroecetsavas methylester (XXXI) Zn-poros, acetonban végzett redukciójánál csak 30% homopiperonylsavmethylester (XXXII.) és mintegy 60% methylenedioxymandulasav-

methylester (XXX) keletkezik. Tervem az volt, hogy a chlor-estert Mg-mal Grignard vegyületté alakítom, amely vízzel elbontva homosavestert szolgáltatna. A chlorester azonban nem reagál Mg-mal.

Egy másik elgondolásom szerint a dimethoxybenzaldehydet vegyes Cannizzaro reakcióval (15) dimethoxybenzyl-alkohollá redukáltam s az ebből készült homoveratrylchloridot, bromidot és jodidot kísértem meg Grignard vegyületté átalakítani. Az ilyen típusú Grignard vegyület ugyanis CO₂-dal könnyen volna homosavvá átalakítható:



Érdekes módon egyik dimethoxybenzylhaloid sem reagált Mg-al, noha mindhárom vegyület igen mozgékony halogenatomot tartalmaz. Plauzibilis lett volna a könnyen nyerhető 4-jódveratrol Grignard vegyületét chloreccetsavszármazékkal reakcióba vinni és így eljutni a homoveratrum-savhoz:



A jodveratrol azonban katalysatorok alkalmazásával (pl. methylmagnesiumjodid) aethyl- és isoamylaetheres közegben sem lépett Mg-mal reakcióba.

Megkísértem veratrolt a benzol analógiájára (16) diazoecetesterrel additios reakcióba vinni s a keletkező substituált norcaradiencarbonsavestert alkoxyphenylecetesterré alakítani. Kísérleteim eredménytelenek voltak, mert a veratrol nem reagál diazoecetsavval.

Ezekután allylláncú phenolaethereket kísértem meg oly módon oxydálni, hogy a kettős kötés helyzete rögzítve maradjon. E célból benzoepersavval és acetopersavval kísértem meg a methyleugenol oxydációját. Izoláltam egy olajos vegyületet, amely megfelelő tisztítás után végzett analysis tanúsága szerint nem a várt methyleugenoloxynak, hanem homoveratrumaldehydnek látszott. Minthogy azonban egyrészt nem sikerült megfelelő mennyiségű 2.4. dinitrophenylhydrazont előállítani belőle, másrészt Ag_2O -al és brómlúggal végzett oxydatiós kísérletek nem adtak savtermészetű vegyületet, arra kellett következtetnem, hogy az anyag nem egységes és főtömege nem aldehjdkarakterű.

További kísérleteim kiindulási anyagául az acetoveratront (XXXIII) választottam, amely az ipari guajacolból methylezéssel, majd ezt követő Friedel-Crafts reakcióval kitünő termeléssel nyerhető. A dimethoxyacetophenont (XXXIII) dimethoxyphenylglyoxylsavvá (XXXIV) oxydáltam s a keletkezett α -ketonsavat kísértem meg homoveratrum-savvá (XXXV) redukálni.

A dimethoxyphenylglyoxylsavat először *Ciamician* és *Silber* (17) állították elő, methylisoeugenolból, alkalikus permanganattal végzett oxydatió útján. Később *Bougault* (18) ugyanezen oxydatiós folyamat mechanizmusának vizsgálatánál kísérleti úton megállapította, hogy a dimethoxyphenylglyoxylsav, általában aryl-glyoxylsavak, aryl-methyl-ketonokból, a láncvégi methylcsoport enyhe oxydációján folytán keletkeznek. *Bougault* nem dolgozta ki praeparative a dimethoxyphenylglyoxylsav előállítását s így első feladatomban az volt, hogy említett kutató kísérlete alapján ezen α -ketonsavat tisztán, jó termeléssel nyerjem. E célból az oxydatiót, *Bougaulttól* eltérően nem fölös, hanem számított mennyiségű $KMnO_4$ -tal koncentrá-

tabb oldatban végeztem, amelyet lassú adagolással adtam a keton vizes emulsiójához. Minthogy az oxydációnál a ketonsavon kívül mindig keletkezik veratrumsav is, fontos kérdés a két savkarakterű anyag tökéletes elválasztása. Ezt a feladatot *Ciamician* és *Silber* frakcionált kristályosítás útján végzi el, ami nagy veszteséggel jár és nem vihető quantitative keresztül.

Ezzel az eljárással szemben sikerült praktikusabb utat találnom, amely lehetővé teszi a két sav elválasztását. Az elválasztás azon a tényen alapul, hogy rézsulfáttal dimethoxyphenylglyoxylsav vízben oldhatatlan rézsót képez, míg a veratrumsav ilyen módon nem választható le. Ennek oka az, hogy a ketonsav jóval erősebb sav a veratrumsavnál.

Az így nyert dimethoxyphenylglyoxylsav carbonylcsoportját először *Clemmensen* (19) módszerével, tehát amalgamozott Zn + sósavval kíséreltem meg methylené redukálni. Vizsgálataim tanúsága szerint azonban a koncentrált sósav hatására a ketonsav már 60°-on is teljesen elgyantásodik.

Ezért a *Wolff-Kishner* (20) módszerhez folyamodtam. Ennek lényege az, hogy a C=O tartalmú vegyület hidrazonját vagy semicarbazonját magasabb hőmérsékleten, nyomás alatt NaOC₂H₅-tal, vagy KOH-dal reagáltatjuk, amikor is nitrogen lehasadása közben közvetlenül a megfelelő methylenvegyület keletkezik.

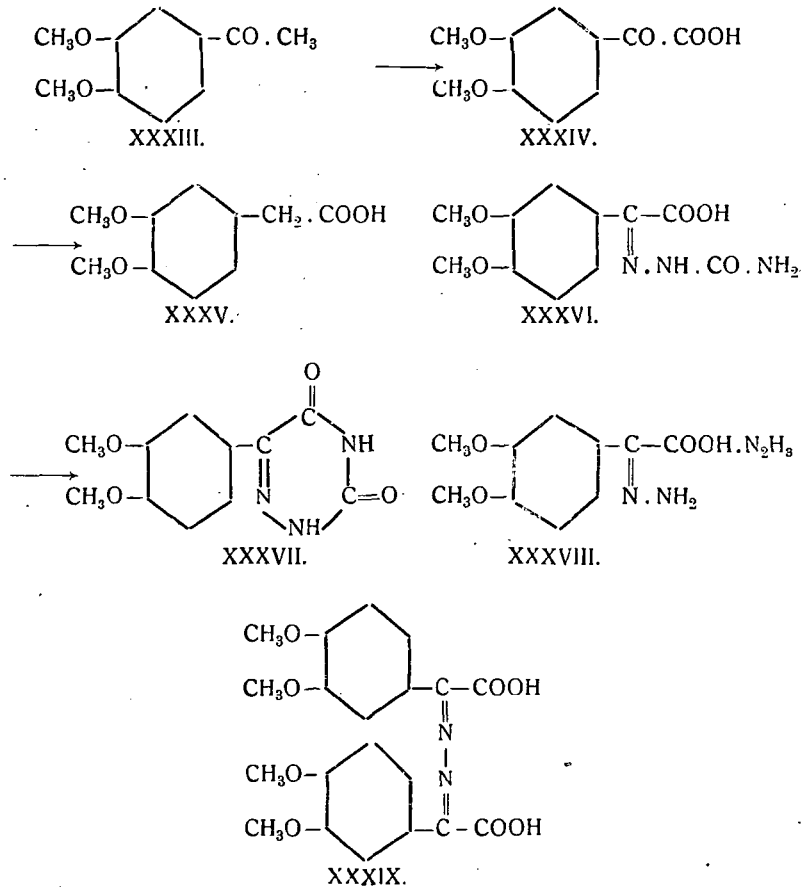
A ketonsavat semicarbaziddal vittem reakcióba, a primär keletkezett semicarbazon (XXXVI) azonban momentán a megfelelő diketotriazin származékká (XXXVII) alakult s így deszotálás céljaira alkalmatlanná vált.

Hydrazinnal, a dimethoxyphenylglyoxylsav hidrazon-diammoniumsóját (XXXVIII) állítottam elő s ezt megkíséreltem NaOC₂H₅ jelenlétében bombacsőben, alkoholos közegben deszotálni. Rövid behatás azonban a megfelelő azinhez (XXXIX. típus) vezetett, míg hosszabb reakció folyamán egy olajos terméket izoláltam. Ez valószínűleg dimethoxytoluol volt, amely a ketonsavhidrazon decarboxylezése folytán képződött veratrumaldehydhidrazonból keletkezhetett.

Mindezen negatív kísérletek arra készítették, hogy a ketonsavat katalitikus redukciónak vesse alá. Kísérletem ezuttal eredménnyel járt: a dimethoxyphenylglyoxylsav legalább is részben, Pd-os csontszén segítségével homoveratrumsavvá,

3.4. dimethoxyphenylecetsavvá alakult (XXXV). Ezzel sikerült egy új elvi útát találnom, amelynek segítségével a könnyen nyerhető α -ketonsavakból, tehát substituált phenylglyoxylsavakból a megfelelő arylecetsavakhoz egy lépésben juthatunk.

Az elvi út rationalizálása további kísérleti munka feladata.



Kísérleti rész.

I.

Acylaminek előállítására irányuló kísérletek.

α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -nitropropanol-acetat. (IX).

300 gr methylisoeugenol- ψ -nitrositet 800 ccm ecetsavanhydridben suspendálunk és 3 ccm ecetsavanhydrid-orthophosphorsav elegyet (ana partes) cseppentünk hozzá. Nitrosugáz fejlődés közepette a nitrosit oldatba megy. A barna színű oldatot erélyes kavarással vízbe öntjük; a fölös ecetsavanhydrid elbomlása után citromsárga kristályos anyag válik ki, Szűrjük, vízzel mossuk, aetherrel digeráljuk és methanoltól egyszer kristályosítjuk. Termelés 250 gr, vagyis 75 %. Op.: 92°. Irodalmi op.: 92°.

α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-acetylaminopropanol (X),

Bruckner (Liebigs Ann. 518,226) szerint készült. Op.: 130—131°.

α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -phenylacetylaminopropanol (II.) R = benzyl.

4 gr α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-acetylaminopropanolt 40 ccm 10 %-os kénsavval 1 óráig melegítünk. Az enyhén sárgás színű oldatot melegen csontszénnel derítjük, majd szűrés után methylvörös indikátor jelenlétében 2n luggal meglugosítjuk és erélyes kavarással 3-2 gr frissen destillált (F_{p23} : 104°) phenylecetsavchlorid 25 %-os benzolos oldatát adjuk hozzá. Az acylezett amin növekedő viscositást mutató olaj formájában kiválik. A vizes részt leöntjük, az olajos acylamint kevés methanolban oldjuk és a jég szekrényben állani hagyjuk éjszakán át. Eközben az anyag átkristályosodik, azonban még olajos részeket is tartalmaz. A phenylecetsav nyomok eltüntetésére mozsárban Na₂CO₃-al péppé gyurjuk, majd szűrjük, vízzel, pár csepp jeges methanollal és aetherrel mossuk. Benzoltól kristályosítva hófehér prizmák. Op.: 116°. Kitűnően oldódik methyl- és aethylalkoholban, aethylacetatban; vízben, petrolaetherben és ligroinban oldhatatlan. Analysishez benzoltól négyszer átkristályosítottam.

Analysis: $C_{19}H_{20}O_4N$ 5,001 mg anyag 12,590 mg CO_2 2,700 mg H_2O
 C szám.: 69,03 % H szám.: 7,06 %
 C talált: 68,80 % H talált: 7,21 %

α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-homoveratroylaminopropanol (II.)
R = homoveratryl.

0,4 gr *Sturgis* (24) szerint készült homoveratrum-savat 3,5 ccm benzolban 1,2 ccm thionylchloriddal visszafolyás alatt egy óráig 35°-on tartunk. A sósavfejlődés megszűnte után a savchlorid benzolos oldatát 0,4 gr α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-acetylaminopropanolból fent leírt módon desacetylezéssel készített α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -aminopropanol enyhén lugosított vizes oldatához adjuk erélyes rázogatós közepette. Az elegy kb. 50°-ra felmelegszik és kiválik egy olajos anyag, amely éjszakán át a jégsekrényben állva megdermed. Egyszer vizes methanolból átkristályosítva szintelen tüket kaptam. Op.: 142°. Analysishez nem tisztítottam, mert a belőle készítendő 3-methylpapaverin előállításához el kellett kerülnöm a kristályosítási veszteséget.

α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-homopiperonoylaminopropanol.
(II.) R = homopiperonyl.

0,5 gr *Slotta-Haberland* (11) szerint készült homopiperonyl-savat a homoveratumsav analógiájára chloriddá alakítunk, majd a savchlorid benzolos oldatát 0,5 gr acetylaminovegyületből fent leírt módon készült szabad aminopropanol 2n lugos oldatához adjuk erélyes rázogatós közben. Pár perc múlva kristályos anyag válik ki. Szűrés, vizes és methanosos mosás után tiszta methanolból hófehér lemezek alakjában kristályosodik. Op.: 156°. Mivel attól tartottam, hogy a melegben végbe menő reakciónál nem az acylamint kaptam meg, hanem az aminopropanol lugos bomlásának (21) termékét, az N- ω -oxyveratryl- α -oxy- β -aminodihydroisoeugenolmethylaethert, amelynek op.-ja 151°, keverési olvadáspontot néztem. A két anyag keveréke azonban már 140°-nál olvadni kezdett, tehát számottevő depressiót mutatott. Analysishez methanolból kétszer kristályosítottam.

Analysis: $C_{20}H_{23}O_5N$ 2,507 mg anyag 6,178 mg CO_2 1,454 mg H_2O .
 C szám.: 64,31 % H szám.: 6,21 %
 C talált: 64,63 % H talált: 6,24 %

α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-anisoylaminopropanol. (II.)
R = anisyl.

5 gr acetylaminovegyületet a fent leírt módon desacetylezünk, majd a csontszenes derítés után melegen leszűrt oldatot methylvörös jelenlétében meglugosítjuk és 5 gr anisoylchlorid 20 ccm benzolban készített 35—40°-os oldatát adjuk hozzá, erélyes kaválás közben. Néhány perc múlva kristályosan kiválik az acylezett termék. Pár órai állás után szűrünk, a terméket Na_2CO_3 -oldattal, vízzel, jeges methanollal, végül aetherrel mossuk és vacuum-exsiccatorban megszáritjuk. Termelés nyers acylaminban 5,2 gr. Methanolból jól kristályosítható. Szintelen tűk. Op.: 136°.

Analysis: 4,607 mg anyag 11,118 mg CO_2 2,865 mg H_2O
 $C_{19}H_{23}O_5N$ C szám.: 66,08 % H szám.: 6,74 %
 C talált: 65,82 % H talált: 6,96 %

α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-veratroylaminopropanol (II.)
R = veratryl.

8 gr veratrumsavból H. Meyer módszerével készült veratroylchloridot 35—40 ccm thiophenmentes benzolban oldunk és 10,2 gr acetylaminovegyületből az ismert módon készült aminopropanol enyhén lugos oldatához adjuk, erélyes kaválás közben. 30 perc múlva az olajosan kivált acylezett termék átdermed. Pár óráig a jégszekrényben állani hagyjuk, majd vízzel, pár csepp jeges methanollal, végül aetherrel mossuk és exsiccatorban szárítjuk. Nyers termék súlya 10 gr. Analysis-hez methanolból háromszor frakcionáltan kristályosítjuk. Az első frakció op.: 121—122°.

Analysis: 5,020 mg anyag 11,653 mg CO_2 3,050 mg H_2O .
 $C_{20}H_{25}O_5N$ C szám.: 63,97 % H szám.: 6,71 %
 C talált: 63,37 % H talált: 6,80 %

*α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-piperonylaminopropanol. (II.)**R = piperonyl.*

1. Hidegen vezetett acylezéssel: 3 gr piperonylchloridot 12 ccm benzolban oldunk és az így készült oldatot 4 gr acylaminból a leírt módon felszabadított aminopropanol alkalikus, vizes oldatához adjuk, erélyes kavarással közben. Csakhamar kiválik egy olajos anyag, amely a jégszekrényben lassan porszerű kristálytömeggé dermed. Szűrjük, vízzel, aetherrel mossuk. Nyers termék 2 gr. Vizes metanolból átkristályosítva, op.: 104° . Valószínűleg kristályvizet tartalmaz. 2. Melegesen vezetett acylezéssel: 5 gr piperonylchloridot 45° -on 20 ccm benzolban oldunk és 5,2 gr acetylaminból készült aminopropanol kb. 40° -os oldatához adjuk, erélyes kavarással közben. Kb. 5 perc múlva kristályosan kiválik az acylezett termék. Leszűrjük, szokásos módon átmoszuk, végül metanolból kristályosítjuk. Hófehér tüllakú mikrokristályok. Op.: 148° . Termelés: 8,6 gr. Analysishez metanolból kétszer átkristályosítjuk, 100° -on P_2O_5 felett szárítjuk.

| | | | |
|--------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| Analysis: | 5,796 mg anyag | 13,508 mg CO_2 | 3,140 mg H_2O |
| $C_{19}H_{21}O_5N$ | C szám.: 63,48 % | H szám.: 5,89 % | |
| | C talált: 63,55 % | H talált: 6,06 % | |

 *α -3. 4. dimethoxyphenyl- β -N-trimethylgalloylaminopropanol.**(II.) R = trimethylgallyl.*

2,1 gr acetylaminovegyületet a leírt módon desacetylezünk, majd az alkalikussá tett oldathoz 2 gr trimethylgalloylchlorid 25 ccm benzolban készített 35° -os oldatát öntjük, erélyes kavarással közben. Körülbelül 15 perc múlva a kivált olajos anyag átdermed. Jégszekrényben pár óráig állni hagyjuk, majd szűrjük és a szokásos módon átmoszuk, végül metanolból kristályosítjuk. Fehér mikrotűk. Op.: 159° . Analysishez metanolból ötször átkristályosítottam és P_2O_5 fölött vacuumban szárítottam.

| | | | |
|--------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| Analysis: | 4,160 mg anyag | 9,422 mg CO_2 | 2,567 mg H_2O |
| $C_{21}H_{27}O_7N$ | C szám.: 62,18 % | H szám.: 6,18 % | |
| | C talált: 61,96 % | H talált: 6,22 % | |

α-3.4. dimethoxyphenyl-β-N-asaroylaminopropanol. (II.)

R = asaryl.

Ebben az esetben a melegen végzett acylezés nem volt megfelelő. Ezért szobahőmérsékleten, carbonatos közegben végeztem el az asaroylezést.

2,5 gr. asaronsavból *Harászti* (23) szerint asaroylchloridot készítettem, s a savchlorid 8%-os benzolos oldatát 2,6 gr acetylaminból készült aminopropanol hideg oldatába vittem, erélyes kavarással közben. Hosszabb ideig tartó kavarással után egészen kevés barna színű acylezett termék válik ki, amely methanolból kristályosítható. Op.: 144°.

| | | | |
|--------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| $C_{21}H_{27}O_7N$ | 1,221 mg anyag | 2,775 mg CO_2 | 0,843 mg H_2O |
| Analysis: | C szám.: 61,96 % | H szám.: 6,76 % | |
| | C talált: 61,98 % | H talált: 7,26 % | |

α-3.4. dimethoxyphenyl-β-N-triaethylgalloylaminopropanol. (II.) triaethylgallyl.

1,7 gr 3.4.5. triaethylbenzoylchloridot 6 ccm benzolban oldunk, majd 1,8 gr acetylaminból készült aminopropanol lugos oldatához adjuk, kavarással közben. Barnásszínű olaj válik ki, amely methanolban oldva, csontszénnel derítve, hófehér tűkben kristályosodik. Termelés 1,5 gr. Kétszer methanolból átkristályosítva op.: 75°. Szobahőmérsékleten szárítva egy mol. CH_3OH -t tartalmaz.

| | | | |
|---------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| Analysis: | 4,550 mg anyag | 10,340 mg CO_2 | 3,046 mg H_2O |
| $C_{24}H_{33}O_7N \cdot CH_3OH$ | C szám.: 62,53 % | H szám.: 7,78 % | |
| | C talált: 61,98 % | H talált: 7,49 % | |

P_2O_5 fölött 50°-on két óráig szárítva:

| | | | |
|--------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| $C_{24}H_{33}O_7N$ | 4,803 mg anyag | 11,359 mg CO_2 | 3,326 mg H_2O |
| | C szám.: 64,38 % | H szám.: 7,44 % | |
| | C talált: 64,49 % | H talált: 7,74 % | |

II.

Isochinolinok előállítására irányuló kísérletek.*1-benzyl-3-methyl-6.7. dimethoxyisochinolin (XIX.)*

0,3 gr phenacetylaminovegyület 10 ccm Na-száraz toluolban oldunk, 1 ccm POCl_3 -ot adunk hozzá és egy óráig 110° -on tartjuk, glicerinfürdőben, visszafolyásos hűtővel ellátott lombikban.

A kihűlt reakcióelegyet vízbe öntjük, a vizes réteget elválasztjuk, a toluolos réteget kétszer forró vízzel átrázzuk, az egyesített vizes oldatot 50 %-os luggal meglugosítjuk, amikor is az isochinolinbázis olajosan kicsapódik. Centrifugálás után vizes methanolból hófehér sefymes mikro tűk alakjában kristályosodik. Op.: 106° .

Analysishez háromszor vizes methanolból átkristályosítottam, majd vacuumpisztolyban 80° -on két óráig szárítottam.

Analysis: 4,545 mg anyag 12,979 mg CO_2 2,775 mg H_2O

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ C szám.: 77,78 % H szám.: 6,63 %

C talált: 77,83 % H talált: 6,83 %

Chlorhydrat. A bázist forró híg sósavban oldjuk, lehüléskor kiválik a színtelen, tűs-kristályos chlorhydrat, amely egy mol kristályvizet tartalmaz. Op.: 204° .

Analysis: 4,920 mg anyag 11,772 mg CO_2 2,910 mg H_2O

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NCl}$ C szám.: 65,58 % H szám.: 6,37 %

C talált: 65,57 % H talált: 6,68 %

1-homoveratryl-3-methyl-6.7. dimethoxyisochinolin. (XX.)

(3-methyl-papaverin). 0,08 gr acylamint 10 ccm absolut tiszta xyolban 0,1 ccm POCl_3 -al hozunk össze, majd az elegyet 20 percig 120° -on tartjuk. Ezalatt az oldat zöldessárga színt ölt és egy olajos anyag válik ki. Vizes extractio után — 1. fent — lugosításra porszerűen válik ki az isochinolinbázis. Methanolból kristályosítva op.: 136° . Más után nyert anyag irodalmi (6) op.-ja 136° .

1-homopiperonyl-3-methyl-6.7. dimethoxyisochinolin. (XXI.)

0,08 gr acylamint 4 ccm Na-száraz toluolban oldunk, majd 0,3 ccm „pro analysi“ POCl_3 -ot adunk hozzá s a reakcióele-

gyet 25—30 percig glicerinfürdőn 110°-on tartjuk. Kihülés után vízzel extrahálunk, a vizes oldatot csontszénnel derítjük, majd tömény NaOH-dal lúgosítunk.

Olajos anyag válik ki, amelyet centrifugálunk, majd methanoltól kristályosítunk. Színtelen mikrotűk. Op.: 175°.

Analysis: 4,832 mg anyag 12,590 mg CO₂ 2,396 mg H₂O
 C₂₀H₁₆O₄N C szám.: 71,18 % H szám.: 5,68 %
 C talált: 70,88 % H talált: 5,80 %

Chlorhydrat. Ha az isochinolinbázist forró híg sósavból átkristályosítjuk, lehülésnél finom tűk alakjában kiválik a chlorhydrat. Op.: 75°.

1-anisyl-3-methyl-6.7. dimethoxyisochinolinchlorhydrat. (XIV.)

1 gr anisoylamint 30 ccm absolut xyloban oldunk s az oldathoz 6 ccm POCl₃-ot adunk, az elegyet 6 percig 120°-on tartjuk, majd lassan lehűtjük. Vizes extractio után a csontszénnel derített oldatból luggal kicsapjuk a bázist, majd centrifugálás után forró híg sósavból kristályosítjuk. Csillogó, enyhén sárgás színű lemezek. Op.: 214°. Analysishez ötször híg sósavból kristályosítottam, majd három óráig vacuumpisztolyban P₂O₅ és CaCl₂ fölött 80°-on szárítottam; legvégül absolut alkohol és aether elegyből átkristályosítottam.

Analysis: 4,875 mg anyag 11,751 mg CO₂ 2,325 mg H₂O
 C₁₉H₁₉O₃NCl C szám.: 65,96 % H szám.: 5,83 %
 C talált: 65,74 % H talált: 5,97 %

Isochinolinbázis: Methanoltól fehér prizmák. Op.: 180°.

1-veratryl-3-methyl-6.7. dimethoxyisochinolin (XV.)

1 gr veratroylamint 30 ccm absolut xyloban oldunk s az oldathoz 6 ccm POCl₃-ot adunk, majd a reakcióelegyet 5 percig 120°-on tartjuk. Eközben a kezdetben színtelen oldat — mint a substituált phenylisochinolineknél általában — smaragdzöld színűvé válik. Kihülés és vizes extractio után a bázist luggal leválasztjuk. Methanoltól hófehér prizmák. Op.: 143°.

Analysis: 4,868 mg anyag 12,649 mg CO₂ 2,786 mg H₂O
 C₂₀H₂₀O₄N C szám.: 70,48 % H szám.: 6,58 %
 C talált: 70,78 % H talált: 6,40 %

Chlorhydrat. Ha a bázist forró híg sósavban oldjuk, lehülésnél csillogó mikrotűk alakjában kiválik a chlorhydrat. Op.: 193°.

1-piperonyl-3-methyl-6.7-dimethoxyisochinolin. (XVI.)

1 gr acylamint 75 ccm xyloban oldunk s az oldathoz 12 ccm POCl₃-ot adunk, a reakcióelegyet 5 percig 120°-on tartjuk. Vizes extractio, lugosítás és centrifugálás után az olajos bázist átesapjuk, majd methanoból kristályosítjuk. Hőfehér prizmák. Op.: 186°. Analysishez négyszer kristályosítottam tiszta methanoból.

Analysis: 5,568 mg anyag 14,467 mg CO₂ 2,720 mg H₂O

C₁₉H₁₇O₄N C szám.: 70,55 % H szám.: 5,30 %

C talált: 70,86 % H talált: 5,47 %

Chlorhydrat. Ha a gyűrűzárás után a xylos részét kevés forró vízzel átrázzuk, csillogó fehér tűk alakjában kiválik lehüléskor a chlorhydrat. Alkohol-aetherből kristályosítva op.: 190—191° (bomlás közben).

1-trimethylgallyl-3-methyl-6.7-dimethoxyisochinolin. (XVII.)

0,3 gr acylamint 12 ccm abszolút xyloban oldunk, 2 ccm POCl₃-ot adunk hozzá, az elegyet 5 percig 120°-on tartjuk, vízzel extrahálunk, lugosítunk és centrifugálunk. Az olajos bázist methanoban oldjuk, derítjük, lehülésnél kristályok válnak ki. Fehér prizmák. Op.: 176°.

Chlorhydrat. A szabad bázist forró híg sósavban fölveszszük, lehülésnél kiválik egy csillogó lemezekben kristályosodó anyag. Op.: 122°. Analysishez ötször híg sósavból kristályosítottam.

Analysis: 4,101 mg anyag 9,293 mg CO₂ 2,226 mg H₂O

C₂₁H₂₄O₅NCl C szám.: 62,12 % H szám.: 5,96 %

C talált: 61,80 % H talált: 6,06 %

1-asaryl-3-methyl-6.7-dimethoxyisochinolin. (XVIII.)

Ezt a vegyületet tisztán qualitative sikerült megkapnom, minthogy a megfelelő acylamin igen rossz termeléssel keletkezik s így nem állott megfelelő mennyiségű kiindulási anyag rendelkezésre.

Kísérlet: 0,05 gramm acylamint 6 ccm xyloban 10 percig 0,1 ccm phosphoroxychlorid hatásának tettem ki 120°-on, majd a xyloos részt vízzel átráztam és lugosítottam. Kristályos anyag vált ki, amely savban momentán oldódott és luggal ismét kicsapható. Mindezen tulajdonságaiból arra lehetett következtetni, hogy valóban a megfelelő isochinolinbázis keletkezett. — Minthogy az anyag igen kis mennyiségben volt csak nyerhető, tisztítását nem tudtam elvégezni.

1-triaethylgallyl-3-methyl-6.7. dimethoxyisochinolin-chlorhydrat. (XVIII.)

0,5 gr acylamint 16 ccm xyloban oldunk, majd 3,6 ccm POCl_3 hatásának tesszük ki 120°-on 5 percig. Vizes extractiónál a vizes rétegből lehüléskor csaknem quantitative kiválik a chlorhydrat.

Híg sósavból kristályosítva op.: 201°.

Analysis: 2,980 mg anyag 6,816 mg CO_2 1,661 mg H_2O

| | | |
|--|-------------------|------------------|
| $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{NCl}$ | C szám.: 64,33 % | H szám.: 6,75 % |
| | C talált: 64,50 % | H talált: 6,45 % |

Ischinolinbázis. A chlorhydrat vizes oldatából tömény luggal kristályosan kicsapódó vegyület methanolból jól kristályosítható. Op.: 122°.

III.

Arylecetsavak előállítására irányuló kísérletek.

Methyleugenol oxydációja benzoepersavval.

2,14 gr. benzoepersavat 25 ccm absolut száraz chloroformban feloldottam, majd jégűtés közben 4,86 gr eugenol-methylaethert (Fp_3 : 107—110°) adtam hozzá. Az oldat azonnal sárgulni kezdett. 2 napig jégűszekrényben állva, a még mindig pozitív jódreakciót mutató oldatból benzoosav-tűk váltak ki. A chloroformos oldat ezután vízűgűrvacuumban bepűroljuk és a benzoosav eltűvolítása végett Na_2CO_3 -oldattal digeráljuk. A visszamaradt olajat kichloroformozzuk, az oldatot Na_2SO_4 -al szárítjuk, majd a bepűrolás után visszamaradt terméket 3 mm-es vacuumban töbű ízben fractionált destillációnak vetjük alá. 140°-on (állandó!) sűgűsbarna színű olaj destillált át.

Alkoholos oldatából 2.4. dinitrophenylhydrazin hatására

vörösbarna csapadék válik ki, amely azonban nem volt analysishez megfelelő tisztaságúvá kristályosítható s így az olajos oxydátíósterméket analysáltam. Az összegképlet két parallel analysis tanúsága szerint a homoveratrumaldehydnek felelne meg, vagyis

| | | | |
|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| $C_{10}H_{12}O_3$ | 5,435 mg anyag | 13,325 mg CO_2 | 2,965 mg H_2O |
| | C szám.: 66,63 % | H szám.: 6,71 % | |
| | C talált: 66,86 % | H talált: 6,56 % | |

Methyleugenol oxydátíója acetopersavval.

4,3 gr acetopersavat tartalmazó jégecet 30 gr-jához 0° -on lassan 10 gr frissen destillált methyleugenolt csepegtettem. Közeg: 200 ccm absolut aether. 14 nap mulva a sárgásszínű oldatból előbb az aethert, majd vízsugárvacuumban a jégecetet ledestilláljuk, a visszamaradt olajat Na_2CO_3 -oldattal átrázzuk, majd kichloroformozzuk. Az oldatot Na_2SO_4 -on szárítjuk, bepároljuk s a rum-színű maradékot 2 mm-es vacuumban többször fractionáltan destilláljuk, 143° -on (állandó!) aranysárga színű olaj destillál. 2. 4. dinitrophenylhydrazinnal csapadékot ad, amely igen rosszszul kristályosítható. Az olajos oxydációs termék összegképlete: $C_{10}H_{12}O_3$.

| | | | |
|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| $C_{10}H_{12}O_3$ | 3,750 mg anyag | 11,785 mg CO_2 | 2,965 mg H_2O |
| | C szám.: 66,63 % | H szám.: 6,71 % | |
| | C talált: 66,90 % | H talált: 6,93 % | |

A két különböző oxydálószer hatása folytán nyert termékek nyilván azonosak. Egyik esetben sem sikerült savtermészetű vegyületet nyerni.

3. 4. dimethoxyphenylglyoxylsav. (XXXIV.)

10 gr dimethoxyacetophenont 150 ccm destillált vízben erélyes kavarással emulgeálunk, majd jéghűtés közben egészen lassan 15 gr $KMnO_4$ és 8 gr KOH 500 ccm vízzel készített oldatát csepegtetjük hozzá. Három óra leforgása alatt végbemegy az oxydátíó, amit a tovább bevitt $KMnO_4$ színének megmaradása jelez. A fölös $KMnO_4$ -ot pár csepp formaldehyddel elszintelenítjük, a MnO_2 -t kiszűrjük s a sósavval pontosan semlegesített oldatot vízfürdőn szárazra pároljuk. A maradékot kevés vízben felvesszük, az oldatot számított mennyiségű konc. sósavval meg-

savanyítjuk s. a képződött savtermészetű anyagokat kiaetherezzük. Az aetheres oldatot bepároljuk, a visszamaradt ketonsavat és veratrumsavat forró vízben feloldjuk és koncentrált CuSO_4 -oldatot adunk hozzá. Haragoszöld csapadék válik ki, amelyet még forrón szűrünk. A szűrőn maradt dimethoxyphenylglyoxylsavas rezet kevés tömény sósavban oldjuk, majd kiaetherezzük a felszabadított ketonsavat s az aetheres oldat bepárlása és egyszeri, benzolból történt átkristályosítás után tiszta ketonsavat kapunk. Op.: 137° . Irodalmi op.-tal ez megegyezik.

3.4. dimethoxyphenylglyoxylsavhydrazon diammoniumsója.

0,8 gr ketonsavat 1,5 ccm absolut aethanolban oldunk, majd 0,5 gr hidrazinhydrat 1,5 ccm absolut alkoholos oldatához adjuk. Három napi állás után a jégszekrényben fehér tűk válnak ki az elegyből. Absolut aethanolból kristályosítva op.: 141° . Vízben igen könnyen oldható, benzolban oldhatatlan, savanyításra azint ad. Ezen tulajdonságok tökéletes analógiát mutatnak a Darapsky (22) által leírt phenylglyoxylsavhydrazon diammoniumsó tulajdonságaival.

3.4. dimethoxyphenylglyoxylsav reakciója semicarbaziddal.

0,2 gr dimethoxyphenylglyoxylsavat 15 ccm vízben oldottam, majd 0,3 gr semicarbazid chlorhydratot adtam hozzá és KOH-oldattal semlegesítettem. Fél órai melegítés után kivált egy szürkés kristálypor, amely alkoholból és aethylacetatból végzett tízszeri kristályosítás után élesen olvadt 212° -on. Fehér prizmák. Lúgban kevéssé, savban jól oldódik. E tulajdonsága, továbbá az analysis adatai szerint a vegyület 3.5. dioxo-6 (3' . 4' dimethoxyphenyl)-2.3.4.5. tetrahydro-1.2.4. triazin

Analysis: 2,045 mg anyag 0,299 ccm N_2

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3$: N szám.: 6,86 %
N talált: 6,69 %

(XXXVII). A reakció analóg az α -ketonsavak és semicarbazid között végbemenő reakcióval.

3.4. dimethoxyphenylglyoxylsav-hydrazon-diammoniumsó átalakítása.

1. 0,4 gr diammoniumsót és 0,2 gr natriumot 3 ccm absolut alkoholban oldunk, majd bombacsőben három óráig 170° -on

tartjuk. A kristálykiválást mutató víztiszta oldatot vacuumban bepároljuk, kevés vízben felvesszük, s az oldatot megsavanyítjuk. Sárga, csillogó lemezek válnak ki. Alkoholból átkristályosítva op.: 184°. Az azin (XXXIX) irodalmi op.-ja: 184°.

| | | |
|---|------------------|-------------------------|
| Analysis: | 1,805 mg anyag | 0,11 ccm N ₂ |
| C ₂₀ H ₂₀ O ₈ N ₂ | N szám.: 6,73 % | |
| | N talált: 6,93 % | |

2. 0,4 gr diammoniumsót és 0,2 gr natriumot 3 ccm absolut alkoholban oldunk, majd bombacsőben három és fél óráig 170°-on tartjuk. A cső óvatos nyitása után a barnás színű elegyet centrifugáljuk, a maradékot kevés vízben oldjuk. Fölös tömény sósav hozzáadására kiválik a hidrazinchlorhydrat. A szüredéket kiaetherezzük, az aetheres oldatot bepároljuk. Viszszamarad egy olajos anyag, amely a jégszékélyben hosszas állás után sem kristályosodik. Valószínűleg homoveratrol.

3. 4. dimethoxyphenylglyoxylsav katalitikus redukciója homoveratrumssavvá.

0,9 gr ketonsavat 5,15 ccm n NaOH-ban oldunk s az oldatot 50 ccm-re hígítjuk, majd 0,5 gr Pd-os csontszén és 0,03 gr PdCl₂ vizes oldatához, ill. suspensiojához adjuk, amelyet előzőleg a redukciós készülékben rázogatás közben hydrogémmel telítettünk. A ketonsav 18 óráig tartó rázogatás alatt 250 ccm hydrogént vett fel. Theoretikus mennyiség 400 ccm.

A reakcióelegyből a Pd-ot kiszűrjük, az alkalikus vizes oldatot vacuumban bepároljuk egészen kis térfogatra, sósavval savanyítjuk, majd aetherezzük, amikor is a reakció folyamán keletkezett phenylecetsavszármazék az aetheres oldatba megy át, míg a változatlan ketonsav a vizes részben marad. Az aetheres oldat bepárlásakor visszamaradó amorph anyagot benzolban oldjuk, csontszénes derítés után petrolaetherrel kicsapjuk. Kevés kristályos anyag válik ki, amely benzolból átkristályosítva, enyhén sárgás árnyalatú fehér tüket ad. *Sturgis* (24) szerint készült homoveratrumssavval (op.: 98°) összekeverve, op.: 98°, ami megfelel az irodalmi olvadáspontnak, tehát a két anyag azonos.

Dolgozatomat a m. kir. Ferencz József-Tudományegyetem Szerves és Gyógyszerészi Vegytani Intézetében készítettem.

Hálás köszönetet mondok dr. Szent-Györgyi Albert egyet. ny. r. tanár Úrnak, az Intézet igazgatójának, aki módot nyújtott értekezésem kidolgozására, továbbá dr. Bruckner Győző egyetemi magántanár Úrnak, aki állandó irányításával és értékes tanácsaival nagyban hozzájárult munkám sikeres elvégzéséhez.

Zusammenfassung.

Es wurden die bisher bekannten Synthesen von spasmolytisch wirksamen Isochinolinbasen kritisch besprochen und die Bedingungen der Rationalität der Synthesen diskutiert.

Es wurde die durch V. Bruckner und A. Krámli (9) ausgearbeitete Synthese von Abkömmlingen des 3-Methyl-6.7. methylenedioxy-isochinolins zum Aufbau von 1-Aryl-, bzw. 1-Homoaryl-3-Méthyl-6.7. dimethoxy-isochinolinbasen herangezogen. Die auf diesem Wege dargestellten Isochinolinabkömmlige (Siehe Verbindungen XIV—XXI) sind teilweise als bekannte Spasmolytica von pharmakologischer Bedeutung.

Zur rationellen Darstellung der zur Synthese nötigen Arylessigsäuren wurden Versuche auf verschiedenem Wege durchgeführt und die Möglichkeit eines prinzipiell neuen Weges gezeigt.

Irodalom. (Literatur)

1. W. Goldschmidt: Wien. Monatsh. 9 (1888) 349, 780.
2. A. Pictet és A. Gams: Ber. deutsch. Chem. Ges. 42 (1909) 2943.
3. C. Mannich és E. Falber: Arch. Pharm, 267 (1929) 601.
4. C. Mannich és O. Walther: Arch. Pharm, 265 (1927) 1.
5. E. Späth, F. Berger és W. Kuntara: Ber. deutsch. Chem. Ges. 63 (1930) 134; E. Späth és N. Polgár: Wien. Monatsh. 51 (1929) 190.
6. E. Merck: Chem. Ztrbl. 1931. II. 1196; O. Wolfes és E. Dobrowsky: Chem. Ztrbl. 1931. II. 1941; K. Slotta és G. Haberland: Z. angew. Chem. 46 (1932) 766; K. Kindler és W. Peschke: Arch. Pharm. 272 (1934) 236; G. Hahn és O. Schales: Ber. deutsch. Chem. Ges. 67 (1934) 1486.

7. V. Brückner: Lieb. Ann. 518 (1935) 233.
8. Vinkler E.: Doktori értekezés. Szeged 1935.
9. V. Bruckner és A. Krámlí: Journ. prakt. Chem. 145 (1936) 291.
10. W. Kropp és H. Decker: Ber. deutsch. Chem. Ges. 42. (1909) 1184.
11. K. Slotta és G. Haberland: 1. c., Journ. prakt. Chem. 139 (1934) 211.
12. K. Kindler és W. Peschke: Arch. Pharm. 271 (1933) 431; K. Kindler és G. Gehlhaar: Arch. Pharm. 274 (1936) 377.
13. K. Kindler és W. Peschke: Arch. Pharm. 272 (1934) 236.
14. F. Arndt: Ber. deutsch. Chem. Ges. 68 (1935) 200; B. Eistert: Ber. deutsch. Chem. Ges. 69 (1936) 1074.
15. D. Davidson és M. T. Bogert: Journ. Amer. Chem. Soc. 57 (1935) 905.
16. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl. J. Springer Berlin, 9 (1922) 509.
17. G. Ciamician és P. Silber: Ber. deutsch. Chem. Ges. 23 (1890) 1165.
18. A. Bougault: Ann. chim. et phys. (7) 25 (1902) 566.
19. E. Clemmensen: Ber. deutsch. Chem. Ges. 46 (1913) 1827; 47 (1914) 51.
20. K. Wolff: Lieb. Ann. 394 (1912) 86; N. Kishner: Chem. Ztrbl. 1912. I. 1622; H. Meyer: Lehrb. Org. Chem. Methodik J. Springer Berlin 1 (1922) 531.
21. V. Bruckner: Journ. prakt. Chem. 142 (1935) 301.
22. A. Darapsky: Journ. prakt. Chem. [2] 96 (1917) 258.
23. J. Haraszti: Acta Chem. Min. Phys. Univ. Szeged. 2 (1931) 59—80.
24. B. M. Sturgis és P. L. Julian: Journ. Amer. Chem Soc. 57 (1935) 1126.