

A safrol felhasználása 1-substituált-3-methyl-6.7-diaethoxy-isochinolinek synthesiséhez.

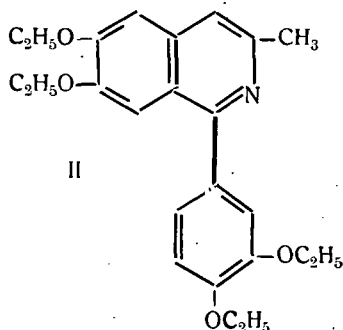
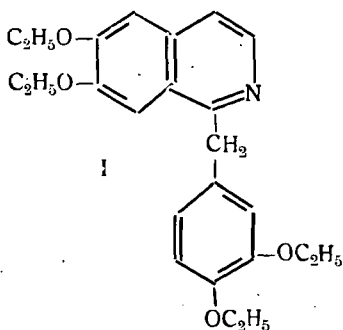
Irta: Kovács József

(Érkezett: 1942. XII. 8.)

Bevezetés.

Bruckner és munkatársai a propenylláncu phenolaetherek ψ -nitrositjeiből kiindulva új eljárást dolgoztak ki 3-methyl-isochinolin-származékok felépítésére (30, 31, 32). Ezzel az eljárással, melyet később részletesen ismertetni fogok, olyan isochinolin-bázisokhoz lehetett eljutni, melyek a papaverinhez közeli szerkezeti vonatkozásban álltak, s a várakozásnak megfelelően erős spasmolytikus hatást mutattak. Míg a papaverin 3-helyzetű methyl-csoportot nem tartalmaz, addig a propenylláncu phenolaetherekből kiinduló synthesissal nyert isochinolinek mind a 3-methyl-isochinolin származékai. A tapasztalat azt mutatta, hogy a 3-helyzetű methyl-csoport a spasmolytikus hatást nem befolyásolja károsan, sőt az ilyen isochinolinek toxicitása esetenként még kisebb is volt mint a papaveriné.

A papaverinnel analog szerkezetű isochinolinek közül spasmolytikus hatás tekintetében különösen kiválik az 1-(3.4-diaethoxy-benzyl)-6.7-diaethoxy-isochinolin vagy „Perparin“ (I) (1), amely négyszer olyan erős hatású, mint maga a papaverin (2). Mivel *Bruckner* és munkatársai 3-methyl-6.7-di-



aethoxy-isochinolin-származékok előállítására synthesisüket eddig még nem alkalmazták, érdemesnek látszott e synthesis segítségével mindenekelőtt a 3-methyl-perparinnak, továbbá a perparin isomerjének, az 1-(3,4-diaethoxy-phenyl)-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolinnek (II) előállítását megvalósítani. Utóbinál ugyan 1-helyzetben nem egy substituált benzyl-gyök, hanem egy substituált phenyl-gyök kapcsolódik, de *Kreitmar* (3) vizsgálataiból tudjuk, hogy egy ilyen jellegű szerkezeti különbség a görcsoldó hatást általában nem befolyásolja. Későbbben látni fogjuk, hogy fenti célkitűzésnél tulajdonképpen a 3-helyzetű methyl-, továbbá a 6- és 7-helyzetű aethoxy-csoport kialakításának mikéntjén van a hangsúly, mivel e csoportok szabják meg azt, hogy mi legyen a kiindulási anyagunk, míg az 1-helyzetű alkoxy-phenyl- vagy alkoxy-benzyl-csoport bevitelének megoldása már különösebb novumot nem jelent.

A jelzett típusú isochinolin-származékok előállításához kiindulási anyagként 3,4-diaethoxy-propenyl-benzolra van szükség. Ha ez az anyag olcsón hozzáférhetően rendelkezésünkre áll, akkor a *Bruckner* féle eljárással nemcsak az előbb jelzett két isochinolin-származék előállítását oldhatjuk meg, hanem könnyen eljuthatunk 1-helyzetben különféleképpen substituált 3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolinekhez is. A legfontosabb megoldandó feladat tehát a 3,4-diaethoxy-propenyl-benzol gazdaságos előállítása volna.

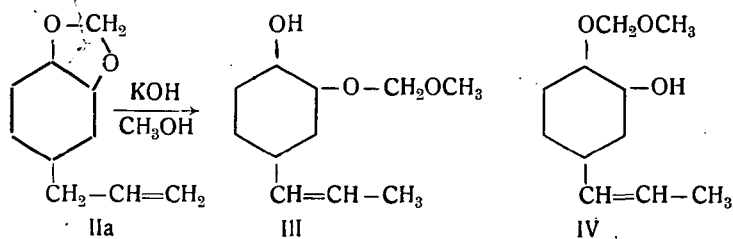
A 3,4-diaethoxy-propenyl-benzol felépítése safrolból vagy isosafrolból.

A 3,4-diaethoxy-propenyl-benzol (XIII) előállításához legalkalmasabb kiindulási anyagnak az aránylag olcsó safrol (IIa) ill. isosafrol (X) tekinthető. E vegyület methylenedioxy-gyűrűje ugyanis többféle módon felhasználható, s ilyen módon igen reakcióképes, szabad phenolos hydroxylt tartalmazó vegyületekhez juthatunk el, melyeket a kívánt diaethoxy-vegyületté is átalakíthatunk. Lássuk tehát mindenekelőtt a safrol, illetőleg isosafrol methylenedioxy-gyűrűjének felhasználására vonatkozó mód-szereket.

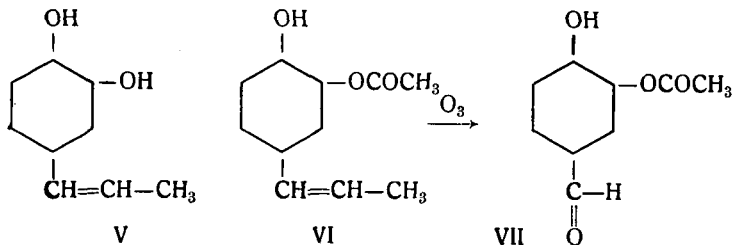
A methylenedioxy-gyűrű felhasználására legrégebben ismert módszer a *Ciamician* és *Silber* féle (4), mely szerint safrolt

alkoholos vagy methanolos kaliumhydroxyddal kezelünk nyomás alatt 160—170°-on 6—8 óra hosszat. Ilyenkor a heterogyűrű felszakad (együttal a kettős kötés is eltolódik) és *Pomeranz* (42) szerint methoxy-iseugenol keletkezik. Később *Teikichi Hiraidzumi* (5) foglalkozott a safrol lugos bontásakor keletkezett termékkel; megállapítja, hogy ez nem egységes, hanem két alkotórészből: methoxy-iseugenolból (III) és methoxy-isochavibetolból (IV) áll.

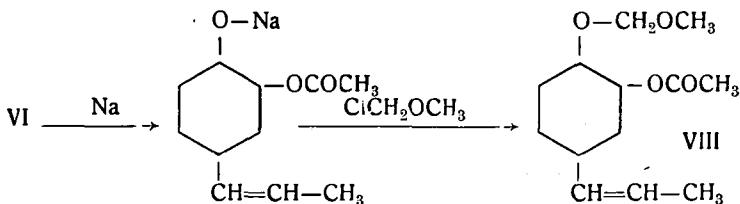
Már *Teikichi Hiraidzumi* vizsgálatai előtt szabadalmi leírások megemlítik (43), hogy a safrol és az isosafrol lugos bontásakor keletkező termék a fenti két componensből áll. Ezek elválasztása könnyen megvalósítható, mert a methoxy-isochavibetol calciumsója alkoholban oldhatatlan, míg a methoxy-iseugenolé oldódik.



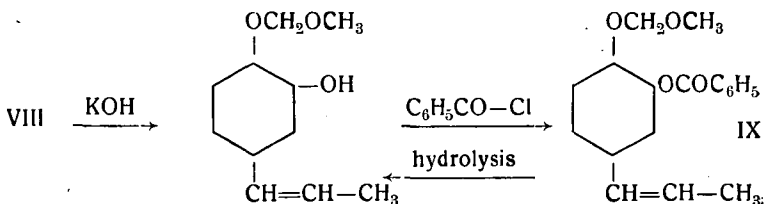
Teikichi Hiraidzumi a safrol lugos hasítási termékének összetételét a következőképpen igazolta: az elegyet benzoylezte és a nyert benzoat-keveréket kristályosítással III és IV benzoatjára (Op.95°, illetőleg 55°) választotta el. A benzoátok elszappanosítása tisztán szolgáltatta a hasítási elegy két componensét. A IV-benzoat szerkezetét a következőképpen bizonyítja: 4-propenyl-pyrocatechint (V) 1 mol. ecetsavanhidriddel aetheres közegben partialisan acylez. Az így nyert mono-



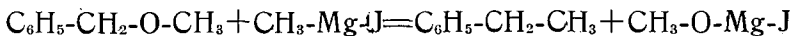
acetát (VI) szerkezetét azután ozonides lebontással igazolja, amennyiben a *Pacsu* (44) által más úton nyert pyrocatechinaldehyd-acetáttal (VII) azonos termékhez jut.



Ezután a monoacetátot (VI) natriummal és monochlormethyl-aetherrel vitte reakcióba, s így eljutott a methoxy-isochavibetol acetátjához (VIII): Lugos elszappanosítás után e termék methoxy-isochavibetolt szolgáltatott, melynek benzoylezett származéka (IX) azonos volt a hasítási termék benzoylézésekor nyerhető egyik componenssel (Op. 55°).



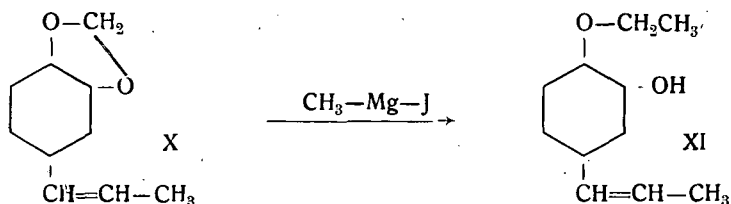
Felhasználható a methylendioxy gyűrű Grignard-reagenssel is. Az első megfigyeléseket *Grignard* (6) tette, aki safrolt benzolos oldatban magnesiummal és methyljodiddal vitt reakcióba és 3,4-dioxy-allylbenzolt kapott kevés chavibetol mellett. Később *Späth* (7) foglalkozott a Grignard-reagens aetherhasító hatásával és megállapította, hogy a benzyl-methylaether a következő egyenlet szerint lép reakcióba Grignard-reagenssel:



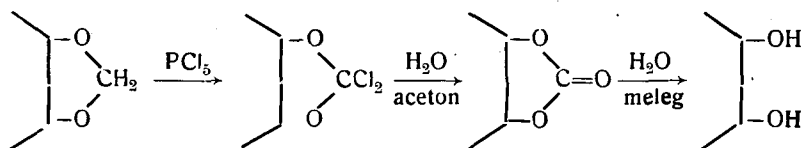
A veratrolból pedig 80%-os kitermeléssel guajacol, s ebből további methylmagnesium hatására pyrocatechin keletkezik. A 3,4-methylendioxy-aethylbenzoltól hasonló körülmények között 3,4-dioxy-aethylbenzolt aethylaethere keletkezik.

Ezt az észleletet használta fel *Kafuku* (8, 9) propenyl-

és allyl-láncot, valamint methyendioxy-gyűrűt tartalmazó phenolaetherek (pl. apiol, isoapiol, myristicin, isomyristicin, safrol és. isosafrol) methyendioxy gyűrűjének Grignard-reagenssel való felhasítására. Isosafrol (X) esetében úgynevezett isosafro-eugenol (XI) keletkezik.



Pauly és *Böttcher* (10, 11) a piperonal és az isosafrol-dibromid methyendioxy gyűrűjének két mozgékony hydrogenjét phosphorpentachloriddal viszi reakcióba s a keletkező chlor-szénsavaestert vizes acetonnal carbonáttá alakítja. Ez forró víztől dioxy-vegyületté alakul CO_2 fejlődése közben. Az elvi út tehát a következő:



E módszer azon vegyületekre korlátozódik, melyeknél a phosphorpentachlorid másirányú reakciót kiváltani nem tud.

Späth a dihydro-isosafrolnál ásványi savat használ a methyendioxy-gyűrű felhasítására (12). Ilyenkor formaldehyd keletkezik, melynek lekötéséről — nehogy reakcióbalépésével gyantásodást okozzon — phenollal vagy phloroglucinnal gondoskodik.

Creegee (13) megállapítja, hogyha a safrolt tetraólomaccéttal oxydáljuk, nem az oldallánc kettős kötése fog reakcióba lépni, hanem előbb a methyendioxy-gyűrű szakad fel és csak azután oxydálódik az oldallánc.

Helper és *Mottier* (14) safrolt és isosafrolt natriumamiddal huzamosabb ideig melegít, amikor ammonia fejlődés köz-

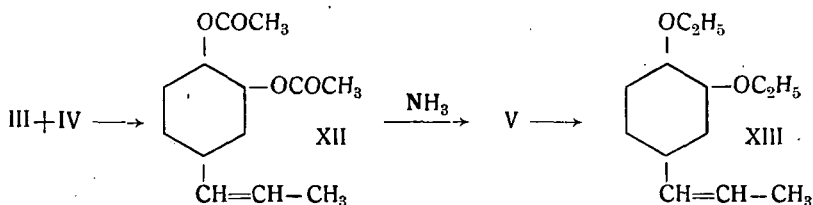
ben a dioxymethylen csoport felszakad és a reakcióelegyből propenyl-pyrocatechin nyerhető.

Igen érdekes reakció játszódik le, ha safrolt vagy isosafrolt activ szénnel hozunk össze. Ilyenkor a hőmérséklet felemelkedik 260° fölé és a reakcióelegyből 10—12% dioxy-propenylbenzol izolálható (15).

Ha a methylenedioxy-gyűrű felhasítását célzó, fent tárgyalt módszereket mérlegeljük, akkor a 3,4-diaethoxy-propenylbenzol egyszerű előállítására talán leginkább *Kafuku* (8, 9) vizsgálatai érdemelnek figyelmet, mert hiszen az isosafroegenol aethylezve rögtön szolgáltatná a kívánt vegyületet. Kísérleteket végeztem tehát némileg módosítva (l. kísérleti részt) az isosafroegenol készítésére, azonban a kitermelés oly gyenge volt, hogy felhagytam a további próbálkozásokkal, s a safrol lúgos hasítási termékének átalakítására tértem át.

A safrol lúgos hasítási termékének diaethoxy-vegyületté való átalakítására a következő lehetőségek adódtak:

Teikichi Hiraidzumi (loc. cit.) a hasítási terméket ecetsav-anhydriddel és vízmentes natrium-acetáttal nyomás alatt acetylezte és így eljutott a 4-propenyl-pyrocatechin-diacetáthoz. (XII). (Részletesebb recepturát a dolgozatban nem találunk.)



Az így nyert diacetátot (XII) aetheres közegben ammonia bevezetésével elbontotta s a nyert propenyl-pyrocatechin azonosságának igazolására elkészítette ennek diaethyl-aetherét. Op. 54.5° (XIII).

Závodszy Levente kísérletsorozatát végzett a diacetátot (XII) ecetsavhydriddel és natriumacetáttal való elkészítésére, s ezt jó termeléssel meg is oldotta (16). Az így nyert diacetátot (XII) absolut aethanolos közegben aethyljoddal és káliumcarbonáttal huzamosabb ideig főzte, s 82%-os kitermeléssel a 3,4-diaethoxy-propenylbenzolt (XIII) nyerte. Eljárásá-

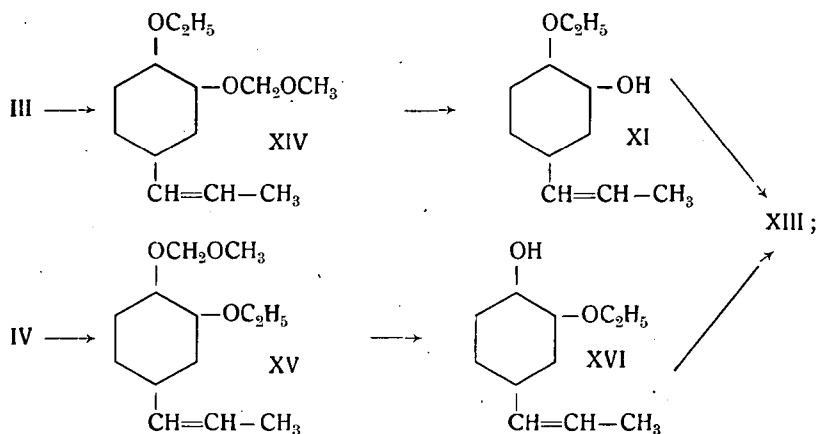
nak azonban nagy hátránya az, hogy a diacetátnak (XII) bomlásában való készítése igen körülményes és költséges.*

Első feladatomban tűztem ki a lúgos hasítási termékéből a 3,4-diaethoxy-propenylbenzolhoz vezető út egyszerűsítését, s ha lehetséges, annak lerövidítését. E feladatnál biztos támpontul szolgált *Kashichi Ono* és *Minoru Imoto* (17) közleménye. Nevezett kutatók a hasítási terméket xylolos közegben 145°-on melegítették ecetsavanhydriddel 3 óráig egy csepp conc. kén-sav jelenlétében s így közepes kitermeléssel nyerték a tiszta diacetátot (XII). Ezzel az egyszerű *Franchimont*-féle acetylezéssel készítettem diacetátot, a reactióelegy feldolgozását azonban módosítottam (l. kísérleti részt), miáltal igen jó kitermelést értem el. A nyert diacetátot (XII) *Závodszy* szerint aethyljodiddal káliumcarbonat jelenlétében alakítottam át 3,4-diaethoxy-propenylbenzollá; a kitermelés 85%-os volt. Kísérleteket végeztem az olcsó diaethylsulfáttal is, azonban az aethylezési kísérletek eredménye ez esetben csak 20—25%-os kitermelést mutatott fel.

Felmerült már most a kérdés, nem lehetne-e a diacetát (XII) készítésének szükségességét kikapcsolni s a hasítási terméket közvetlenül 3,4-diaethoxy-propenylbenzollá átalakítani? E kérdés *Pomeranz* (18) szabadalmazott eljárása ismeretében tulajdonképpen kézenfekvő. Ezen eljárás lényege az, hogy a safrol lúgos hasításakor keletkező termék methylezve, majd só-savval alkoholos közegben főzve isochavibetolt szolgáltat. Ké-

* Kegyeletes megemlékezésnek teszek itt eleget, amikor a tragikus körülmények között elhunyt *Závodszy Levente* munkásságáról is beszámolok. Az 1938—39. tanévben kísérleteket végzett az isoperparin előállítására, de igen szépen megindult munkáját közbejött súlyos betegsége s ezt követő halála miatt már nem tudta befejezni. Témáját, mint hivatali utódja, *Bruckner* professzor úr megbízásából én vettem át. Laboratoriumi jegyzőkönyve szerint a következő eredményeket érte el: A fent említett eljárással nyerte a 3,4-diaethoxy-propenylbenzolt, melynek elkészítette a pseudo-nitrositját, s ebből az acetylező elbontással a α -(3,4-diaethoxy-phenyl)- α -acetoxy- β -nitro-propant. Ezt reducálva megkapta az α -3,4-diaethoxy-phenyl- β -acetyl-amino-propanolt is. Ezt a *Bruckner* és munkatársai által kidolgozott desacetylezés, valamint az ezt követő acylezéssel α -3,4-diaethoxy-phenyl- β -3,4-diaethoxy-benzoylamino-propanollá alakította, melyből az ismert gyűrűzárással nyerte az isoperparint. Sajnos az előállított anyagok nem voltak meg, ezenkívül jegyzőkönyvében nem adott meg analysis eredményeket sem és olvadáspont meghatározásai is hiányoznak.

sőbb *Hoering* (19) is azt tapasztalta, hogy a methoxy-methyl-csoport savval főzve lehasítható s helyén egy szabad phenolos hydroxyl alakul ki. 1928—1933-ig egy sereg szabadalom (20) foglalkozik azzal, hogy a fenti reakció felhasználásával a safrol lúgos hasítási termékéből pl. isoeugenolt és isohomogenolt, illetőleg vanillint készítsenek. A reakcióút elve ezeknél a következő: a hasítási terméket (III + IV) alkylezik lúgos közegben; aethylzés esetén így a 3-aethoxy-4-methoxy-methoxy- (XV) és 4-aethoxy-3-methoxy-methoxy-propenylbenzol (XIV) elegye nyerhető:



Ha ezt az elegyet alkoholos-vizes közegben sósavval vagy kénsavval éppen megsavanyítva rövid ideig főzzük, a methoxy-methyl-csoport lehasad s helyén szabad phenolos hydroxyl jelenik meg. Kapjuk tehát a 3-oxy-4-aethoxy- (XI) és a 4-oxy-3-aethoxy-propenylbenzol (XVI) elegyét, melyet ismét aethylzeve egységes termékhez, 3,4-diaethoxy-propenylbenzolhoz (XIII) jutunk el.

Mindezen szabadalmakból éppen úgy, mint *Teikichi Hiraidzumi* dolgozatából, hiányzik a methoxy-methyl-csoport lehasításának pontosabb leírása.

Igen érdekes, de laboratóriumban nehezebben megvalósítható módon alakítja át a safrol lúgos hasítási termékét az egyik szabadalmi leírás (21). Egy lépésben keletkezik 3,4-diaethoxy-propenylbenzol a hasítási termékéből, ha methylchlorid lúgos közegben 80—90°-on nyomás alatt tartják.

Kísérleteket végeztem a $\text{III} + \text{IV} \rightarrow \text{XIV} + \text{XV} \rightarrow \text{XI} + \text{XVI} \rightarrow \text{XIII}$ elvi út megvalósítására. A hasítási terméket aethyljodiddal vagy aethylbromiddal alkoholos közegben igen jó kitermeléssel tudtam aethylezni; a lúgosítást káliumhydroxyddal vagy káliumcarbonáttal végeztem. A szintelen, nagy viscositású keveréket ($\text{XIV} + \text{XV}$) alkoholban feloldottam, 1—2 csepp conc. kénsavat adva hozzá, félóráig főztem. Ezen idő eltelte után a megfelelő mennyiségű káliumcarbonátot és aethylbromidot adtam a reactioelegyhez, mely a $\text{XI} + \text{XVI}$ keverékből áll. 6—8 órai főzés után feldolgozva a reactioelegyet, 85%-os kitermeléssel a hófehér, vacuumban ledestillálva azonnal átdermedő diaethoxy-propenylbenzolhoz jutottam el (XIII).

Kísérleteket végeztem továbbá a fenti elvi út szerint az olcsó diaethylsulfáttal való aethylezésre is, azonban megfelelő kitermelést nem tudtam elérni.

Miután a hasítási termékből a diacetát elkerülésével kielégítő termeléssel el tudtam jutni a 3,4-diaethoxy-propenylbenzolhoz, most már megvizsgáltam azt a kérdést, vajon nem lehetne-e a három lépésben végzett reactiót (III és IV elegye $\rightarrow \text{XIV}$ és XV elegye $\rightarrow \text{XI}$ és XVI elegye $\rightarrow \text{XIII}$) egyszerűsíteni? E kérdés megoldásához lényeges útmutatást adott *Junge* (22) egyik dolgozata, mely szerint a hasítási termékből alkoholos közegben végzett savas hydrolysis-sal 80%-os kitermeléssel propenyl-pyrocatechin nyerhető.

Felmerült bennem a gondolat, nem lehetne-e az így nyert 3,4-dioxy-propenylbenzolt izolálás nélkül magában az oldatban megaethylezni?

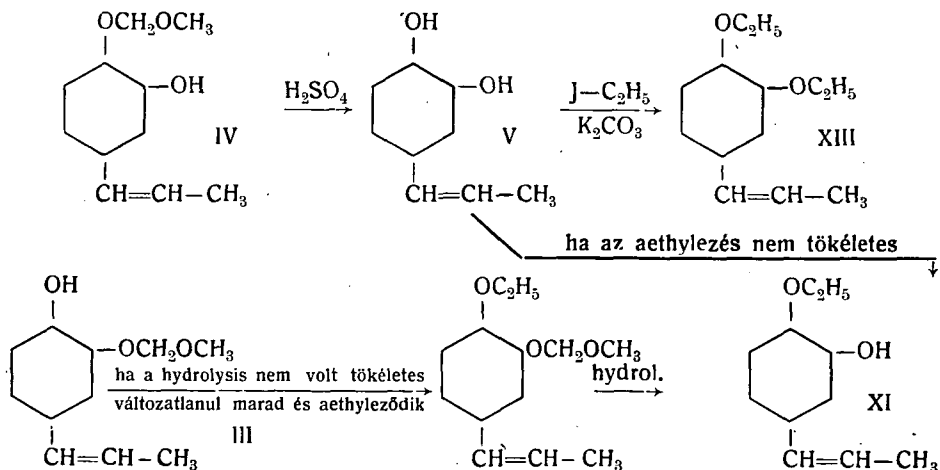
Több, mint 20 kísérletet végeztem, hogy a legmegfelelőbb kísérleti körülményt meghatározhassam. Ezek eredményéről a következőkben számolok be:

A hasítási terméket 2—4-szeres mennyiségű alkoholban felvéve, forrás közben adtam hozzá az alkoholban oldott kénsavat. Általában úgy jártam el, hogy 100 ccm oldatra egy két csepp kénsav essék. A keletkező propenylpyrocatechin a levegő oxigénjével szemben igen érzékeny, ezért a hydrolysis-t nitrogén vagy széndioxyd áramban végeztem. Kísérleteket végeztem az aethylezésre aethyljodiddal, aethylbromiddal és diaethylsulfáttal káliumhydroxyd vagy káliumcarbonát jelenlété-

ben. Legjobb eredményt (86%-os kitermelést) aethyljodid vagy aethylbromid jelenlétében káliumcarbonát hozzáadásával értem el, huzamosabb (8—16 órai) főzéssel. Ha a lúgosítást káliumhydroxyddal végeztem, mindhárom aethylező ágens esetében csak gyengébb, maximum 50%-os kitermelést sikerült elérnem. Még gyengébb volt az eredmény bariumhydroxyd alkalmazásakor.

A feldolgozás a következő volt: A leszűrt alkoholos oldatot vacuumban bepároltam, a visszamaradó olajat aetherben felvettem, s azt az esetleg még nem aethylezett termékek eltávolítására lúggal átráztam. A lúgos oldat megsavanyítása útján 86°-on olvadó, phenolos hydroxylt tartalmazó anyagot nyertem, melynek analysise oxy-aethoxy-propenylbenzola engedett következtetni. Szerkezetére nézve két lehetőség állott fenn: XI és XVI. A XI-es anyagot *Katuku* által leírt *Grignard*-reakcióval elkészítettem és azzal olvadáspontdepressziót nem kaptam. Így tehát bebizonyosodott, hogy az általam nyert anyag azonos az isosafroegenollal. Miután az aethylező anyagot mindig feleslegben alkalmaztam, nyilvánvaló, hogy a propenyl-lánchoz para állásban levő phenolos hydroxyl reakcióképesebb, s ezért marad meta-állásban szabad phenolos hydroxyl.

A nem lúgoldékony rész vacuumban ledesztillálható. Felteleleztem, hogy a kénsavas hydrolysis nem volt tökéletes, így a 3,4-diaethoxy-propenylbenzolt a két isomer aethoxy-methoxy-methoxy-propenylbenzol (XIV és XV) szennyezi. Hogy ezeket



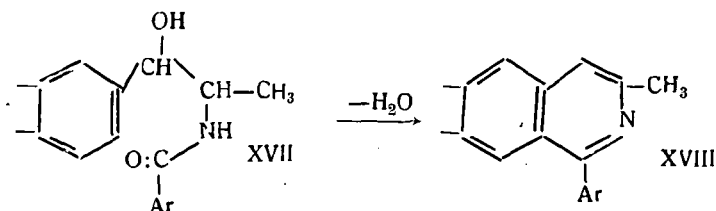
eltávolítsam, ismét kénsavas hydrolysisnek vettem alá a ledestillált terméket. Lúggal való kirázásnál a lúgoldékony rész ismét egységes terméknek bizonyult, s mivel az isosafroegenollal olvadáspontdepressziót nem adott, tehát azzal azonos. (XI). Az előbbiekből nyilvánvaló, hogy a kénsavas hydrolysisnél megint csak a para irányú reakció a gyorsabb, s ha a hydrolysis nem teljes, elsősorban methoxyisoeugenol marad vissza változatlanul. Ez a további aethylezés folyamán föltétlenül megaethyleződik, mivel a para irányú aethylezés folyik le először. Az ismételt hydrolysisnél azután a lúgoldékony isosafroegenollá alakul át. A fent ismertetett folyamatokat a következő vázlat szemlélteti:

E módszerrel tehát a safrol lúgos hasításakor keletkező termékből egy lépésben jó termeléssel lehet 3,4-diaethoxypropenylbenzolt készíteni.

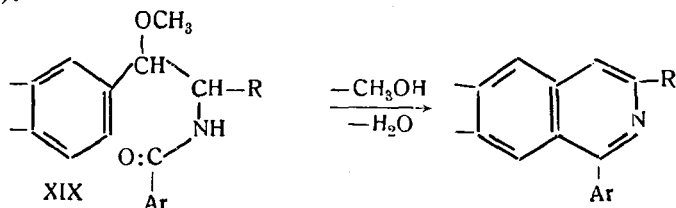
1-substituált-3-methyl isochinolinek készítése.

Az isochinolinvázas spasmolytikumok synthesise általában két, illetőleg négy csoportba sorolható:

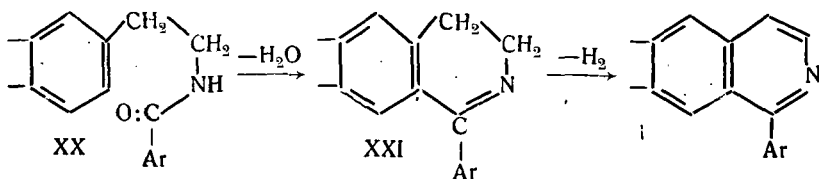
1. α -aryl- β -amino-alkanok N-acylezett származékainak (XVII) vízelvonó anyagokkal, pl. phosphoroxychloriddal, kiváltott intramolekuláris condensációjára, ami közvetlenül isochinolinekhez vezet (XVIII). Ebbe a csoportba tartozik a *Pictet* és *Gams*-féle első papaverin synthesis is (23). Ezen elv szerint készíti a Chinoin-gyár a perparint (loc. cit.). *Schlotta* és *Haberland* (36) véleménye szerint az isochinolin-származékoknak ezen úton való synthesise nem gazdaságos, főleg azért nem, mivel egyrészt a kiindulási anyagokul szolgáló alkanolaminek előállítása nehézkes, másrészt pedig a synthesis zárólépése, az intramolekuláris condensáció, nem jár általában kielégítő termeléssel. *Bruckner* és *Fodor* (31) szerint e megállapítás általános helytállósága joggal kétségbe vonható, mivel 3-methylisochinolinek éppen e synthesissel gazdaságosan készíthetők el. Így pl. *Bruckner* és munkatársai (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32) az aránylag olcsó propenylláncú phenolaetherekből kiindulva jó termeléssel tudtak N-acylezett- α -aryl- β -amino-propanolokat készíteni, melyek könnyen voltak 3-methylisochinolinekké condensálhatók:



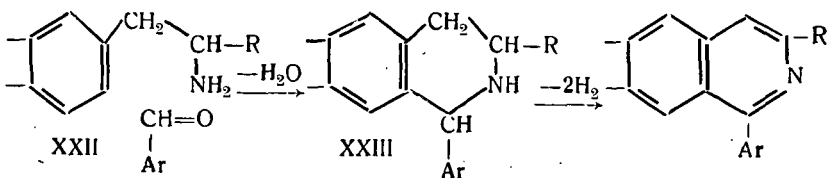
1 b) Az 1. csoportba tartozó eljárások egyik variánsát jelenti a *Mannich* (33) és *Keimatsu* (34) által kidolgozott út is, mely szerint aryl-alkanolaminek aethereit acylezzük (XIX), s az így nyert terméket előbbi elv szerint intramolekuláris condensációra készítjük (egy mol. alkohol és egy mol. víz lehasadása).



2. A második csoportba azok a synthesisek tartoznak, amelyek aryl-alkylaminekból indulnak ki; acylezett aryl-alkylamint (XX) zárnak egy mol. víz lehasításával 3,4-dihydroisochinolin-származékká (XXI) (35, 36), amelyet azután dehydrogeneznek:

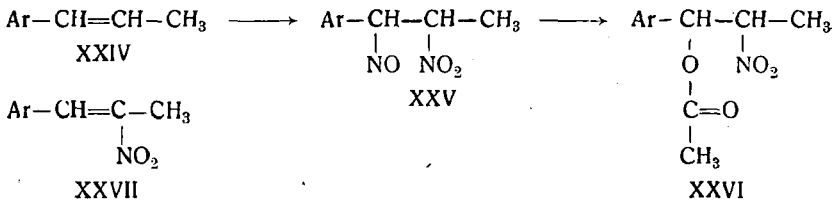


2 b) Ide sorolhatók azok a synthesisek is, melyek α -aryl-alkylamineket aldehiddel condensálnak (XXII) tetrahydroisochinolinokká (XXIII) és ezeket azután dehydrogenezik (37).

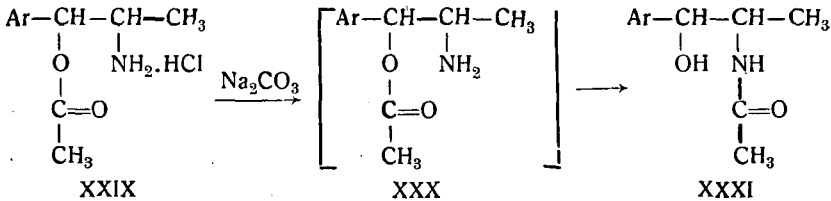


A 2. alatt felsorolt synthesisek előnye, hogy nem szükséges az érzékeny aryl-alkanol-aminekből kiindulni, de hátrányuk, hogy csak dehidrogenezés útján vezetnek az isochinolin-származékokhoz (38).

Bruckner és munkatársai, mint már említettem, synthesi-sük alapanyagául az olcsó propenylláncu phenolaetereket (XXIV) választották. Ezek salétromsav hatására kristályos pseudonitrositokká (XXV) alakulnak át. E vegyületek nitroso-csoportja igen labilnak látszik, pl. ecetsavanhydrid és conc. kénsav vagy phosphorsav, mint katalysátor, hatására — úgynevezett acetylező elbontással — α -aryl- β -nitro-propanol-acetátokká alakíthatók át (XXVI). E vegyületekben az acetylgyök igen lazán van kötve, mert alkoholos vizes lúg hatására ecetsav hasad le és β -nitro-propenyl-phenolaeterek keletkeznek (XXVII), ugyanazon vegyületek, melyek a pseudonitrositokból is keletkeznek lúg hatására (39).



Az acetoxynitro-vegyület (XXVI) savanyú közegben elektrolitikus reductionnak vetve alá, a kathod minősége szerint α -aryl- α -acetoxo- β -hydroxylamino-propan (XXVIII), illetőleg α -aryl- α -acetoxo- β -amino-propan chlorhydrátja (XXIX) keletkezik. Az előbbi réz vagy nem tiszta ólom, az utóbbi pedig elektrolitikusan leválasztott tiszta ólom alkalmazása esetén keletkezik.



E vegyületeknél *Bruckner* az acylvándorlás jelenségét figyelte meg. Ha az O-acetyl-amino-vegyület chlorhydrátjának

Ilyen módon *Bruckner* és munkatársai spasmolytikus isochinolin-bázisok egész sorát készítették el.

A 3,4-diaethoxy-propenylbenzol felhasználása 1-substitúált-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolinek készítésére.

3,4-diaethoxy-propenylbenzol birtokában, megkíséreltem a *Bruckner* és munkatársai által kidolgozott isochinolin-synthesist ebből a propenylláncú phenolaetherből is megvalósítani.

A diaethoxy-vegyület nitrosus gázok hatására valóban porszerű pseudonitrositet (XXV, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) szolgáltatott, melyből acylező elbontással a jól kristályosodó acetoxynitro-vegyület (XXVI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) keletkezett. Kitermelés mindkét esetben közepes volt, 62% körül mozgott.

A pseudonitrositet alkoholos kálilúggal kezelve, majd az oldatot megsavanyítva olajosan kiválik a β -nitro-vegyület (XXVII, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl), mely lassan átdermed és vizes alkoholból finom lemezekben vagy tűkben kristályosítható. Hasonló módon β -nitro-vegyület keletkezik az acetoxynitro-vegyületből (XXVI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) is.

Az acetoxynitro-vegyület (XXVI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) reducióját az ismert *Bruckner*-féle ólomkathodos eljárással próbáltam megvalósítani, azonban e kísérletek mind nem vezettek kielégítő eredményhez, mert mindig keveréktermékhez jutottam el. Az amino-vegyület (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) jórészen hydroxilamino-vegyülettel (XXXII, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) volt szennyezve. Ennek talán az lehetett az oka, hogy nem tudtam megfelelő tisztaságú ólomkathodot előállítani, de lehetett az is az ok, hogy a tiszta Pb-kathodon leváló hydrogen sem volt elég aktív. Ismeretes ugyanis az a tény, hogy a kathodon leváló hydrogen annál aktívabb, reakcióképesebb, minél nagyobb túlfeszültséggel válik le. Legnagyobb túlfeszültséggel pedig a higanykathodon válik le. A higany pedig sokkal egyszerűbben — destillációval — tisztítható, mint az ólom. Ezen megfontolások vezettek arra, hogy a higanykathodos reducióval próbálkozzam meg.

A higanykathod alkalmazása más typusú vegyületek reduciójánál már régóta ismeretes. *Shima* (41) pl. fahéjaldehydet

lugos közegben 70%-os kitermeléssel phenyl-propylalkohollá reducált. Hasonló módon nyert vanillinból és piperonából megfelelő alkoholokat.

A reduktió kivitele, a készülék összeállítása igen egyszerű eszközökkel oldható meg (I. kísérleti részt.)

Ezzel a módszerrel 66%-os kitermeléssel eljutottam a tiszta hydroxylamin-mentes aminhoz (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl).

Ha az N-acetyl-amino-vegyületet (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) számított mennyiségű savban feloldottam, éppen úgy mint az analog vegyületeknél, itt is bekövetkezett az N → O irányú acylvándorlás. A kapott O-acyl-amino-vegyület chlorhydratja (XXIX, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) natrimcarbonáttal meglugosítva visszaalakul az N-acyl-amino-vegyületté (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl). (O → N irányú acylvándorlás.)

Az acetoxynitro-vegyületnek (XXVI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) amalgámozott ólomkathodon vezetett reduktiója a kristályos N-acyl-hydroxyl-amino-vegyülethez vezetett (XXXII, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl), mely szintén N → O irányú acylvándorlást mutat (XXXII → XXVIII, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl).

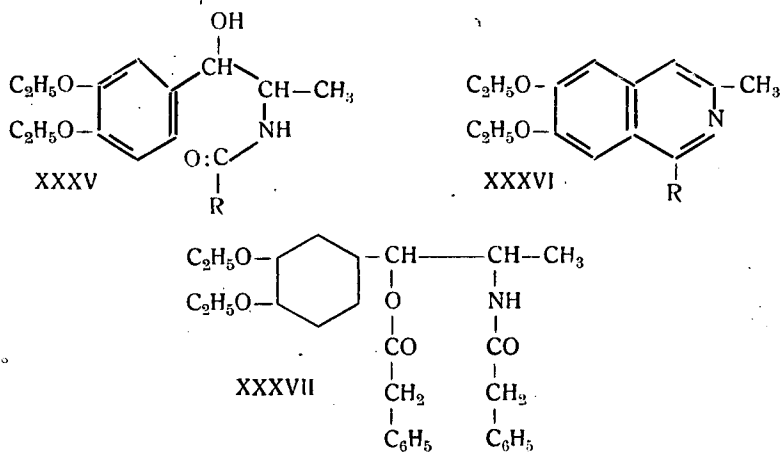
Az N-acetyl-amino-vegyületet (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) főlös mennyiségű sósavat tartalmazó absolut methanolban főztem 1 óra hosszáig. Ilyen módon a szabad aminopropanolhoz (XXXIII, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) akartam eljutni. Azonban a reactioelegy feldolgozásakor csupán az O-acetylamin-chlorhydratot (XXIX, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) sikerült izolálnom. Ez arra enged következtetni, hogy az acetyl-gyök itt sokkal erősebben van kötve, mint a hasonló típusú vegyületeknél, melyeknél ilyen erős behatásra már leszakadt (26), s methanolos közegben részben methylaetherré alakult át.

Eljutottam azonban a szabad aminhoz (XXXIII, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) (nor-ephedrin-származék) úgy, hogy 10 %-os vizes kénsavval végeztem a hydrolysis-t. A reactioelegyet meglugosítva kristályosan kiválik a szabad amin (XXXIII, R = 3,4-diaethoxyphenyl).

Az N-acetyl-amino-vegyület (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) szerkezetét azzal igazoltam, hogy chloroformos közegben phosphoroxychloriddal főzve isochinolinná (XXXVI, R = methyl)

tudtam átalakítani. Ezt a reakciót az O-acylamino-vegyület (XXIX, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) nem adja.

Az N-acetylamino-vegyületet (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) az ismert módon, tehát híg kénsavval való melegítéssel desacetyleztem s magában az oldatban *Schotten-Baumann* módszerével savchloridokkal vittem reakcióba. A gyengén lúgos oldatból rövid idő alatt kiválik a megfelelő acylamin-származék (XXXV, R = alkoxy-phenyl, vagy alkoxy-benzyl). A nyert acylaminek analogjai a homo-veratroyl-oxy-homo-veratrylaminnek, melyet *Pictet* és *Gams* (23) molekulánbelüli condensatióval papaverinné tudtak átalakítani. Vízfelvonó anyagul phosphoroxychloridot alkalmaztam, melyet az acylamin 120°-ra felmelegített toluolos oldatába adva, a reakcióelegyet 20—40 percig főztem. Iszlálásukat az ismert módon végeztem. Ilyen módon a következő acylamineket (XXXV) és isochinolineket (XXXVI) állítottam elő:



a) Acylaminek (XXXV), R = phenyl, 3,4-diaethoxyphenyl, 3,4-diaethoxybenzyl és 3,4-dimethoxyphenyl. A phenyl-ecetsavval való acylezésnél az analysis tanúsága szerint egy „bis-acyl“-származékot (XXXVII) kaptam, melynél tehát az alkoholos hydroxyl is megacyleződött. Ez a phenylacetyl-chloridnak az aromás savchloridokhoz viszonyított mozgékonyabb chlor-atomjával, illetőleg reakcióképesebb voltával értelmezhető. A gyűrűzárásnál ez az estercsoport a phosphoroxychlorid

hatására (valószínűleg phenylecetsav alakjában) kiszakad, tehát itt is a 4-es helyen substituálatlan isochinolin-származék keletkezett.

b) Isochinolinek: (XXXVI), R = phenyl, benzyl, 3,4-diaethoxyphenyl, 3,4-diaethoxybenzyl és 3,4-dimethoxyphenyl.

Sikerült tehát 3,4-diaethoxy-propenylbenzolt gazdaságosan előállítanom, s ebből a *Bruckner* és munkatársai-féle isochinolin-synthesissel 1-alkoxy-phenyl-(vagy benzyl)-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolineket előállítanom. További feladat lenne ezek spasmolytikus hatásának vizsgálata.

Kísérleti rész.

A) A 3,4-diaethoxy-propenylbenzol előállítására irányuló kísérletek.

Isosairoeugenol (XI). *Isosafrol* hasítása methyl-magnesium-jodiddal. Absolut aetherben 8,2 g magnesium és 49 g methyljodidból elkészített *Grignard*-reagensről az aethert vacuumban szirupsűrűségig leszedjük, majd a maradékhoz 45 g isosafrolt adunk 50%-os száraz benzolos oldatban. A reactioelegyet vízfürdőn 10 órán át forraljuk, majd jeges vízzel elbontva, sósavval gyengén megsavanyítjuk. A különváló benzolos phasist választótölcsérben elválasztva, vízzel jól átmoszuk. A benzolos oldatot kevés natriumsulfáttal szárítva, vízsugárvacuumban bepárooljuk. A visszamaradó olajat magasfokú vacuumban ledestilláljuk. A párlat kihüléskor fehér kristályos anyaggá dermed. Alkoholból és kevés vízből átkristályosítva op. 86°. Irodalmi olvadáspont 86° (9).

3,4-diacetoxy-propenylbenzol (XII). (V. ö. *Kashichi Ono* és *Minoru Imoto*, loc. cit.) 100 g hasítási terméket (III + IV), melyet safrolból a *Ciamician* és *Silber* (4) által kidolgozott eljárással nyertünk, feloldunk 200 ccm xylol és 120 ccm ecetsavanhydrid elegyében, majd 20 ccm ecetsavanhydridben oldott 4 csepp conc. kénsavat adunk hozzá és visszafolyós hűtővel gycerinfürdőn 140°-on főzzük 2 óráig. Lehülés után 200 ccm vízzel elegyítve rázógépen félóráig rázzuk (főlös ecetsavanhydrid elbontása). Ekkor a 3,4-diacetoxy-propenylbenzol fehér kristályokban kiválik, mely már így szűrhető; de jobb a kitermelés, ha az oldatot felmelegítjük 70–80°-ra, amikor a vizes és a xylolos phasis, melyben a kivált kristályok ismét feloldódnak, különválik. A választótölcsérben elválasztott xylolos részt vízzel jól átmoszuk, majd natriumsulfáttal szárítjuk. A xylolt vacuumban leszedve, visszamarad a diacetát, amit vacuumban 2–3 mm mellett 160°-on destillálhatunk le. Kitermelés 82%-a az elméletinek (97 g). op. 97°; irodalmi kitermelés: 40 g hasítási termékből 24 g, op. 95° (17).

3-aethoxy-4-methoxy-methoxy- és 4-aethoxy-3-methoxy-methoxy-propenylbenzol elegye. (XIV + XV); 25 ccm abs. aethanolban feloldunk 3 g

kaliumhydroxydot és 10 g hasítási terméket (III + IV) adunk hozzá, majd 10 g aethyljodidot csepegtetünk a reactioelegybe. Vízfürdön 4 óra hosszaiig főzzük, utána 12 óra hosszaiig állni hagyjuk, majd az alkoholos oldatot a kiváltott KJ-ról leszűrjük s vacuumban bepároljuk. Sűrű olajos anyag marad vissza, amelyet aetherben felvesszünk, az oldatot vízzel való mosás után natriumsulfáttal szárítjuk, majd az aethertől megszabadított olajat 3—5 mm mellett 130° körül ledesztilláljuk. A csaknem szintelen, igen sűrűn folyó olaj jellemző szagú. Kitermelés 8.8—9 g (80%).

3,4-diaethoxy-propenylbenzol. (XIII).

a) 3-aethoxy-4-methoxy-methoxy- és 4-aethoxy-3-methoxy-methoxy-propenylbenzol elegyéből (XIV + XV). Az előbbi eljárás szerint készült elegyből (XIV + XV) 22.2 g-ot feloldunk 50 ccm abs. alkoholban, majd 10 ccm alkoholban oldott egy csepp conc. kénsavat adva hozzá, vízfürdön 30 percig melegítjük. (A keletkező 3-aethoxy-4-oxy- és 3-oxy-4-aethoxy-propenylbenzol elegyét (XI + XVI) izolálás nélkül visszük tovább a reactióba.) Ezen idő ietelte után 25 ccm alkoholban oldott NaOH-t adunk az oldathoz és főzés közben 22 g aethyljodidot csepegtetünk hozzá. 4 órai főzés után a kivált KJ-ról leszűrjük az alkoholos oldatot, majd vacuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat aetherben felvesszük, kevés vízzel kimossuk és a kissé sárgás oldatot natriumsulfáttal való szárítás után megszabadítjuk az aethertől. A maradék átdermed. Vacuumban 7—9 mm-nél 142°-on párol át a fehér, lecsepegés után átdermedő anyag. Kitermelés 17.6 g, 85%-a a számítottnak. Op. 54°. Irodalmi 54.5° és 53° (5, 22).

b) 3,4-diacetoxy-propenylbenzoltól (Závodszy Levente kísérletei alapján.). 11 g 3,4-diacetoxy-propenylbenzolt (XII) feloldunk 25 ccm abs. methanolban, majd 12 g kihevített kaliumcarbonátot és 15 g aethyljodidot adunk hozzá, s visszafolyós hűtő alkalmazása mellett 6 óra hosszaiig főzzük. Ezután jégre tesszük, majd 48 órai állás után leszűrjük, vízzel az anorganikus sókat jól kimossuk, s végül a terméket exsiccatorban kiszárítjuk. Jobb kitermelést érünk el a következő módon: a reactioelegyet a kivált KJ-ról leszűrjük, a szüredéket bepároljuk, a visszamaradó olajat aetherben felvesszük, majd választótölcsérben vízzel jól kimossuk, natriumsulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Az aethertől jól megszabadított olaj átdermed. Vacuumban 4—6 mm mellett 132°-on destillálható; kihülés után hófehér kristályos anyagú dermed. Kitermelés 11.6 g, azaz 82—83%. Hasonló módon diaethylsulfáttal aethyllezve 10 g diacetátból csak 2 g diaethoxy-propenylbenzolt nyertem.

c) Methoxy-isoeugenol és methoxy-isochavibetol (III + IV) elegyéből (közvetlen a hasítási termékből):

1. Aethylhaloiddal és kaliumhydroxyddal. 10 g hasítási terméket (III + IV) feloldunk 50 ccm abs. aethanolban és 10 ccm abs. aethanolban oldott egy csepp conc. kénsavat adunk hozzá, majd nitro-gen áramban, visszafolyós hűtő alkalmazása mellett, vízfürdön fél óráig főzzük. Most kevés abs. aethanollal elpépesített 2 g KOH-t, majd 14 g

aethylbromidot adunk az oldathoz, s főzés nélkül egy éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Leszűrés után a világossárga szüredéket vacuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat aetherben felvesszük, s az aetheres oldatot vízzel való mosás után natriumsulfáttal szárítjuk. Az aethertől megszabadított anyag vacuumban destillálható. Kitermelés 4,8 g (46%). Olvadáspont vizes alkoholból való átkristályosítás után 54°.

2. Diaethylsulfáttal és kaliumhydroxyddal. 10 g hasítási terméket feloldunk 50 ccm abs. aethanolban és egy csepp conc. kénsav és 10 ccm abs. aethanol oldatából 5 ccm-t adva hozzá, félóráig nitrogenáramban főzzük. Most 16 g diaethylsulfatot és 6 g KOH-nak kevés abs. aethanolban való oldatát váltakozva csepegtetjük a reactioelegybe. Erős felmelegedés észlelhető, s az egész elegy fehér tömeggé dermed át. Felmelegítve halványsárga homogén oldatot kapunk, melyet $\frac{1}{2}$ óráig glicerinfürdőn forralunk; lehülés után az alkohol főtömegét ledestilláljuk, a visszamaradó olajos részt aetherben felvesszük és választótölcsérben híg NaOH-dal jól átmoszuk. (A fölös diaethylsulfat elbontása!) Végül az aetheres oldatot vízzel mossuk és natriumsulfáttal megszáritjuk. Az aether ledesztillálása után a maradékot vacuumban lepároljuk. Fehér kristályos anyag; vizes alkoholból átkristályosítva Op. 54°, kitermelés 5 g (48%).

3. *Aethylhaloidokkal és kaliumcarbonattal.* 300 g hasítási terméket feloldunk 700 ccm abs. aethanolban és az oldatot glicerinfürdőn forrásba hozzuk, majd a forrás megindulásakor 25 ccm abs. aethanolban oldott 12 csepp conc. kénsavat adunk hozzá. Berendezés: 3 literes Witt-lombik, amely hosszú golyóshűtővel és cseppentőtölcsérrel van ellátva. A golyóshűtő felső nyílásába kétfuratú dugót illesztünk, melynek egyik nyílásán át egy vékony üvegcső ér a lombik fenekére, CO₂ bevezetése céljából. A másik furat egy Bunsen szeleppel van ellátva. A hydrolysis a kénsav hozzáadásától számítva pontosan 45 percig vezetjük, CO₂ áramban; (hosszabb hydrolysis után, vagy több kénsav alkalmazásakor erős gyantásodás észlelhető, rövidebb hydrolysis esetén pedig sok monoethylaether keletkezik.) Ezután 600 g aethyljodidot, majd 420 g kihevített kaliumcarbonátot adunk az alkoholos oldathoz, s 8 óráig főzzük, majd éjjelen át állni hagyjuk, s végül ismét 8 óra hosszúig főzzük. Lehülés után a halványsárga alkoholos oldatot a kaliumcarbonátról és kalimujodidról leszűrjük, a szűrőn maradt sókat abs. alkohollal ismételten kifőzzük, majd az egyesített alkoholos szüredéket vízszugárvacuumban bepároljuk. A visszamaradó sárga olajat aetherben feloldjuk, s választótölcsérben 20%-os NaOH-dal jól átrázzuk. Ekkor kioldódik az esetleg nem aethyle-

zódott, phenolos hydroxyllt tartalmazó vegyület. (A lugos oldat (α) feldolgozását lásd alább!) Ezután a diaethoxypropenylbenzol aetheres oldatát vízzel átmoszuk, és natriumsulfáttal szárítjuk. Az aether lepárlása után visszamaradó sárgás olaj kihűléskor átdermed. Vacuumban 126—128°-on 3—4 mm mellett destillál át a főtömege, mely lecsepegve azonnal hófehér tömeggé kristályosodik ki. Kitermelés 270 g (85%). Vizes alkoholból ismételen átkristályosított termék Op-ja 54°.

A ledestillált termék további tisztítás nélkül nitrosittá alakítható. Ha tökéletesen tiszta diaethoxy-propenylbenzolhoz akarunk eljutni, a szennyezésként jelenlevő 3-methoxy-methoxy-4-aethoxy-propenylbenzol eltávolítására a következő módszert alkalmazhatjuk: A főpárlatot (270 g) feloldjuk 500 ccm alkoholban és 10 csepp conc. kénsavnak 25 ccm alkoholban való oldatával 45 percig főzzük. A főzés befejezése után a kénsav lekötésére 1 g kaliumcarbonatot adunk a reakcióelegyhez. Feldolgozását a fent már tárgyalt elv szerint végezzük: vagyis az alkoholt ledestilláljuk, a visszamaradó olajat aetherben felvesszük s kevés 20%-os luggal kirázzuk. (Lugoldékony rész (β) feldolgozását lásd alább.) A szárított aetheres oldat lepárlása után visszamaradó olajat vacuumban ledestilláljuk. A fenti tisztítás folyamán előálló veszteség csak 3—5%. Vizes alkoholból ötször átkristályosítva Op. 54°. Analysis:

0.552 mg anyag: 1.527 mg CO₂, 0.442 mg H₂O
 C₁₃H₁₈O₂ (206.27) Számított: C 75.67%, H 8.80%
 Talált: C 75.45%, H 8.73%

A lugos oldatok feldolgozása. A fent említett két lugos oldat (α és β) savanyításakor kevés sárgás olajat kapunk, amely hamarosan átdermed. Vacuumban (4 mm) mindkettő 125°-on destillálható. Vizes alkoholból átkristályosítva mindkét anyag 86°-os olvadáspontot mutatott. A *Kafuku* által leírt módon (8) előállított isosafro Eugenollal olvadáspontdepressziót nem adott egyik sem, tehát azzal mindkettő azonos. Analysis:

2.848 mg anyag: 7.750 mg CO₂, 2.102 mg H₂O
 C₁₁H₁₄O₂ (178.22) Számított: C 74.13%, H 8.18%
 Talált: C 74.11%, H 8.26%

B) A *3,4-diaethoxy-propenylbenzol átalakítása 1-substituált-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolin-származékokká.*

3,4-diaethoxy-propenylbenzol-pseudo-nitrosit. (XXV, Ar.= 3,4-diaethoxy-phenyl) 1500 ccm-es porüvegbe 150 g natrium-nitritet, 150 ccm vizet és 110 g frissen destillált 3,4-diaethoxy-propenylbenzol 20%-os aetheres oldatát visszük be. A kapillárisal a külső levegőtől elzárt reactióelegyhez 1 órán belül 300 ccm 20%-os kénsavat csepegtetünk. Mihelyt az eleinte zöld színű, majd megsárguló aetheres oldat kristálykiválása már nem növekszik, a reactióterméket leszűrjük, vagy lecentrifugáljuk, majd vízzel, alkohollal, végül aetherrel jól felkavarjuk és ismételten lecentrifugáljuk. A zöldesfehér, mikrokristályos terméket szabad levegőn, majd kénsavas exsiccatorban szárítjuk. Kitermelés 80 g (53%). Acetonban rosszul, chloroformban, benzolban elég jól oldódik. A chloroformban feloldott nitrosithoz aethert adva csakhamar megindul a kristályos anyag kiválása. Op. 124.5—125.5° bomlás mellett. Analysis:

3,685 mg anyag: 7.450 mg CO₂, 2.015 mg H₂O
 C₁₃H₁₈O₅N₂ (282.29) Számított: C 55.28%, H 6.42%
 Talált: C 55.14%, H 6.12%

α-(3,4-diaethoxy-phenyl)-β-nitro-propanol-acetat. (XXVI, Ar.= 3,4-diaethoxy-phenyl). 80 g finoman porított nitrositot (XXV Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) 240 ccm ecetsavanhydridben felsuspendálunk, s apránként erős jégűtés és turbinálás mellett 5 ccm ecetsavanhydridben oldott 4 csepp conc. kénsavat csepegtetünk hozzá. Miután nitrosus gázok fejlődése közben a nitrosit feloldódott, a vörösbarna oldatot vékony sugárban erősen turbinált jeges vízbe csurgatjuk. A turbinálást a sárga olaj alakjában kiváló anyag átdermedéséig folytatjuk. Az egy éjjelen át destillált vízben állott anyagot methanolból kristályosíthatjuk. Kitermelés 52 g (59%). Színtelen durva prizmák. Op. 75°. Analysis:

5,080 mg anyag: 10.796 mg CO₂, 3.130 mg H₂O
 C₁₅H₂₁O₆N (311.32) Számított: C 57.84%, H 6.80%
 Talált: C 57.96%, H 6.90%

3,4-diaethoxy- β -nitro-propenylbenzol. (XXVII, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) Az acetoxynitro-vegyület (XXVI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) híg alkoholos kalilúgban vörös színnel gyorsan feloldódik. Melegítésre a vörös szín eltűnik, s az oldat savanyításakor sárga olaj válik ki, amely néhány nap alatt átdermed. Vizes alkoholból átkristályosítható. Az oldószer alkoholtartalma szerint vagy durva prizmákban, vagy finom tükben, vagy pedig csillogó vékony lemezekben válik ki. Négyyszer átkristályosítva és 24 óráig szárítva 48°-on CaCl_2 felett Op. 59.5°. A pseudonitrositból (XXV Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) hasonló módon készített vegyülettel olvadáspontdepressziót nem adott. Analysis:

3.616 mg anyag:	8.218 mg CO_2 ,	2.245 mg H_2O
$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ (251.27)	Számított: C 62.12%,	H 6.81%
	Talált: C 61.98%,	H 6.94%

α -(3,4-diaethoxy-phenyl)- β -acetyl amino-propanol (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl). Megfelelő nagyságú főzőpohár aljára kb. 1 cm magasságig tiszta destillált higanyt öntünk s a réteget egy leforrasztott üvegcsövön át vezetett platinadrót segítségével kathodikusan kapcsoljuk. A higany fölé helyezük a katholytet, amely 30 g acetoxynitro-vegyületnek (XXVI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) 170 ccm alkohol és 80 ccm jégcet elegyében való oldatából áll. Az agyaghenger feneke a higany színe fölött 2—3 cm-re legyen. Az agyaghengerben 20%-os kénsavban helyezük el az anodot, mely peroxydált ólomlemezről áll. A peroxydálást egyszerűen úgy végezhetjük el, hogy az ólomlemez 20%-os kénsavban anodnak alkalmazva 1—2 óra hosszúraig áramot vezetünk át rajta. Ügyelnünk kell arra, hogy a higany fölött lévő katholyt és az agyaghengerben lévő híg kénsav lehetőleg egy nívón álljanak. A katholythoz, hogy jóvezetővé tegyük, számított mennyiségű, vagy annál valamivel több conc. sósavat adagolunk. Hűtésről kétféle módon gondoskodunk: a) a katholytba és a híg kénsavba helyezett üvegspirálisokon keresztül jeges vizet áramoltatunk át, b) a poharat jeges vízbe állítjuk. Az actív felület kiszámításánál a higany felületének és az ólom anod felületének félösszegét vettem. Az áramsűrűség 0.07 Amp./1 cm^2 volt, az idő pedig a theoreticus áramsűrűséget idejének 2.5-szerese. Reductio alatt a hőmérséklet ne haladja meg a 60°-ot. Az elektrolytes folyamat befejezése után a katholytot a higanytól választótölcsérben elválasztjuk, a fölös sósav lekötésére 25 g natriumacetátot adunk hozzá, majd vacuumban bepároljuk.

E műveletet 50° fölött végezni nem ajánlatos. A visszamaradó anyagot vízzel elhígítjuk, majd natriumhydrocarbonáttal lúgosítjuk. Ekkor kristályosan kiválik az N-acetyl-amino-vegyület (XXXI, Ar.= 3,4-diaethoxy-phenyl). Az esetleges hydroxyl-amino-vegyület (XXXI, Ar.= 3,4-diaethoxy-phenyl) kioldására 10 ccm 2-szer n. NaOH oldatot adunk az elegyhez. A kivált amino-vegyületet vízzel jól átmoszuk, exsiccatorban szárítjuk, majd aetherrel üvegszűrőn jól átgyúrjuk, végül leszívátjuk. Hófehér mikrokristályos anyagot kapunk. Lehet a teldolgozást úgy is elvégezni, hogy a natriumhydrocarbonáttal és kevés NaOH-dal meglúgosított reactioelegyet kevés chloroformmal 3—4-szer kirázzuk. Az egyesített chloroformos oldatokat vízzel jól kimossuk, szárítjuk, s vacuumban szirupsűrűségig bepároljuk. A visszamaradó sziruphoz még melegen 150—200 ccm aethert adunk. Rövid állás után megindul az acetyl-amino-vegyület kiválása. A kiváló kristályokat szűrjük, aetherrel jól átmoszuk. A hófehér anyag szinte analysis-tisztaságú. Kitermelés 18.5 g (65.8%) Kristályosítható toluolból, aethylacetátból, chloroform + aether elegyéből. Acetonban, chloroformban jól oldódik. Op. 128°. Analysis:

4.336 mg anyag: 10.154 mg CO₂, 3.123 mg H₂O
 C₁₅H₂₃O₄N (281.34) Számított: C 64.01%, H 8.24%
 Talált: C 63.87%, H 8.06%

α-(3,4-diaethoxy-phenyl)-*β*-amino-propanol-acetat chlorhydrátja XXIX
 Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl). N → O acetyl-vándorlás. 3 g N-acetyl-amino-származékot (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) 10 ccm abs. methanolban oldunk, majd 1,26 ccm oly. sósavas methanolt adunk hozzá, amelynek egy ccm-ében 0.321 g sósav van. Az oldatot porcelláncsészébe öntve exsiccatorban CaCl₂ és KOH felett szobahőmérsékleten bepároljuk. A nyert kristályos chlorhydrát chloroform-aether elegyéből átkristályosítható. Feloldjuk 10 ccm chloroformban és 10 ccm aethert adva hozzá, hamarosan megindul a finom tűk kiválása. 6-szor átkristályosítva Op. 162°. Vízen, alkoholban, chloroformban jól oldódik. Analysis:

4.118 mg anyag: 8.621 mg CO₂, 2.916 mg H₂O
 C₁₅H₂₄O₄NCl (317.80) Számított: C 56.66%, H 7.61%
 Talált: C 56.43%, H 7.92%

O → N acyl-vándorlás. A fenti chlorhydrát 1 g-jának vizes oldatát szódaoldattal meglúgosítjuk. Kristályos anyag válik ki, amely azonos a reductióval nyert N-acetyl-amino-származékkal (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl).

α -(3,4-diaethoxy-phenyl)- β -(N-acetyl-hydroxylamino)-propanol (XXXII, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl). 160 ccm alkohol és 80 ccm jégcecet elejében feloldunk 10 g acetoxynitro-vegyületet (XXVI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl), a 10 ccm conc. sósav hozzáadása után 40-^oon 0.04 amp/cm² áramsűrűséggel, amalgamozott ólomkathod alkalmazásával, az ismert berendezéssel (26) reducalunk. Alkalmazott árammennyiség: az elméletinek 1.5-szöröse. A katholytot 10 g natriumacetát hozzáadása után csökkentett nyomás alatt kis térfogatra pároljuk be, a maradékot vízzel elhígítva natriumhydrocarbonattal lúgosítjuk, amikor fehér kristályos anyag válik ki. Vizzel hőségesen mossuk, szárítjuk s aethylacetátból átkristályosítjuk. Kitermelés 8 g. 5-ször átkristályosítva Op. 146.5^o. Vízben oldhatatlan, benzolban, benzinben alig, alkoholban, chloroformban elég jól oldódik. Híg lúgban jól oldódik. Alkoholos oldata FeCl₃-dal intenzív ibolya-színéződést ad. A Fehling-oldatot a forrás hőmérsékletén reducálja. Analysis:

3.044 mg anyag: 6.746 mg CO₂, 2.172 mg H₂O
 C₁₅H₂₃O₅N (297.34) Számított: C 60.57%, H 7.80%
 Talált: C 60.27%, H 7.98%

α -(3,4-diaethoxy-phenyl)- β -hydroxylamino-propanol-acetat-chlorhydrat (XXVIII, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl). N \rightarrow O acylvándorlás. 1 g N-acetyl-hydroxilamino-származékot (XXXII, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) szobahőmérsékleten feloldunk 4 ccm abs. methanolban, majd 0.388 ccm cly abs. methanolban oldott sósavat adunk hozzá, amelynek 1 ccm-ében 0.321 g sósav van. Az oldatot vacuumexsiccatorban calciumchlorid és káliumhydroxyd felett szárazra pároljuk. A kristályos maradékot annyi chloroformban oldjuk, amennyiben éppen feloldódik, majd 3-szoros mennyiségű aetheret adunk hozzá. Megindul a hófehér chlorhydrat kiválása. Hasonló módon 6-szor átkristályosítva Op. 138.5—139.5^o bomlás mellett. Vízben, alkoholban jól, benzinben, aetherben rosszul oldódik. Analysis:

4.119 mg anyag: 8.154 mg CO₂, 2.814 mg H₂O
 C₁₅H₂₄O₅NCl (333.80) Számított: C 53.95%, H 7.25%
 Talált: C 53.99%, H 7.64%

O \rightarrow N acylvándorlás. Ha a chlorhydrat vizes oldatát szódaoldattal meglúgosítjuk, kiválik az N-acetyl-hydroxylamino-származék, mely azonos az acetoxynitro-vegyület (XXVI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) reductiójával nyert N-acetyl-hydroxylamino-vegyülettel (XXXII Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl).

α -(3,4-diaethoxy-phenyl)- β -amino-propanol (XXXIII, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl). 3.8 g N-acetyl-amino-vegyület (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) 38 ccm 10%-os kénsavban 1 óra hosszágig enyhe forrású vízfürdőben melegítünk, majd csontszénese derítés után a reactióelegyet leszűrjük, s 10%-os NaOH oldattal meglúgosítjuk. Tejszerű zavarosodás után hófehér kristályos anyag válik ki, amelyet szűrünk és vízzel jól átmosunk. Exsicc-

torban való szárítás után aetherrel jól átmoszuk. Kitermelés 2 g. Sósavban gyorsan oldódik. Benzolból lapokban, aethylacetáttól tübben kristályosodik. Vizes alkoholból 3-szor átkristályosítva Op. 116—120°.

Chlorhydrat: 0.5 g amint felveszünk annyi 10%-os vizes sósavban, amennyiben éppen feloldódik, majd 10 ccm abs. acetont és 10 ccm aethert adunk az oldathoz. Rövid idő múlva megindul a chlorhydratnak finom tűk alakjában való kiválása. Ilyen módon négyszer átkristályosítva, vacuumban 3 óra hosszágig szárítva Op. 176—177°. Analysis:

3.622, 3.000 mg anyag:	7.450, 6.205 mg CO ₂ ,	2.718, 2.718 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₂₂ O ₃ NCl (275.77)	Számított: C 56.59%	H 8.05%
	Talált: C 56.10, 56.41%,	H 8.39, 8.73%

1,3-dimethyl-6,7-diaethoxy-isochinolin (XXXVI, R = methyl). 2 g N-acetylaminovegyületet (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxyphenyl) 20 ccm chloroformban oldunk és 3 ccm phosphoroxychloridot adva hozzá 3—4 óra hosszágig főzzük. A forró oldatot meleg vízbe öntjük; mikor a chloroform elpárolgott a vizes oldatot csontszénnel derítjük s lehülés után meglúgosítjuk. A kiváló olaj lassan átdermed. Alkohol és víz elegyéből kristályosítható. Kitermelés 1.3 g (74%). Op. 96—97°. Analysis:

3.585 mg anyag:	9.408 mg CO ₂ ,	2.540 mg H ₂ O
C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N (245.31)	Számított: C 73.42%,	H 7.81%
	Talált: C 72.79%,	H 8.06%

α-(3,4-diaethoxy-phenyl)-β-benzoylamino-propanol (XXXV, R = phenyl). 3 g α-(3,4-diaethoxy-phenyl)-β-acetylaminopropanol 30 ccm 10%-os kénsavval vízfürdőn 1 óra hosszágig melegítünk, majd kevés csontszénnel elkeverve lehűlni hagyjuk. Lehülve a tiszta oldatot metylvörös jelenlétében 2 n. NaOH-dal semlegesítjük, majd az állandóan enyhén lúgosan tartott oldathoz erős turbinálás közben 1.6 g benzoylchloridnak 25%-os benzolos oldatát adjuk hozzá. A reactioelegyet 30—40° körüli hőmérsékleten tartjuk. Rövidesen megindul az új anyag kiválása, melyet egy óráig tartó erős keverés után leszűrhetünk; vízzel, alkohollal, majd aetherrel jól átmoszuk. Kitermelés 3.2 g (81%). Vizes methanolból vagy aethanolból finom tübben kristályosodik. Op. 128.5—129°. Analysis:

3.720 mg anyag:	9.548 mg CO ₂ ,	2.523 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₂₅ O ₄ N (343.40)	Számított: C 69.94%,	H 7.34%
	Talált: C 70.00%,	H 7.58%

1-phenyl-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolin (XXXVI, R = phenyl). 1.5 g fenti módon nyert benzoylamino-vegyületet feloldunk 30 ccm natriumszárász toluolban és glicerinfürdőn visszafolyásos hűtővel (CaCl₂-os cső!) ellátott lombikban 110°-ra melegítjük. E hőfok elérése után 2 ccm phosphoroxychloridot adunk az oldathoz, s ezen a hőfokon tartjuk egy óra hosszáig. A még meleg oldatot 10—10 ccm vízzel többször jól átrázzuk, az egyesített vizes oldatokat kevés csontszenes derítés után lehűlni hagyjuk. Kiválik a chlorhydrat finom tűk alakjában. 2 n. sósavból átkristályosítva Op. 230° bomlás mellett. Analysis:

3.710 mg anyag: 9.460 mg CO₂, 2.256 mg H₂O
 C₂₀H₂₂O₂NCl (343.84) Számított: C 69.84%, H 6.45%
 Talált: C 69.54%, H 6.80%

A chlorhydrat vizes oldatának (vagy a kristályosan kivált chlorhydrát leszűrése után nyert anyalúgnak) meglúgosítása után olaj alakjában kiválik a szabad isochinolinbasis, mely rövid ideig tartó állás után átdermed. Vizes methanolból kristályosítható finom tűk. Op. 125—126°. Kitermelés 82% (6.9 g chlorhydrat + 0.3 g szabad basis). Analysis:

3.684 mg anyag: 10.536 mg CO₂, 2.314 mg H₂O
 C₂₀H₂₁O₂N (307.37) Számított: C 78.13%, H 6.89%
 Talált: C 78.00%, H 7.02%

α-(3,4-diaethoxy-phenyl)-β-(3,4-diaethoxy-benzoylamino)-propanol (XXXV, R = 3,4-diaethoxy-phenyl). 9 g N-acetyl-amino-vegyületet (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) 90 ccm 10%-os kénsavban egy óra hosszáig melegítünk, majd csontszenes derítés után erős keverés mellett 2 n. NaOH-val közömbösítjük (methylvörös!). Az állandóan gyengén lúgosan tartott oldathoz 7.2 g 3,4-diaethoxy-benzoylchlorid (Elkészítését l. a kísérleti rész végén.) 25%-os benzolos oldatát csepegtetjük be. A reakcióelegyből azonnal megindul az acylamin kiválása, amely rizsszem nagyságú fehér rögökké áll össze. Az egy órai keverés után leszűrt rögöket egy éjjel vízben állani hagyjuk, majd methanollal, végül aetherrel üvegszűrőn jól átgyúrjuk, s többször leszívátjuk. Mikrokristályos fehér por. Kitermelés 11.3 g, 81.8%. Alkoholban, methanolban, acetonban jól, aethylacetátban rosszul, aetherben, vízben számottevően nem oldódik. Aethylace-

tátból vagy vizes methanolból, vagy aethanolból átkristályosítva
finom tűk. Op. 158.5°. Analysis:

5.853 mg anyag: 14.345 mg CO₂, 4.106 mg H₂O
C₂₄H₃₃O₆N (431.51) Számított: C 66.78%, H 7.71%
Talált: C 66.85%, H 7.85%

1-(3,4-diaethoxy-phenyl)-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolin (XXXVI, R = 3,4-diaethoxy-phenyl). 10 g fenti módon készített acylamint 50 ccm natriumszáraz toluolban oldunk, majd glicerinfürdőn 110°-ra melegítve 15 ccm phosphoroxchloridot adunk hozzá. Rövid idő múlva az oldat fűzöld színt vesz fel. 40 perc után a kissé lehült reactioelegyet választótölcsérben 50—50 ccm vízzel jól átrázzuk, az egyesített vizes oldatokat csontszénnel derítjük s lehültni hagyjuk. Hosszú, keskeny, lapos tűk alakjában kiválik a sárgászöld színű chlorhydrát. E színt 2n. sósavból való sokszori átkristályosítással sem lehet eltüntetni. Kitermelés 5 g (50%). A sósavas vízből kristályosított anyag vacuumban szobahőmérsékleten szárítva lassan fehér porrá mállik szét. Ennek olvadáspontja 214—215°, bomlás mellett. Ha a chlorhydrátot kevés alkoholban feloldjuk, majd 3.-os mennyiségű aethert adunk hozzá, az durva sárgászöld prizmák alakjában válik ki. Op. 214—216°. Analysishez a kétszer normal sósavból kristályosított anyagot 110—120°-on vacuumpisztolyban 1 óra hosszaiig szárítjuk. Analysis:

3.622 mg anyag: 8.876 mg CO₂, 2.236 mg H₂O
C₂₄H₃₀O₄NCl (431.94) Számított: C 66.71%, H 7.00%
Talált: C 66.47%, H 6.87%

Ha a chlorhydrát vizes oldatát NaOH oldattal meglúgosítjuk, olaj alakjában kiválik a szabad basis. Vizes methanolból kristályosítható finom tűk. Op. 96—97°.

α-(3,4-diaethoxy-phenyl)-β-(phenylacetyl-amino)-propanol-phenylacetat (XXXVII) 2.5 g acetyl-amino-vegyületet (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) a leírt módon desacetylézünk, majd az alkalikussá tett oldathoz erős keverés közben 1.5 g. phenyl-acetsavchlorid 25%-os benzolos oldatát csepegtetjük. Egy órai keverés közben fehéres olaj alakjában válik ki az acylezett amino-vegyület, melyet vizes közegben egy éjjelen át állni hagyunk, amikor az olaj fehér kristályos tömeggé dermed át.

Szárítás után aetherrel többször jól átgyúrva erősen leszívattuk. Kitermelés 1.9 g (60%). Vizes alkoholból vagy methanolból finom tűk. Phosphorpentoxyd fölött 100°-on szárítva Op. 132°. Analysis:

3.870 mg anyag: 10.302 mg CO₂, 2.465 mg H₂O
 C₂₉H₃₃O₅N (475.56) Számított: C 73.22%, H 6.99%
 Talált: C 73.36%, H 7.20%

1-benzyl-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolin (XXXVI, R = benzyl). A fenti módon készített acylamin. (XXXVII) 1 g-ját 25 ccm toluolban 1.5 ccm phosphoroxychoriddal az ismertett módon intramolekularis condensatióra készítjük. A chlorhydratot szokásos módon izoláljuk, majd 2 n. sósavból átkristályosítjuk. Hosszú finom tűk. Op. 213—215° bomlás közben.

A chlorhydrat vizes oldatát meglúgosítva megkapjuk a szabad basist, amely vizes alkoholból átkristályosítva szintelen oktaederek alakjában válik ki. Op. 85—86°. Analysis:

3.781 mg anyag: 9.722 mg CO₂, 2.284 mg H₂O
 C₂₁H₂₃O₂N (321.40) Számított: C 70.45%, H 6.46%
 Talált: C 70.13%, H 6.76%

α-(3,4-diaethoxy-phenyl)-β-veratroylamino-propanol (XXXV, R = 3,4-dimethoxy-phenyl). 4 g N-acetylaminovegyületet (XXXI, Ar = 3,4-diaethoxy-phenyl) a szokásos módon kénsavval desacetylezünk, majd 3 g veratrochlorid 25%-os benzolos oldatával *Schotten-Baumann* módszerével erős turbinálás közben megacylezünk. A kiváló fehér kristályos rögöket leszűrve egy napig destillált vízben állni hagyjuk, majd exsiccatorban kiszárítva, üvegszűrőn aetherrel jól átgyúrva többször leszívattuk. Kitermelés 5 g hófehér mikrokristályos anyag. (87%.) Vizes alkoholból 6-szor átkristályosítva Op. 149—151°. Analysis:

4.287 mg anyag: 10.246 mg CO₂, 2.846 mg H₂O
 C₂₂H₂₉O₆N (403.46) Számított: C 65.48%, H 7.25%
 Talált: C 65.19%, H 7.42%

1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolin (XXXVI, R = 3,4-dimethoxy-phenyl). 2 g fent nyert acylezett amint 40 ccm toluolos oldatban glycerinfürdőn 110°-ra felmelegítünk és 3 ccm phosphoroxychloridot adunk hozzá. Három-

negyed órai főzés után a chlorhydratot vízzel kiextraháljuk, majd 2 n. sósavból átkristályosítjuk. Kitermelés 1.8 g (80%). 5-ször átkristályosítva, phosphorpentoxyd fölött 1 óra hosszúra szárítva Op. 221.5°. Analysis:

4.560 mg anyag: 10.804 mg CO₂, 2.790 mg H₂O
 C₂₂H₂₆O₄NCl (403.89) Számított: C 64.88%, H 6.54%
 Talált: C 64.62%, H 6.85%

Kevés chlorhydratot lúggal felszabadítva és vizes aethanolból átkristályosítva, finom hosszú tűk alakjában kiválik a szabad isochinolinbasis. Vacuumexsiccatorban szobahőmérsékleten szárítjuk. Az anyag 80° körül megolvad. Azonban, ha phosphorpentoxyd fölött egy napon át szárítjuk, az Op. 111—112°. Valószínű tehát, hogy az anyag kristályoldószert tartalmaz. Analysis:

3.048 mg anyag: 8.030 mg CO₂, 1.974 mg H₂O
 C₂₂H₂₅O₄N (367.42) Számított: C 71.89%, H 6.86%
 Talált: C 71.75%, H 7.24%

α-(3,4-diaethoxy-phenyl)-*β*-(3,4-diaethoxyphenyl-acetylaminopropanol) (XXXV, R=3,4-diaethoxy-benzyl). 4.2 g N-acetyl-amino-vegyület (XXVI, Ar=3,4-diaethoxy-phenyl) az ismert módon kénsavval desacetylezünk és 3.8 g 3,4-diaethoxy-phenyl-acetylchlorid 25%-os benzolos oldatával erős kavarással és állandó lúgosítás mellett megacylezzük. Olajos anyag válik ki, amely destillált vízben egy éjjelen át állva átdermed. Leszűrve, exsiccatorban megszáritva, aetherrel jól átmoszuk. Az így kapott fehér, mikrokristályos anyag vizes alkoholból átkristályosítható. Kitermelés 3 g (41%). Analysishez ötször átkristályosítva Op. 98—99°. Analysis:

5.336 mg anyag: 13.050 mg CO₂, 3.732 mg H₂O
 C₂₅H₃₅O₆N (445.53) Számított: C 67.39%, H 7.91%
 Talált: C 66.70%, H 7.83%

1-(3,4-diaethoxy-benzyl)-3-methyl-6,7-diaethoxy-isochinolin. (XXXVI, R=3,4-diaethoxy-benzyl). A fenti módon készített acylamino-vegyület 1.2 g-ját 40 ccm toluolban 110°-on 2 ccm phosphoroxychloriddal 40 percig melegítjük, majd a chlorhydratot az ismert módon vízzel kiextraháljuk és 2 n. sósavból átkristályosítjuk. Op. 201—202°. Kitermelés 80%. A chlor-

Hydrat vizes oldatából lúggal felszabadított basis vizes alkoholból átkristályosítható; finom tűk: Op. 117—118°. Analysis:

4.270 mg anyag: 11.270 mg CO₂, 2.921 mg H₂O
 C₂₅H₃₁O₄N (409.50) Számított: C 73.32%, H 7.63%
 Talált: C 73.01%, H 7.76%

3,4-diaethoxy-homobenzoësav. A Chinoin gyár (Ujpest) által rendelkezésemre bocsájtott 3,4-diaethoxy-homobenzoësav-estert vacuumban ledestilláltam (4 mm mellett 145—146°-on). A kapott csaknem szintelen olajat alkoholos KOH-dal egy óráig főzve elhydrolysáltam. Az alkoholt leszedve, vízzel elhígítva, híg sósavval savanyítottam. A kiváló sárgás olaj csakhamar átdermed. Vizes methanolból szép hatszögletű táblák alakjában kristályosítható. Op. 82°. Analysis:

3.788 mg anyag: 8.868 mg CO₂, 2.510 mg H₂O
 C₁₂H₁₆O₄ (224.24) Számított: C 64.25%, H 7.20%
 Talált: C 64.02%, H 7.43%

3,4-diaethoxy-homobenzoësav-chlorid. A fenti módon nyert sav 5 g-ját 10 ccm benzolban oldottam és 15 ccm thionylchlorid hozzáadása után 1.5 óra hosszáig 40—50°-on a sósav-fejlődés megszűntéig melegítettem. A fölös thionylchloridot és benzolt vacuumban leszedve sárga olaj marad vissza, amely további tisztítás nélkül reactioba vihető.

3,4-diaethoxy-benzoylchlorid. 2 g *Schlotta* és *Haberland* (36) szerint készített savat 35 ccm tiszta benzolban feloldottam és 20 g lenolajról frissen destillált thionylchloridot adva hozzá 1 óra hosszáig 50—60°-on melegítettem. A fölös thionylchlorid és benzol vacuumban való iedestillálása után visszamaradó sárga olaj 5—6 mm mellett 152°-on párol át. Lecsepegve fehér, kristályos tömeggé dermed. Kitermelés 7.3 g (94.7%). Azonosítása a vele való acylezéssel nyert termék (XXXV. R = 3,4-diaethoxy-phenyl) útján történt. (l. ott.)

Zusammenfassung.

Über die Verwendung des Safrols zur Synthese von 1-substituierten 3-Methyl-6,7-diaethoxy-isochinolinen.

Bruckner und Mitarbeiter (26, 30, 31, 32) gelang es, aus den ψ -Nitrositen propenylhaltiger Phenoläther (z. B. Isosafrol, Methyl-isoeugenol, Anethol) ausgehend, N-acylierte α -Aryl- β -amino-propanole darzustellen, die leicht in papaverinähnliche Isochinolinbasen überführt werden konnten; (Reaktionsweg: XXIV \rightarrow XXV \rightarrow XXVI \rightarrow [XXIX] \rightarrow [XXXIII] \rightarrow XXXIV \rightarrow Isochinolinbase). Die so dargestellten Isochinoline enthalten

u. a. in Stellung 3 eine Methylgruppe, die jedoch die pharmakologische Wirkung erfahrungsgemäss nicht ungünstig beeinflusst. Da Verb. I eine sehr günstige, selbst die des Papaverins weit übertreffende spasmolytische Wirkung aufweist, war es vom Interesse, die *Bruckner*-sche Synthese zur Darstellung von 1-substituierten 3-Methyl-6,7-diaethoxy-isochinolinen (z. B. II) heranzuziehen.

Um die Wirtschaftlichkeit der Synthese zu sichern, musste vor allem ein billiges Verfahren zur Darstellung des 3,4-Diaethoxy-propenyl-benzols (XIII) ausgearbeitet werden. Als Ausgangssubstanz kam hierbei nur Safrol, bzw. Isosafrol in Betracht, welches auf folgenden 4 Wegen (a, b, c, d) in XIII überführt werden konnte: a) prinzipiell nach dem Verfahren von *Kafuku* (8, 9; X \rightarrow XI \rightarrow XIII; Ausbeute unbefriedigend); b) Safrol wird nach dem Verfahren von *Ciamician* und *Silber* (4) in ein Gemisch von III und IV übergeführt, aus diesem durch ein modifiziertes Verfahren von *K. Ono* und *M. Imoto* (17) das Diacetat XII bereitet (Ausbeute 82% d. Th.), das dann in Alkohol-Lösung in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Aethyljodid zu XIII umgesetzt wird (Ausbeute 85% d. Th.); c) Die Alkohol-Lösung des aus Safrol gewonnenen Gemisches von III und IV (s. bei b)) wird mittels Aethyljodid oder Aethylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat aethyliert, das als hochviskoses Öl erhaltene Gemisch von XIV und XV (Sdp. 130°/5 mm, Ausbeute 80% d. Th.) in Alkohol-Lösung mit ganz wenig konz. Schwefelsäure erwärmt und die so gewonnene Lösung von XI und XVI in Gegenwart von Kaliumcarbonat wiederum mit Aethylbromid umgesetzt (Ausbeute 85% d. Th.); d) Das aus Safrol gewonnene Gemisch von III und IV (s. bei b)) wird in abs. Alkohol-Lösung durch kurzes Erwärmen mit ganz wenig konz. Schwefelsäure zu V umgesetzt und dieses gleich in Lösung in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Aethyljodid oder Aethylbromid zu XIII aethyliert (Ausbeute 86% d. Th. auf das Gemisch von III und IV bezogen). — Es ist somit der Weg d) als der brauchbarste erkannt worden. — Im Laufe dieser Versuche konnte bewiesen werden, dass die p-ständige Methoxymethylgruppe in IV leichter abspaltbar ist als die gleiche Gruppe von III in m-Stellung, ferner, dass von den 2 Hydroxylgruppen in V die p-ständige leichter aethylierbar ist.

Aus XIII wurde auf üblichem Wege (26) das ψ -Nitrosit (Typ XXV) dargestellt (Ausbeute 53% d. Th.; aus Chloroform-Aether farblose Nadeln vom Schmp. 124.5°—125.5°), welches mittels Essigsäureanhydrid und wenig konz. Schwefelsäure zu XXVI umgesetzt wurde (Ausbeute 59% d. Th.; aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 75°). — Alkoholische Kalilauge umwandelt XXVI in XXVII (aus verd. Alkohol gelbe Krystalle vom Schmp. 59.5°). — Durch elektrolytische Reduktion lässt sich XXVI bei Anwendung einer Quecksilberkathode zur entsprechenden Aminoverbindung (XXIX, bzw. XXXI), bei Anwendung einer amalgamierten Bleikathode zur Hydroxylaminoverbindung (XXVIII, bzw. XXXII) reduzieren. Die bei der Reduktion gewonnenen O-Acetylverbindungen (XXIX, XXVIII) sind nur in Form ihrer Salze (z. B. Hydrochlorid) existenzfähig; werden sie aus diesen in Freiheit gesetzt, so erfolgt sofort eine O \rightarrow N-Acetylwanderung, die durch Einwirkung von verd. Salzsäure rückgängig (N \rightarrow O) wird. (Ausbeute bei XXXI 66% d. Th.; aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 128°. — XXIX: aus Chloroform-Aether farblose Nadeln vom Schmp. 162°. — Ausbeute bei XXXII 95% d. Th.; aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 146.5%. — XXVIII: aus Chloroform-Aether farblose Nadeln vom Schmp. 138.5°—139.5°). — Durch saure Hydrolyse lässt sich XXIX in XXXIII überführen (Ausbeute 93% d. Th.; aus verd. Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 116°—120°; Schmp. des Hydrochlorids 176°—177°).

Zur Synthese von 1-substituierten 3-Methyl-6.7-diaethoxyisochinolininen (Typ XXXVI) wurde die N-Acetylverbindung XXXV (R = CH₃) herangezogen. Sie wurde mit 10-proz. Schwefelsäure entacetyliert, die so gewonnene schwefelsaure Lösung von XXXIII schwach alkalisch gemacht und zugleich mit Säurechloriden behandelt. Auf diese Weise liessen sich in guter Ausbeute (81—87% d. Th.) N-Acylaminoverbindungen vom Typ XXXV gewinnen, die dann in siedender Toluol-Lösung mittels Phosphoroxychlorid zu den entsprechenden Isochinolininen (Typ XXXVI) intramolekular kondensiert werden konnten (Ausbeute 75—82% d. Th.). — Es wurden folgende N-Acylaminoverbindungen vom Typ XXXV dargestellt: R = Phenyl- (aus verd. Methanol feine Nadeln vom Schmp. 129°), R = 3.4-Diaethoxyphenyl- (aus Essigester feine Nadeln vom Schmp. 158.5°),

R = 3,4-Dimethoxy-phenyl- (aus verd. Alkohol Mikronadeln vom Schmp. 149°—151°), R = 3,4-Diaethoxy-benzyl- (aus verd. Alkohol Mikronadeln vom Schmp. 98°—99°). Bei der Acylierung mittels Phenyl-acetylchlorid wurde auch die alkoholische Hydroxylgruppe acyliert; es entstand das bis-acylierte Produkt XXXVII (aus verd. Alkohol feine Nadeln vom Schmp. 132°), das aber bei der Behandlung mit Phosphoroxychlorid ebenfalls ein Isochinolinderivat vom Typ XXXVI lieferte (s. unten). — Aus den N-Acylaminoverbindungen wurden folgende Isochinolinbasen vom Typ XXXVI gewonnen: R = Methyl- (aus verd. Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 96°—97°), R = Phenyl- (aus verd. Methanol feine Nadeln vom Schmp. 125°—126°, Schmp. des Hydrochlorids 230° u. Zers.), R = 3,4-Diaethoxy-phenyl- (aus verd. Methanol feine Nadeln vom Schmp. 96°—97°, Schmp. des Hydrochlorids 214°—216°), R = Benzyl- (aus verd. Alkohol Krystalle vom Schmp. 85°—86, Schmp. des Hydrochlorids 213°—215° u. Zers.), R = 3,4-Dimethoxy-phenyl- (aus verd. Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 111°—112°, Schmp. des Hydrochlorids 221.5°), R = 3,4-Diaethoxy-benzyl- (aus verd. Alkohol feine Nadeln vom Schmp. 117°—118°, Schmp. des Hydrochlorids 201°—202°).

*

Dolgozatomat a m. kir. Horthy Miklós-Tudományegyetem Szerves és Gyógyszerészi Vegytani Intézetében készítettem.

Hálás köszönetet mondok ifj. dr. *Bruckner Győző* egyetemi nyilvános rendes tanár úrnak, az intézet igazgatójának, akitől a témát kaptam, s aki állandó irányításával módot nyújtott értekezésem kidolgozására.

Köszönetet mondok továbbá dr. *Kovács Oskolás Margit* tanársegéd kisasszonynak és *Mecher Tibor* egyetemi gyakor-nok, collegámnak a mikroanalysesek elvégzésével nyújtott segítségükért.

Irodalom. Schrifttum.

1. *J. Kereszty és E. Wolff*, Chem. C. 1932 II, 740.
2. *B. Issekutz, M. Leinzinger és Z. Dirner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 164, 158 (1932).
3. *H. Kreitmar*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 164, 509 (1932).

4. *G. Ciamician* és *P. Silber*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 22, 2482 (1889); 23, 1159 (1890); 25, 1470 (1892); 29, 1807 (1896).
5. *Teikichi Hiraidzumi*, J. Soc. Chem. Ind. Japan 34, 208 B 12 B Juni (1931).
6. *V. Grignard*, Chem. C. 1910 II, 1048.
7. *E. Späth*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 47, 766 (1914).
8. *K. Kafuku*, Chem. C. 1926 II, 2791.
9. *K. Kafuku*, Chem. C. 1926 I, 69.
10. *H. Pauly*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 40, 3096 (1907).
11. *K. Böttcher*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 42, 253 (1909).
12. *E. Späth*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 60, 1882 (1927).
13. *R. Criegee*, Liebigs Ann. Chem. 481, 276 (1930).
14. *L. Helfer* és *M. Mottier*, Chem. C. 1935 I, 1862.
15. *S. Kimura*, Chem. C. 1936 I, 4440.
16. *Bence László*, „A 3,4-dioxy-nor-ephedrin új synthesise“. Doktori értekezés, Szeged, 1941.
17. *Kashichi Ono* és *Minoru Imoto*, Bull. Chem. Soc. Japan 10, 323 (1935); ref.: Chem. C. 1936 I, 4152.
18. *C. Pomeranz*, Chem. C. 1901 II, 567.
19. *P. Hoering*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 40, 1104, 1105 (1907).
20. *D. R. P. 459309*, Chem. C. 1928 II, 1619; *F. P. 624227* és *E. P. 285156*, Chem. C. 1929 I, 3036, 3037; *F. P. 666539*, Chem. C. 1930 I, 586; *E. P. 317347*, Chem. C. 1930 I, 587; *E. P. 317381*, Chem. C. 1930 I, 587; *E. P. 290649*, Chem. C. 1930 II, 2305; *D. R. P. 507796*, Chem. C. 1931 I, 1170; *D. R. P. 509152*, Chem. C. 1931 I, 1170; *A. P. 1792716*, Chem. C. 1931 II, 1349; *Schwz. P. 139358*, Chem. C. 1931 I, 1520; *D. R. P. 562007*, Chem. C. 1933 I, 309.
21. *D. R. P. 515332*, Chem. C. 1931 II, 1366.
22. *C. Junge*, Chem. C. 1933 II, 460.
23. *A. Pictet* és *A. Gams*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 42, 2943 (1909).
24. *V. Bruckner*, J. prakt. Chem. (2) 142, 301 (1935).
25. *V. Bruckner*, J. prakt. Chem. (2) 138, 268 (1933).
26. *V. Bruckner*, Liebigs Ann. Chem. 518, 226 (1935).
27. *V. Bruckner* és *A. Krámlí*, J. prakt. Chem. (2) 143, 287 (1935).
28. *A. Krámlí* és *V. Bruckner*, J. prakt. Chem. (2) 148, 117 (1937).
29. *V. Bruckner* és *E. Vinkler*, J. prakt. Chem. (2) 142, 280 (1935).
30. *V. Bruckner* és *A. Krámlí*, J. prakt. Chem. (2) 145, 293 (1936).
31. *V. Bruckner* és *G. v. Fodor*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 71, 541 (1938).
32. *E. Vinkler* és *V. Bruckner*, J. prakt. Chem. (2) 151, 17 (1938).
33. *C. Mannich* és *O. Walther*, Arch. Pharm. 265, 1 (1927).
34. *J. Keimatsu*, Chem. C. 1934 I, 550.
35. *E. Späth*, *F. Berger* és *W. Kuntara*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 63, 134 (1930).
36. *H. K. Slotta* és *G. Haberland*, Angew. Chem. 46, 766 (1933).
37. *E. Merck*, Chem. C. 1931 II, 1196; *O. Wolfes* és *E. Dobrowski*,

Chem. C. 1931 II, 1941; K. Kindler és W. Peschke, Arch. Pharm. 272, 236 (1934); G. Hahn és O. Schales, Ber. deutsch. Chem. Ges. 67, 1486 (1934).

38. Igen jó összefoglalást találunk az isochinolin synthesisekre vonatkozólag Fodor Gábor összefoglaló dolgozatában: Wiener Chem. Ztg. 45, 241 (1942).

39. H. Wieland, Liebigs Ann. Chem. 328, 154 (1903); O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. 332, 335 (1904).

40. Vinkler Elemér, „Tanulmányok egy új isochinolinbasis-synthesis köréből“. Doktori értekezés, Szeged, 1935.

41. Goro Shima, Chem. C. 1928 I, 2391; 1928 II, 2331; 1929 I, 2978.

42. C. Pomeranz, Chem. C. 1901 II, 477; 1901 II, 567.

43. D. R. P. 459309, Chem. C. 1928 II, 1619; E. P. 285156 és 284199, Chem. C. 1929 I, 3036, 3037; F. P. 666593 és E. P. 316444, 317347, 317381, Chem. C. 1930 I, 586.

44. E. Pacsu, Ber. deutsch. Chem. Ges. 59, 2818 (1929).

Institut für organische und pharmazeutische Chemie der K. Ung. Horthy Miklós Universität in Szeged. Direktor: Prof. V. Bruckner.

Über das natürliche d-Glutaminsäure-polypeptid.

Von Viktor Bruckner und Margarete Kovács Oskolás.

(Eingegangen am 16. März 1943.)

Vor einigen Jahren berichtete der eine von uns in Gemeinschaft mit G. Ivánovics¹ über die Isolierung der immun-spezifischen Kapselsubstanz des Milzbrandbacillus und der mit dieser identischen spezifischen Substanz der Mesentericus-bacillen. Diese Substanz liess sich über ihre, in Wasser schwer lösliche Metallsalze (z. B. Kupfer-II-, Quecksilber-II-salz), weiterhin durch Dialyse weitgehend reinigen und war in dieser Form als chemisch einheitlicher Stoff zu betrachten, der eine stickstoffhaltige, hochmolekulare, mehrwertige Säure darstellt und durch folgende Analysenzahlen gekennzeichnet ist: Gesamtstickstoff 10.4%, Aminostickstoff 0.2%, Säureäquivalent 147.7, Aschegehalt 2.3%, $[\alpha]_D^{20} = + 21.1^\circ$.

Da die Substanz keine Eiweissreaktion (z. B. Biuret) gab, war das Ergebnis ihres hydrolytischen Abbaues um so über-