

B 99834

Spasmolytikus hatású új 3-methyl-isochinolin-származékok synthesiséről

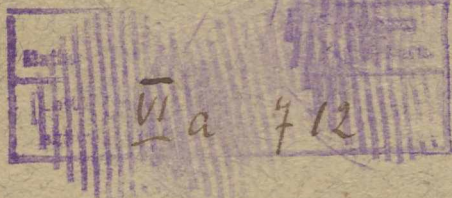
Az 1.3-dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin
synthesise

Doktori értekezés



és a magyar királyi Horthy Miklós Tudományegyetem
Mathematikai és Természettudományi Karához benyújtja :

IFJ. TONELLI SÁNDOR



SZEGED
SZEGED VÁROSI NYOMDA ÉS KÖNYVKIADÓ R.-T.
1941

II a/622

B 99834

Spasmolytikus hatású új 3-methyl-isochinolin-származékok synthesiséről

Az 1.3-dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin
synthesisise

Doktori értekezés

IRTA

és a magyar királyi Horthy Miklós Tudományegyetem
Mathematikai és Természettudományi Karához benyújtja :

IFJ. TONELLI SÁNDOR



SZEGED
SZEGED VÁROSI NYOMDA ÉS KÖNYVKIADÓ R.-T.
1941

SZTE Klebelsberg Könyvtár



J001406452

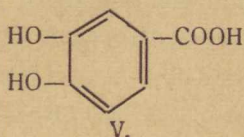
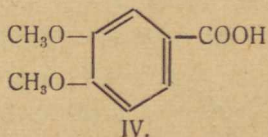
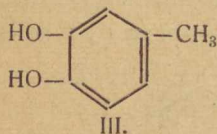
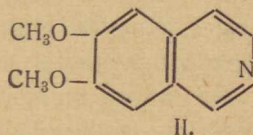
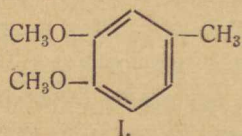


B 99834

Elméleti rész.

Az opiumalkaloidák nagy csoportjának egyik, a gyógyászat szempontjából igen fontos tagját, a papaverint 1848-ban *Merck* izolálta először az opiumból. A pharmacologiai vizsgálatok alkalmával kitűnt, hogy ennek az alkaloidának gyengébb narcotikus hatása van ugyan, mint a morphinnak, de a síma izomzatra gyakorolt görcsoldó hatása folytán a gyógyászatban kiválóan használható. Mint spasmolytikum, a papaverin ma is úgyszólván vezető szerepet visz.

Ezen kiváló physiologiai hatású alkaloida szerkezetfelfedezése *Goldschmiedt*¹⁾ továbbá *Pictet* és *Gams*²⁾ nevéhez fűződik. Míg *Goldschmiedt* a lebontás elvének alkalmazásával igyekezett a szerkezeti kérdést megoldani, addig *Pictet* és *Gams* a *Goldschmiedt*-féle lebontási kísérletek alapján valószínűsített képletet synthesissel véglegesen igazolták. *Goldschmiedt* először alkaliömllesztésnek vetette alá a papaverint és azt találta, hogy ily módon az alkaloida 4-homoveratrolt (I), 6.7-dimethoxy-isochinolint (II), homopyrocatechint (III), veratrum-savat (IV) és protocatechusavat (V) ad.



A papaverin bázikus karakterét figyelembe véve, nyilvánvaló hogy az alkaliömllesztésnél keletkezett veratrum-sav, protocatechusav

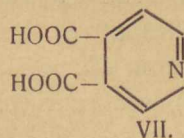
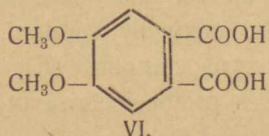
és homopyrocatechin genetikai összefüggésben állanak a homoveratrollal, melyet tehát — a 6.7-dimethoxy-isochinolin-nal együtt — az alkaliömlesztés elsődleges s így a papaverin szerkezetét leg-hívebben jellemző termékének kell tartanunk. A papaverin szerkezetének felderítése szempontjából csakis az I. és II. lebontási termék érdemel behatóbb figyelmet. Az I. szerkezetének tisztázása csak egyszerű azonosításból állott, mivel ezt a vegyületet már *Tiemann* és *Mendelsohn*³⁾ leírták és szerkezetét megállapították. A 6.7-dimethoxy-isochinolin (II) szerkezetét oxydatív lebontással igazolta *Goldschmiedt*. Ekkor részben m-hemipinsav (VI) részben cinchomeronsav (VII) keletkezett. A m-hemipinsav szerkezetét a következő vizsgálatok, ill. megfigyelések tisztázták:

- a) kétbázisu aromás sav, mely anhydridet ad, tehát o-dicarbonsav,
- b) o-állásban két methoxyl-csoportot tartalmaz (demethylált származéka o-dioxy reakciókat ad),

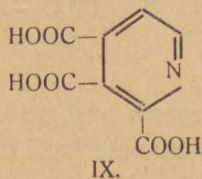
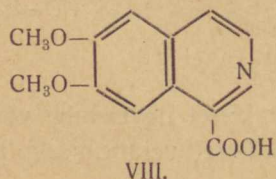
c) isomer a hemipinsavval, melynek szerkezete *Goldschmiedt* vizsgálatai idején már ismeretes volt. Mivel a hemipinsav a substitueneket vicinális helyzetben tartalmazza (1-2-3-4) a m-hemipinsav szerkezete csak a VI. lehet.

A cinchomeronsav *Goldschmiedt* vizsgálatainak idején már ismert vegyület volt.

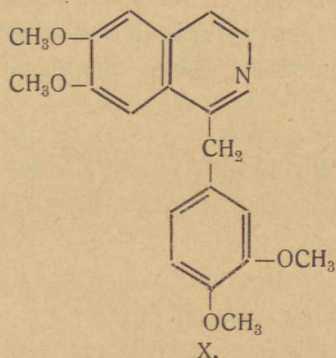
A 6.7-dimethoxy-isochinolin (II) fent ismertetett lebontási termékei a felvett szerkezetet kellőképpen alátámasztják.



Az I. és II. lebontási termékekből már biztos támpontot nyerhetünk a papaverin szerkezeti elvére, s még csak azt kell tisztázni, hogy a két rész milyen módon van egymással összekötve. Erre a KMnO_4 -os lebontás ad felvilágosítást. Ekkor u. i. a papaverinből több más lebontási termék mellett főképp a 6.7-dimethoxy-isochinolin-1-carbonsav (VIII) és az α -carbo-cinchomeronsav (IX) keletkezik.



Ebből az következik, hogy a dimethoxy-benzyl-csoport az isochinolin 1-es szénatomjához tartozó hydrogént substituálja. Ezekre a kísérleti eredményekre támaszkodva, *Goldschmiedt* arra a megállapításra jutott, hogy a papaverin 1-(3',4'-dimethoxy-benzyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin (X).

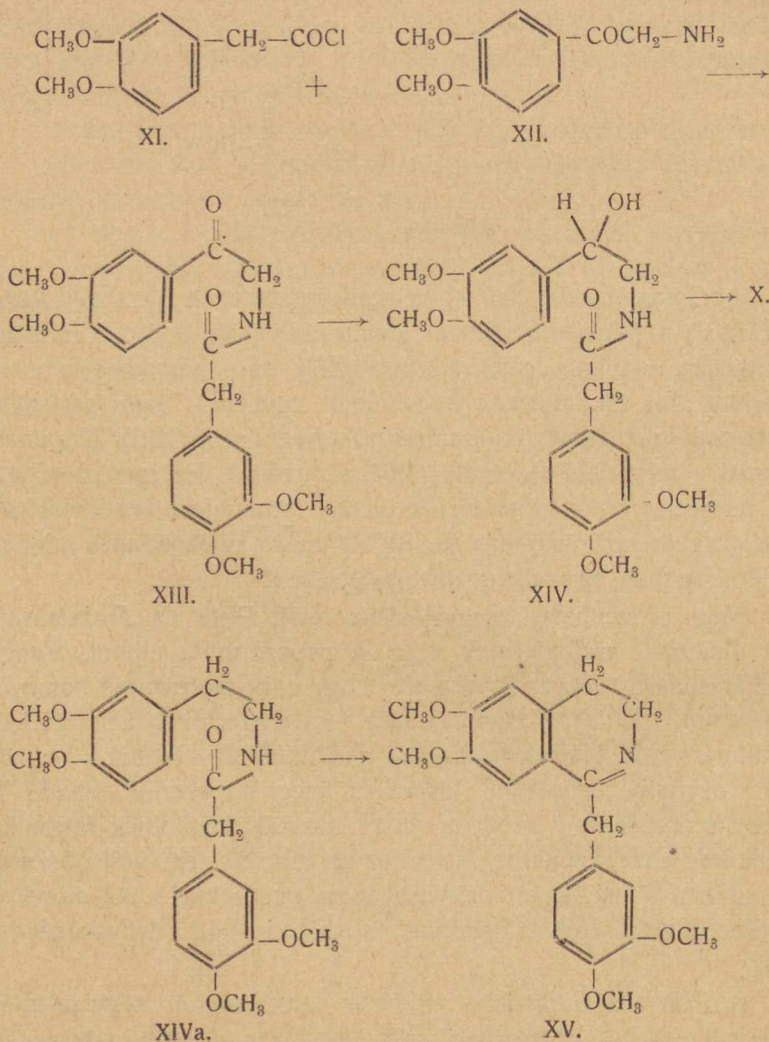


A *Goldschmiedt* által feltételezett szerkezet helyességét *Pictet* és *Gams*²⁾ a papaverin sikeres synthesisével igazolták. Kiindulási anyagul az ω -amino-aceto-veratront (XII) és a homoveratrum-sav-chloridot (XI) alkalmazták. A kettőnek egymásra való hatásakor keletkezett homoveratroyl- ω -amino-aceto-veratront (XIII) Na-amalgammal a megfelelő alkohollá (XIV) redukálták. Ezt xylolos oldatban phosphorpentoxyddal főzték, amikor intramolekuláris vízkilépés következtében gyűrűzáródás játszódott le és a papaverinnek minden tulajdonságában egyező vegyület keletkezett.

Még e synthesis megvalósítása előtt *Pictet* és *Finkelstein*⁴⁾ más eljárással próbálkoztak meg a papaverinhez eljutni. Ennek az eljárásnak a lényege az volt, hogy a homoveratroyl-homoveratroyl-amint (XIVa) intramolekuláris kondenzációval a megfelelő 3,4-dihydro-isochinolinszármazékká alakították át s ebből a vegyületből oxydatív behatással kíséreltek meg papaverint nyerni. E synthesis zárólépése azonban nem sikerült. Későbbiek folyamán alkalmam lesz rámutatni, hogy ez az eljárás nem volt abszurd, amennyiben a ma ismert dehydrogénező agensekkel a 3,4-dihydro-isochinolin-származékok valóban isochinolinokká dehydrogénézhetők.

A *Pictet* és *Gams*-féle synthesis kétségtelenül nagy jelentőségű volt és pedig elsősorban azért, mert a papaverin szerkezetét

végleg igazolta. Ennek fontossága még jobban szemünk elé tárul, ha meggondoljuk, hogy az opiumalkaloidák nagy csoportjában éppen a papaverin szerkezete tisztázódott legelőször, éppen a fenti synthesissel. A *Pictet* és *Gams*-féle synthesisnek másik jelentősége, hogy biztos alapot szolgáltatott további synthesisek kidolgozására. Az előbbieken ismertetett eljárás t. i. nem mondható gazdaságosnak, aminek oka egyrészt a sok fázisban, másrészt a gyenge termelésben (az utolsó lépésben mindössze 30%) keresendő.



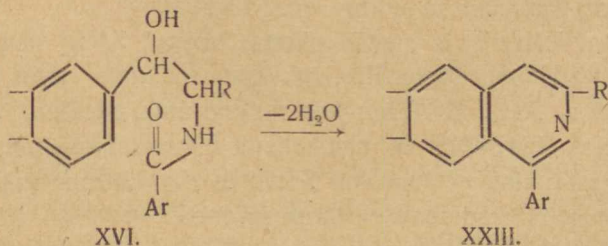
Ez a tény arra ösztökélte a kutatókat, hogy a papaverint olcsóbb, racionálisabb synthesissel állítsák elő, illetve oly anyagokat találjanak, melyeknek spasmolytikus hatása megegyezik a papaverin spasmolytikus hatásával, vagy pedig éppenséggel túlszárnyalja azt. Fontos követelmény volt a könnyebb előállíthatóságon kívül, hogy a papaverinhatású anyag toxicitása a lehetőséghez mérten kiküszöbölődjék. Ilyen papaverinhatású anyagokat mindenekelőtt a papaverinnal analóg szerkezetű, vagyis isochinolinvázat tartalmazó vegyületek csoportjában kerestek. Később azonban a pharmacológiai hatás és a chemiai szerkezet között fennálló összefüggés részletesebb elemzésének következtében a spasmolytikus hatás szempontjából egészen más típusú vegyületeket is vizsgálat tárgyává tettek.⁶⁾

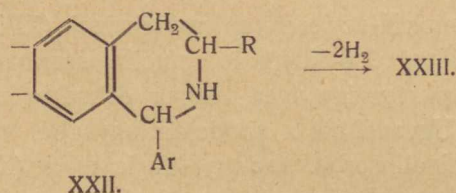
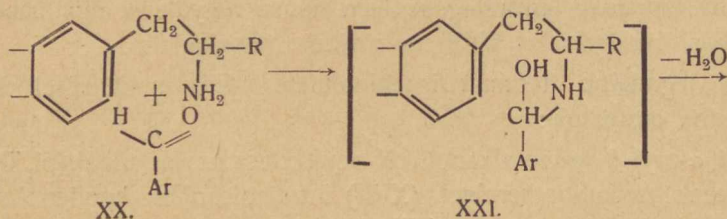
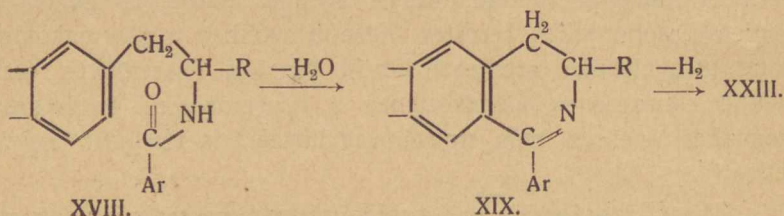
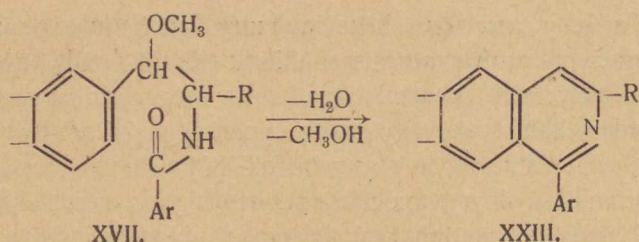
Mivel vizsgálataim az isochinolinvázas spasmolytikumok csoportjába tartoznak, kizárólag az ilyen típusú vegyületek előállítására vonatkozó módszereket kívánom röviden összefoglalni.

A leginkább használt isochinolinszármazék synthesisek két csoportba oszthatók:

1. α -aryl- β -amino-alkanok N-acylezett származékainak (pl. XVI) vagy ezek methyl-aethereinek (XVII) intramolekuláris kondenzációval isochinolin származékká (XXIII) való közvetlen átalakítása,

2. α -aryl- β -amino-alkanok N-acylezett származékainak (XVIII) intramolekuláris kondenzációval 3.4-dihydroisochinolin származékokká (XIX) való átalakítása s az így nyert termék dehydrogénézése isochinolinszármazékká. Ugyanebből a kiindulási anyagból más módon is eljutottak az isochinolin sorba. A β -aryl-alkylaminok (XX) ugyanis aldehidekkel is kondenzálódnak és a valószínűleg elsődlegesen keletkezett Schiff bázis-hidrátok (XXI) savas közegben tetrahydro-isochinolinokká (XXII) alakulnak át, melyeket papaverin bázisokká lehet dehydrogénézni.





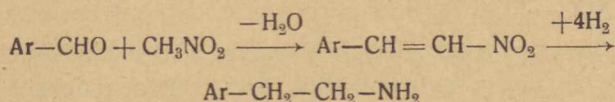
Ar = aralkyl v. aryl

Minthogy én behatóbban az alkanol-aminokból kitnduló iso-chinolin synthesiseket tanulmányoztam, mielőtt ezek tárgyalására rátérnék, előbb röviden ismertetni kívánom a másik synthesis típus két alcsoportjába tartozó eddigi vizsgálatokat.

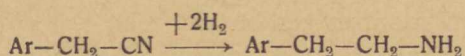
Amint Waser⁵⁾ is megállapította, hosszú ideig nem lehetett az alkanol-aminokat racionális eljárással előállítani, ezért indult el sok kutató a *Pictet* és *Gams*-féle reakció-úttól eltérően, a β -aryl-alkyl-aminok felépítése és synthetikus felhasználása irányában. E próbálkozások első példája volt *Pictet* és *Finkelstein*⁴⁾ már fentebb említett, negatív eredménnyel zárult kísérlete.

A felépítéshez szükséges aryl-alkyl-aminokat két eljárással

nyerték. Vagy substituált benzaldehidekből nitromethannal, ill. nitroaethannal készült nitrostyrolokat redukáltak⁶⁾, (pl. elektrolytes úton)



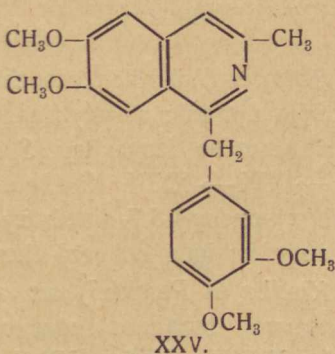
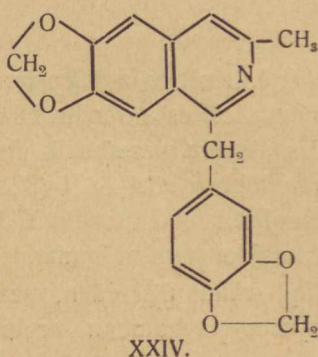
vagy pedig substituált phenyl-ecetsav-nitrilekből (a *Skita* vagy más módszerrel történő) katalytikus hidrogénezéssel⁷⁾ jutottak el a β -aryl-alkyl-aminokhoz :



Egyes aryl-isopropylaminokat, speciálisan, allyl-láncú phenol-aeterekből (pl. safrol) brómhidrogén addíció⁸⁾, majd a keletkezett aryl-isopropyl-bromid ammoniákos kezelése útján⁹⁾ is elő lehetett állítani.

Miután az alapanyagként szolgáló aryl-alkyl-aminok előállítását megismertük, lássuk a belőlük kiinduló isochinolin szintetizéseket.

*Späth*¹⁰⁾ a phenyl-aethyl-amin N-acylezett származékaiból magas hőmérsékleten dihydro-isochinolin bázisokat kapott és ezeket Pd-korom segítségével kb. 190°-on jó termeléssel dehydrogénezte, majd ugyanezzel a módszerrel¹¹⁾ néhány 1-alkyl-6.7-dialkoxy-isochinolin-bázist szintetizált. (XVIII $\rightarrow$ XIX $\rightarrow$ XXIII)



*Merck*⁹⁾ hasonló eljárással a β -3.4-methylendioxy- és a β -3.4-dimethoxy-phenyl-isopropylaminat alkoxy-phenyl-ecetsavval acylálta és az így nyert acyl-aminokat dihydro-isochinolin-bázisokká kon-

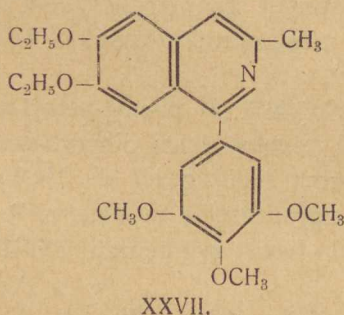
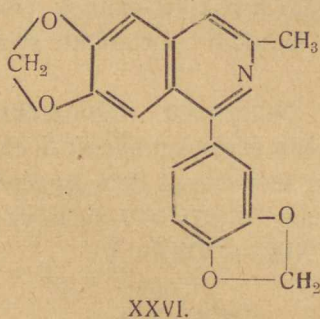


denzálta, majd Pd-korommal dehydrogénézte. Így nyerte pl. az igen hatásos 1-(3'.4'-methylenedioxy-benzyl)-3-methyl-6.7-methylenedioxy-isochinolint (XXIV) („eupaverin“) és a 3-methyl-papaverint (XXV). (XVIII $\rightarrow$ XIX $\rightarrow$ XXIII)

Később ugyancsak *Merck*¹²⁾ ezeket a 3-methyl-isochinolin-bázisokat β -aryl-isopropylaminokból aryl-acetaldehidekkel végzett kondenzáció útján tetrahydro-isochinolin-bázisokon keresztül állította elő. (XX $\rightarrow$ XXI $\rightarrow$ XXII $\rightarrow$ XXIII)

*Hahn és Schales*¹³⁾ isochinolin synthesise ugyancsak a XXII típusú tetrahydro-isochinolin-bázison keresztül halad. Megállapításai helyességéről azonban később vita folyt.¹⁴⁾

Az isochinolingyűrű 1-es szénatomjára alkoxy-benzyl-gyök helyett alkoxy-phenyl-gyököket is vittek be. Így pl. *Merck*¹⁵⁾ az igen hatásos 1-(3'.4'-methylenedioxy-phenyl)-3-methyl-6.7-methylenedioxy-isochinolint (XXVI) („neupaverin“) az első *Merck* synthesis-sel⁹⁾ analog módon safrylaminból állította elő.



*Slotta és Haberland*⁶⁾ isochinolin felépítésében a nitrostyrolok redukciója újszerű; az acylálás, a kondenzáció és a dihydrobázisok dehydrogénézése lényegileg *Späth* vizsgálataira vezethetők vissza. XVIII $\rightarrow$ XIX $\rightarrow$ XXIII. Kísérleteik során többek közt az 1-(3'.4'.5'-trimethoxy-phenyl)-6.7-diaethoxy-isochinolint is előállították (XXVII). Ez a vegyület igen kedvező therapiai tulajdonságokat mutat.

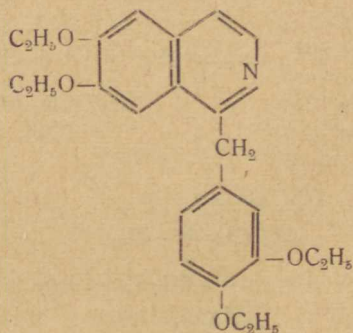
*Kindler és Peschke*⁷⁾ az aryl-alkyl-amint újszerűen, szabad carbonsavval, tetralinos közegben, hidrogén áramban acylálták. Elvi út: XVIII $\rightarrow$ XIX $\rightarrow$ XXIII.

Miután a β -aryl-alkyl-aminokból kiinduló isochinolin-synthesiseket megismertük, áttérünk a másik elvi út: az alkanolaminokból kiinduló felépítési eljárások tárgyalására.

Az alkanolaminok racionális előállítására *Pictet* és *Gams* módszere nem felelt meg. Praeparativ szempontból azért volt nehéz az alkanol-aminok előállítását megvalósítani, mert hőérzékeny, jól oldódó, nehezen tisztítható vegyületek, amelyek, amint ezt *Bruckner*¹⁶⁾ bizonyos alkanolaminoknál megfigyelte, alkalikus behatásra mélyreható változásokat szenvednek. Épp azért választotta sok kutató a dihydro isochinolinon át vezető kerülő utat, hogy az érzékeny amino-alkoholok előállítását elkerülje. Ujabban azonban, *Mannich* és *Walther*¹⁷⁾ majd *Mannich* és *Falber*¹⁸⁾ nitrostyrolokból Na-methylát hatására α -aryl- β -nitro-aethanolok methylaethereit állították elő, amelyeket a megfelelő aryl-alkanol-amin-methyl-aetherekké redukáltak. Ezek acylálása útján nyert acylamino-aetherből (XVII. R=H) azután egy mol. vizet és egy mol. methanolt egy lépésben lehasítva, egyenesen a megfelelő papaverintípusú isochinolin-bázisokhoz jutottak. A synthesis azért nem teljesen racionális, mert kiindulási vegyületei (pl. nitromethan) nehezen hozzáférhető és drága anyagok.

A *Mannich* synthesisel elvben megegyezik *Keimatsu*¹⁹⁾ eljárása, amely (kiindulási anyaga a nitroaethan) aryl-propanol-amin-aethereken keresztül (XVII. R = CH₃) 3-methyl-isochinolin-származékokhoz vezetett. Így pl. *Keimatsu* felépítette a *Merck*-féle „eupaverint” is. (XXIV)

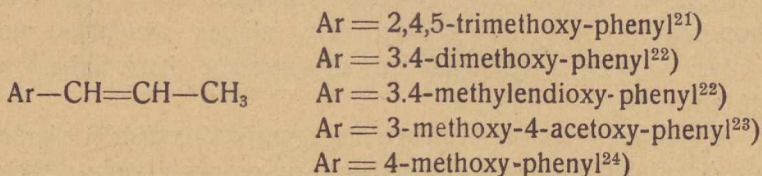
A *Pictet* és *Gams* synthesis elve szerint *Kereszty* és *Wolff*²⁰⁾ acylált aryl-aethanol-aminokból rendkívül hatásos papaverin származékokhoz jutottak el, pl. diaethoxy-phenyl-acetyl-amino-diaethoxy-phenyl-aethanolból (XVI. R = H) a tetraaethyl-papaverinolhoz (XXVIII) („perparin”) amelynek görcsoldó hatása négyszer nagyobb, mint a papaveriné.



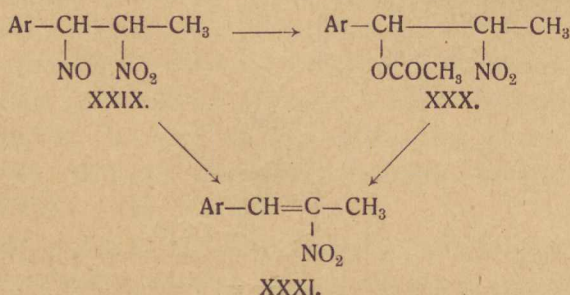
XXVIII.

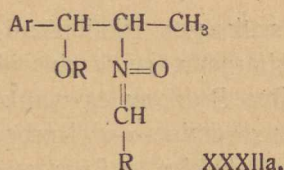
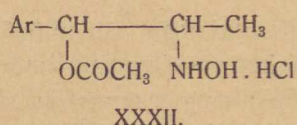
A két ismertetett synthesis ellenére *Slotta* és *Haberland*⁶⁾ az isochinolin-felépítések kritikai tárgyalásai során kimondották, hogy az egyetlen út, amelyen át isochinolinbázisok racionális előállítása megvalósulhat, a β -aryl-alkyl-aminokból indul ki. Megállapításuk talán érvényes a 3-as helyen nem substituált isochinolin-bázisokra, a 3-methyl-isochinolinok előállítására azonban *Brucknernek* és *munkatársainak* sikerült újabban aryl-propanol-aminokon²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾ keresztül gyakorlatilag is használható eljárást²⁶⁾²⁷⁾ kidolgozniok. *Slotta* és *Haberland* általános jellegű megállapítása ezért csak részben állja meg a helyét.

Bruckner synthesisének alapanyagául a természetben is előforduló, tehát könnyen hozzáférhető propenylláncos phenol-aetereket választotta

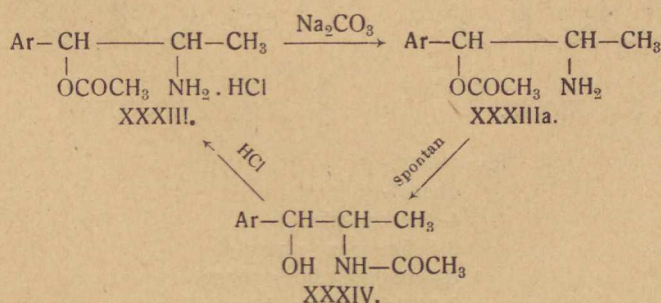


Ezek salétromossav hatására jól kristályosodó ψ -nitrositokká alakulnak át. *Bruckner* e ψ -nitrositokból (XXIX) (aryl = mint fent) acetylező elbontással — ecetsavanhydrid és kevés cc. kénsav vagy phosphorsav, mint katalyzátor hatására — α -aryl- β -nitro-propanol acetátokat nyert (XXX). E propanol-acetátok szerkezetét többek közt azzal is igazolta, hogy belőlük lúg hatására egy mol. ecetsav hasadt le és β -nitro-propenyl-phenol-aetherek (XXXI) keletkeztek, amelyeket lúggal a ψ -nitrositokból is nyert.²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾ (lásd *Wieland* és *Wallach* idevágó munkáit is.³²⁾)



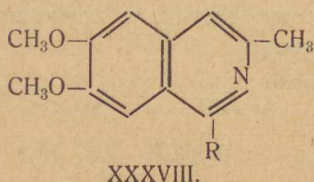
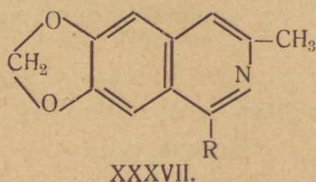
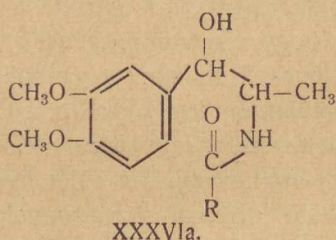
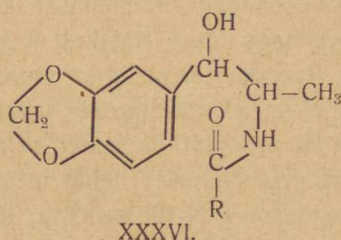
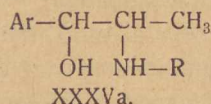
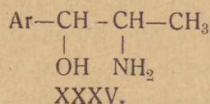


Az acetoxy-nitro vegyületet savanyú közegben (XXX) elektrolitikus redukciónak vetve alá, a kathód anyaga és az áramsűrűség megválasztása szerint, igen jó termeléssel α -aryl- α -acetoxy- β -hydroxylamino-propan (XXXII), ill. az α -aryl- α -acetoxy- β -amino-propan chlorhydrátját (XXXIII) kapta. E két vegyülettípusnál *Bruckner* az acylvándorlás igen érdekes jelenségét figyelte meg. Ha pl. az acetoxy-amino vegyület stabilis chlorhydrátjának (XXXIII) vizes oldatát szódaalkalikussá tette, a képződő acetoxy-amino vegyület (XXXIIa) nem állandó, hanem spontán a vele isómer α -aryl- α -oxy- β -N-acetyl-amino-propanná (XXXIV) alakult át, amely a vizes oldatból kikristályosodott. Hogy az acetyl-csoport valóban a nitrogénen foglalt helyet, azt igazolta a vegyület semleges kémhatásán kívül az, hogy vízelvonó agensek hatására nagy része átalakult 1.3-dimethyl-6.7-dialkoxy-isochinolinná^{26a}), ilyen termék pedig az O-acetyl vegyületből nem képződhetett. Ha az N-acetyl-származékot savakkal kezelte, az anyag lassan feloldódott és az oldatból ismét az acetoxy-amino vegyület sóját nyerte. Az acylvándorlás tehát megfordítható folyamat. Az acylgyök sav hatására a N-ről az O-re, lúgra pedig az O-ról a N irányába vándorol. A hydroxylamino vegyület *Bruckner* szerint az acylvándorlásban az aminnal azonos módon viselkedik.



Az O-acetyl-amino-propanol származék ester-csoportja ásványi savval igen könnyen elszappanosodik. A szabad amino-propanol bázist (alkoxy-nor-ephedrin XXXV) a további reakciókhoz nem

volt szükséges elkülöníteni, ugyanis oldatban különböző aromás és zsíraromás savak chloridjaival Schotten—Baumann módszerével acylálva *Bruckner és munkatársai*²⁶⁾27) magas termelési hányaddal β -N-acyl-amino- α -aryl-propanolokhoz (XXXVI és XXXVIa) jutottak. Ezeket *Vinkler és Bruckner*^{27a)} más úton α -aryl- α -acyloxy- β -nitro-propan származékok redukciójával és acylvándorlással is nyerték, ezek az N-acylszármazékok az ő vizsgálataik szerint ugyancsak acylvándorlásra birhatók. Erélyes vízelvonó ágensek hatására pedig az acylezett aryl-propanol-aminok kiváló termeléssel 1-alkyl-, 1-aryl-, vagy 1-homoaryl-3-methyl-6.7-methylendioxy-isochinolin-származékokká (XXXVII)²⁶⁾ ill. 1-alkyl-, 1-aryl-, vagy 1-homoaryl-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin származékokká (XXXVIII)²⁷⁾ alakultak át.



R = methyl-
phenyl-
4-methoxy-phenyl-
3.4-dimethoxy-phenyl-
3.4-methylendioxy-phenyl-
3.4.5-trimethoxy-phenyl-
3.4.5-triaethoxy-phenyl-
benzyl-
3.4-dimethoxy-benzyl-
3.4-methylendioxy-benzyl-

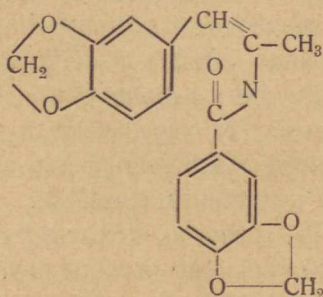
*Bruckner és munkatársai*²⁶⁾27)27a) tehát nemcsak acetylezett, hanem általában acylezett aryl-propanol-aminok racionális szintézisét valósították meg, ezzel pedig számos, spasmolytikus hatású 3-methyl-isochinolin-bázis egyszerű és gazdaságos felépítését lehetővé tették.

A *Bruckner*-féle synthesis alkoxy-nor-ephedrineken kívül (XXXV) alkoxy-ephedrinek²⁸⁾ és N-alkyl, vagy aralkyl-nor-ephedrin származékok²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾ előállítására is alkalmas volt, ha u. i. a hydroxyl-amino vegyületet (XXXII) aldehidekkel nitronokká (XXXIIa)³¹⁾ kondenzálták, (R = H vagy $-\text{COCH}_3$) és ezeket redukcióval ephedrinszármazékokká alakították át (XXXVa). Mivel vizsgálataim tárgya a *Bruckner*-féle isochinolin-synthesis alkalmazása volt, a synthesis e másirányú felhasználását csak a teljesség kedvéért ismertettem.

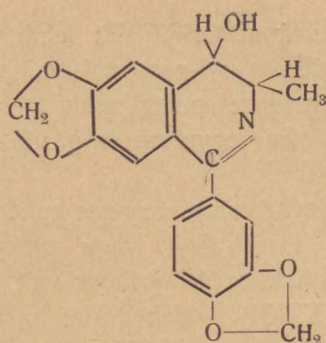
Noha az isochinolin-synthesis zárólépését alkotó kondenzációs reakciót *Pictet* és *Gams* már harminc éve alkalmazták, annak finomabb mechanizmusa, a két vízmolekula lehasadásának sorrendje a legutóbbi időkig nem volt ismeretes. *Bruckner* és *Krámlí*²⁶⁾ az α -(3,4-methylenedioxy-phenyl)- β -piperonoylamino-propanol gyűrűzárásánál a keletkezett 1-(3',4'-methylenedioxy-phenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-isochinolinon („neupaverin“ XXVI) kívül egy, bázikus tulajdonságokat nem mutató kristályos terméket is nyertek, mely a kiindulási acyl-amino-propanolnál egy mol. vízzel kevesebbet, az isochinolinbázisnál egy mol. vízzel többet tartalmazott. Ez a vegyület a gyűrűzárás közti termékének tekinthető.

A szerkezetére feltételezett három képlet közül:

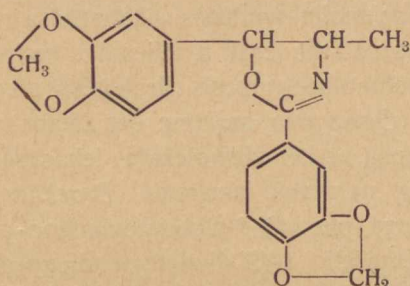
A) β -3,4-methylenedioxy-phenyl)- α -methyl-piperonoyl-vinylamin



B) 1-(3',4'-methylenedioxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-6,7-methylenedioxy-isochinolin



C) 2,4-bis-(3',4'-methylenedioxy-phenyl)-5-methyl-oxazolin



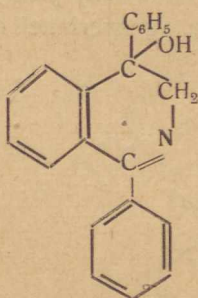
az első volt a legvalószínűbb. *Gerendás, Varga és Fodor*³³⁾ spektroskopos vizsgálataik során azt találták, hogy a vegyület színe eltér az oxazolin és a dihydro-isochinolin típusú vegyületek színektől és csaknem bizonyosan az aryl-acyl-vinyl-aminé.

Ezek szerint a 3-methyl-isochinolinok képződése a megfelelő acylaminokból úgy történik, hogy előbb egy mol. víz vesztésével a megfelelő telítetlen, de nyílt láncú acylamin keletkezik és ez alakul át a második mol. víz kilépésével isochinolingyűrűs vegyületté. *Krabbe*³⁴⁾ és munkatársai a diphenyl-isochinolinok sorában hasonló vinyl-aminokhoz jutottak el. Újabb vizsgálataik során³⁵⁾ azonban 4-oxy-3,4-dihydro-1,4-diphenyl-isochinolin (1) és 2,4,4-triphenyl-oxazolin-típusú (2) vegyületeket is izoláltak. Az (1) vízelvonó szerekkel kezelve isochinolinbázissá alakult át, míg 2-ből további vízmolekulát nem tudtak lehasítani.

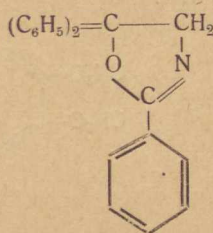
Ez azt bizonyítja, hogy a vízlehasadás sorrendje az acyl-amino-diaryl-aethanolokból úgy is történhetik, hogy először egy mol. víz kilépésével az isochinolin gyűrű bezárul, majd a második vízmolekula elvesztésével 1-ből aromás gyűrűrendszert tartalmazó isochinolinbázis keletkezik.

A Bruckner és Krámlí²⁶⁾-féle isochinolinsynthesis azért mondható racionálisnak, mert:

1. kiindulási anyaga olcsó természetes anyag,
2. az érzékeny aryl-propanol-amint nem szükséges szabad állapotban elkülöníteni, hanem állandó N-acetyl-származéka alakjában nyerhető,
3. az érzékeny propanol-amint az acyláláshoz sem kell izolálni, mert vizes oldatában savchloridokkal könnyen reakcióba vihető.



1.

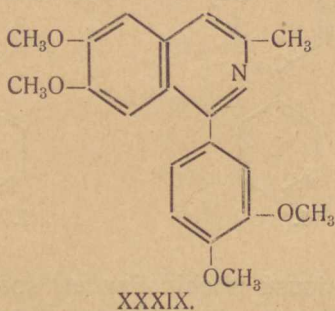


2.

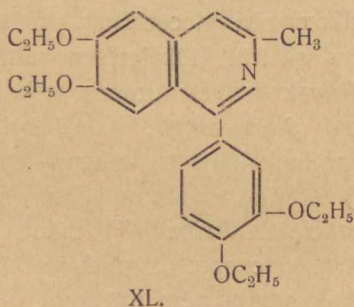
A papaverin-típusú isochinolinvázas spasmolytikumok gazdaságos előállítása az eddig elmondottak alapján részben a kiindulási anyag, részben a közti terméként szereplő aryl-alkyl-amin racionális előállításától függ. A synthesisek másik építőköve: a papaverin esetében a homoveratrumsav, az eupaverin esetében a homopiperonylsav, tehát alkoxy-phenylecetsavak, melyeknek racionális felépítését eddig nem sikerült tökéletesen megoldani. Ezért egyes kutatók⁶⁾ aryl-ecetsavak helyett aromás savakkal acylálták a közti terméként szereplő β -aryl-alkyl-, ill. β -aryl-alkanol-aminokat és így 1-benzylisochinolinok helyett 1-phenyl-isochinolinokat nyertek. Régebbi adatok³⁶⁾ szerint a spasmolytikus hatás a benzylcsoport farmakologiai reakciója. Kreitmair³⁷⁾ újabb vizsgálatai során kiderült, hogyha a benzyl csoportot phenyllal helyettesítjük, az isochinolin-származékok hatása nem csökken.

Számos tapasztalati tény alapján sikerült néhány szabályszerűséget találni a spasmolytikus hatás és a szerkezet közti összefüggésre. Így pl. a már említett trímethoxy-phenyl-diaethoxy-isochinolin (XXVII) maximális hatású, míg a pentaethoxy-, vagy hexamethoxy-phenyl-isochinolin csaknem teljesen hatástalan.⁶⁾

A spasmolytikus hatás és chemiai szerkezet közti összefüggés vizsgálata során azt is tapasztalták, hogy nem csak az egyes vegyületek szerkezetének hasonlósága, hanem bizonyos physikai tényezők így pl. azonos molekula nagyság, hasonló oldékonyság és a kapillár-aktivitás azonos nagysága is hasonló hatást válthat ki. Így pl. ha a papaverin benzylcsoportjának methylenhidját kivesszük és helyette az 1-es helyzetű dimethoxy-phenyl-gyökbé egy harmadik methoxycsoportot viszünk be, a papaverinnel egyenértékű spasmolytikumot kapunk.⁶⁾ Az azonos molekula nagyság okozhatja azt is, hogy a papaverin és a vele isomer 1-(3'.4'-dimethoxy-phenyl)-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin²⁷⁾ (XXXIX) a papaverinnel nagyságrendben egyformán hat.



Ugyanez a viszony a perparin és a vele isomer 1-(3'.4'-diaethoxy-phenyl)-3-methyl-6.7-diaethoxy-isochinolin (XL)*) között.

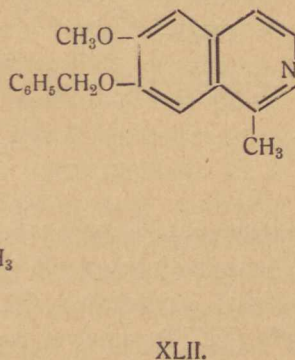
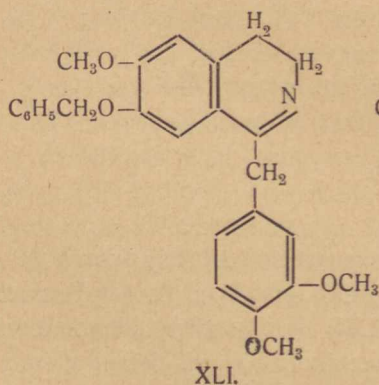


Érdekes, hogy a papaverin $-\text{CH}_2-$ hídja helyébe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ³⁸⁾³⁹⁾ helyettesítve a hatás csökken, míg $-\text{CH}=\text{CH}-$ ⁴⁰⁾ esetében megmarad.

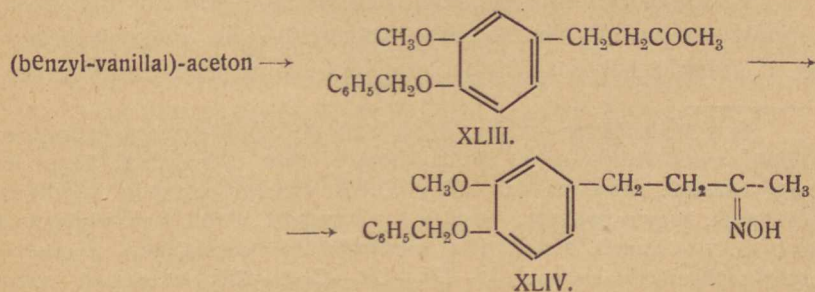
*) Szabó dr. volt gyógyszer-tani intézeti assistens úr szóbeli közlése.

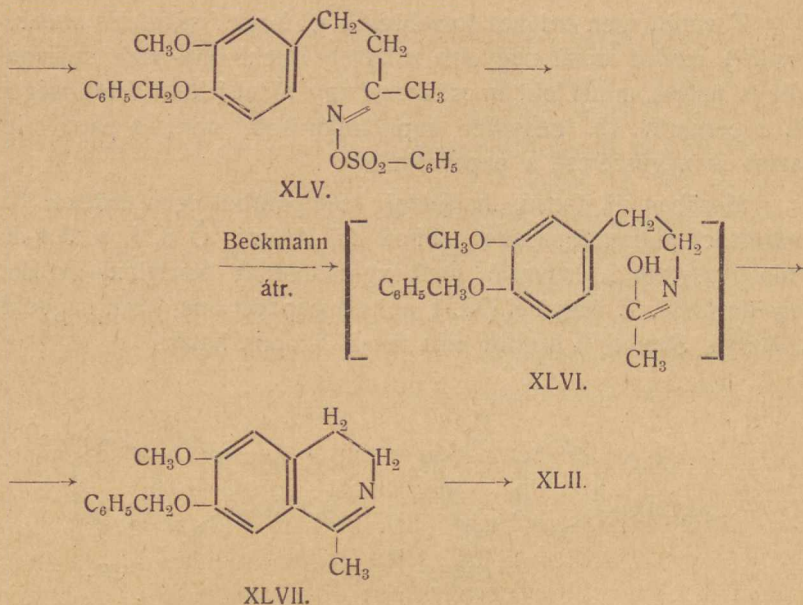
További igen érdekes összefüggés az, hogy *Issekutz és munkatársai*⁴¹⁾ szerint annál nagyobb valamely isochinolin-bázis spasmolytikus hatása, minél jobban csökkenti egy oldat felületi feszültségét. Pl. a perparin kb. négyszer kapilláraktívabb, mint a papaverin, hatása is négyszerese a papaverinénak.

Merőben új típusú, hatástani szempontból igen érdekes dihydroisochinolinszármazékot állított elő *Arbori*. Ő u. i. a 3,4-dihdropapaverin 7. helyzetű methoxy-csoportját benzyloxy-gyökkel helyettesítette. E vegyület (XLI), noha a papaverinnél jóval nagyobb molsúlyú, *Suzuki*⁴²⁾ szerint vele mégis azonos hatású.



*Boehringer*⁴³⁾ szabadalmában az előzőhöz hasonló szerkezetű 1-methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolinról (XLII) számol be, amely kiváló farmakológiai hatású. A synthesis nem követi egyik előbb vázolt elvi utat sem teljesen, ezért érdekes a részletesebb ismertetése :





A 3-methoxy-4-benzyloxy-benzylaceton (XLIII) oximjából (XLIV) annak benzolsulfonylesterét (XLV) készíti el és ezt Beckmann-féle átalakulással egybekötve (XLVI) kondenzálja dihydroisochinolinbázissá*) (XLVII), amelyet isochinolinbázissá dehydrogénez (XLII).

Mivel *Bruckner* és munkatársai 1-alkyl-, 1-aryl-, vagy 1-aralkyl-3-methyl-6.7-methyldioxy-²⁶⁾ és 6.7-dimethoxy-²⁷⁾ isochinolinbázisok synthesisét már kidolgozták, érdekes feladatnak látszott az eljárás általánosabb alkalmazása céljából, továbbá azért, hogy így új típusú vegyületeket felépíthessünk, a 6., vagy 7. helyzetben homoaryl gyökökkel helyettesített 3-methyl-isochinolinbázisok synthesisét kidolgozni.

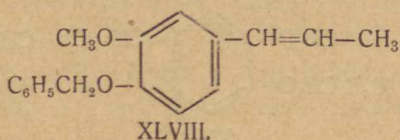
Ez annál is fontosabb volt, mert az így nyerhető vegyületek, természetes propenylláncas phenolaetherekből, ill. ezeknek benzylezett származékából építhetők fel. Nem szükséges a benzylaether-

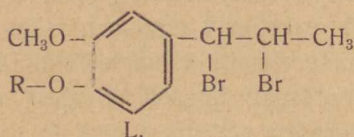
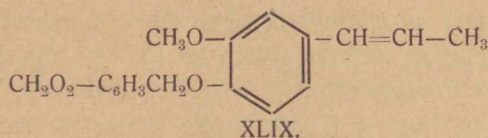
*) A *Meisenheimer*-szabály (B. 54. 3206. (1921)) értelmében az oximban (XLIV) az aryl-aethyl- és a hydroxycsoport akkor cserélhetnek helyet, ha „anti“-állásuak. Mivel az oximból a XLVII. dihydroisochinolin képződött, következik, hogy a helycsere valóban e két csoport között ment végbe és a közti XLVI-os termék alakult át a kondenzációval isochinolinná. Ellenkező, „syn“-konfiguráció esetén: $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-\text{CH}_3$ keletkezett volna, amelyből isochinolin nem képződhetik.

gyököt tartalmazó isochinolinok nyeréséhez a nehezen előállítható homosav, helyette az aromás aldehidekből egy lépésben, könnyen előállítható⁴⁵⁾46) benzylalkoholok jól felhasználhatók. Várható nagy előny volt az is, hogy a *Bruckner*-féle *synthesis* alapján nyerhető α -benzyloxy-aryl- α -oxy- β -acetylamino-propanolt a gyűrűzáráshoz semmiféle előkészítő reakciónak, elszappanosítás, acylálás nem kell alávetni, mert a homoaryl-gyököt már a kiinduláskor aetherkötésbe bevittük. Érdekes kérdésnek látszott továbbá az, hogy a vegyületek toxicitása kedvezően változik-e meg és a hatás fokozódik-e, ha az előbb említett 7-benzyloxy-isochinolin molekulájába (XLII) a 3. helyen egy methyl-csoportot viszünk be. Ez azért volt várható, mert az 1-benzyl-3-methyl-6.7-methylendioxy-isochinolin (XXXVII ; $R = CH_2C_6H_5$) igen kedvező therapiiai indexet mutatott, míg ugyanakkor a nála egy methylcsoporttal kevesebbet tartalmazó 1-benzyl-6.7-methylendioxy-isochinolin határozottan toxicus anyag.

A *Boehringer* által ismertetett eljárás kiindulási anyaga aromás aldehidek (pl. vanillin) benzylezése útján nyerhető. Ez a folyamat az oxyaldehidek lúgérzékenysége folytán nem racionális reakció. A várt 3-methylisochinolinok kedvező hatástani tulajdonságán kívül tehát, ezért is érdemesnek látszott a természetben előforduló, olcsó isoeugenol benzylezése útján a *synthesis* alapanyagához eljutni.

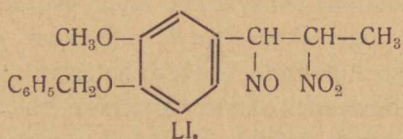
Az én célkitűzésem az volt, hogy az isoeugenolból kiindulva 1.3-dimethyl-6-methoxy-7-aralkyloxy-isochinolinokhoz jussak el. Aralkyl-gyökként benzyl-, dimethoxy-benzyl-, methylendioxy-benzyl-gyök szerepelt volna. Első lépésként tehát a már említett benzyl- és piperonyl-gyökökkel kellett helyettesítenem az isoeugenol hydroxylcsoportjának hydrogénjét. Az isoeugenol abs. alkoholos közegben Na-aethylát hatására benzylchloriddal könnyen reagál és igen jó termeléssel kristályos 3-methoxy-4-benzyloxy-propenylbenzolt⁴⁴⁾ ad (XLVIII). A piperonylgyök bevitele analog módon piperonylchloriddal történt, az így nyert piperohylezett isoeugenol (XLIV) azonban nem volt kristályos, azonosítása céljából a dibromidját (L), vagyis az α -(3-methoxy-4-piperonyloxy-phenyl)- α - β -dibrom-propant (L) ($R = CH_2O_2-C_6H_3-CH_2-$) készítettem el belőle, mely jól kristályosodott, elemzési adatai is megfelelőek voltak.



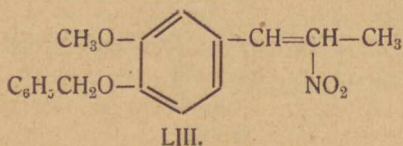
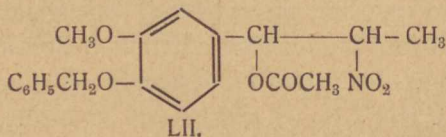


A benzylisoeugenolból is elkészítettem a dibromidot, vagyis az α -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)- α - β -dibrom-propant (L). (R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$.)

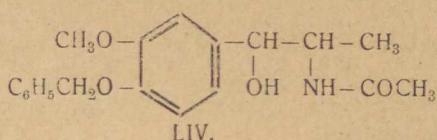
A benzylisoeugenol *Bruckner*²¹⁻²⁵) módszerével nascens salétromossav hatására aetheres oldatban csaknem quantitative ψ -nitrositjává (LI) alakult át.



A substituált benzylgyököket tartalmazó isoeugenol hasonló behatásokra nem kívánt irányú átalakuláson megy át, a sokféle melléktermék közül nem sikerült kristályos ψ -nitrositot izolálni. Ezért a synthesis további lépéseit csak a 3-methoxy-4-benzyloxy-propenylbenzol- ψ -nitrositból kiindulva végezhettem el. A ψ -nitrosit ecetsavanhydrid és kevés cc. kénsav, mint katalyzátor hatására, nitrózus gáz fejlődése közben α -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)- α -acetoxy- β -nitro-propanná alakult át (LII).



Ebből az acetoxy-nitro vegyületből alkoholos nátronlúg hatására egy mol. ecetsav hasadt le és a β -nitro-isoeugenol-benzyl-aether sárgás kristályok alakjában kivált (LIII). Ugyanehhez a vegyülethez eljutottam a ψ -nitrosit lúgos kezelése útján is s ezzel az acetoxy-nitro vegyület szerkezeti képletének helyessége beigazolódott. Az α -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)- α -acetoxy- β -nitropropan tölomkathód alkalmazásával jégecetes, alkoholos, sósavas közegben elektrokémiai redukciónak vettem alá. A redukció a *Bruckner* által leírt módon játszódott le és lúgosítás után jó eredméllyel α -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)- α -oxy- β -N-acetylaminopropan eredményezett (LIV).

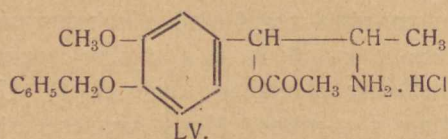


Az acetoxy-nitro vegyületből rézelektrodon végzett elektrolitikus redukcióval a *Bruckner*²²⁻²⁵⁾ által előállított hydroxyl-amino vegyülettípushoz (XXXII) is el akartam jutni.



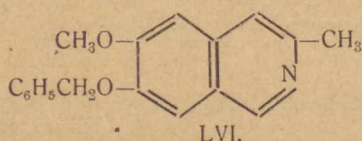
Ez a vegyület azért lett volna fontos, mert *Bruckner* szerint aldehidekkel kondenzálva, nitronokat (XXXIIa) nyerhettem volna belőle, melyeket ephedrinszármazékokká²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾ lehetett volna redukálnom. A benzyl-acetoxy-nitro vegyület (LII) többszöri redukciója azonban más, nem hydroxylamin-jellegű kristályos termékhez vezetett. A vegyület lúgban jól oldódott, a Fehling-oldatot azonban nem redukálta. Valószínű, hogy a benzylgyök a redukció folyamán lehasadt és így szabad phenolos hydroxyl-csoport keletkezett. Szerkezetének felderítése további kísérletek feladata lehet.

Érdekes volt annak vizsgálata, hogy a *Bruckner* észlelte acylvándorlás²²⁻²⁵⁾^{27a)} lefolyására a benzylcsoporttal substituált aromás gyök milyen befolyást gyakorol. Azt tapasztaltam, hogy ásványi sav hatására szintén bekövetkezik az acylvándorlás és az N-acetyl-származék az α -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)- α -acetoxy- β -aminopropan chlorhydrátjává alakult át (LV)



Megfordítva, az O-acetyl vegyület hydrochloridja natriumcarbonat hatására a közti termékként keletkező acetoxi-amino vegyületen keresztül $O \rightarrow N$ irányú acetylvándorlással újból az N-acetyl-vegyületet adta. Az N-acetyl-amino vegyület szerkezetét igazolja az, hogy phosphoroxychloriddal chloroformos, vagy phosphorpentoxyddal, xylolos oldatban, mintegy 30%-os kitermeléssel az 1.3-dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (LVI) chlorhydrátjává alakult át. Ennek a *Bruckner* tapasztalataival szemben igen alacsony kitermelésnek az lehet az oka, hogy a benzylgyök, savérzékenysége folytán a kondenzálószerként használt savanyú ágensek hatására legalább is részben lehasadt.

Ez a szerkezetigazolás egyben a tervezett isochinolin synthesis zárólépése is volt.



Sikerült tehát *Bruckner* és munkatársai isochinolin-synthesisét a 7. helyzetben aralkylgyököt tartalmazó, új típusú 3-methyl-isochinolinszármazék előállítására felhasználni. Az új isochinolin-bázis hatástani vizsgálata folyamatban van.

A 7. helyzetben más aralkyl, esetleg aryl-gyököt tartalmazó 3-methyl-isochinolinok felépítése további kutatások tárgya lehet. Elvileg lehetséges ezenkívül a kísérletileg felépített 1.3-dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (LVI) benzylcsoportjának katalitikus hydrogénezés útján való lehasítása s az így nyert phenolos hydroxylcsoportba tetszésszerűen gyökök bevittele.

Kísérleti rész.

1. *Isoeugenol-benzylaether*⁴⁴⁾ (XLVIII) $Ms = 254$.

20 g. isoeugenolhoz 14.26 g. frissen desztillált benzylchloridot és 10—15 ccm. aethylalkoholt adunk. Az elegyhez — 150—200 ccm-es lombikba helyezve — visszafolyós hűtés mellett óvatosan 2—2.4 g. apróra vágott fém nátriumot adagolunk. Amíg a nátrium el nem reagál, addig a lombikot is vízzel hűtjük. Ezután vízfürdőn felmelegítjük, majd forraljuk. 1—1.5 órai főzés után az elegyet, mely közben vörösesbarna színt vesz fel, vízbe öntjük. Ekkor a benzylaether vöröses olaj alakjában kiválik. Választótölcsérben többször egymásután kiaetherezzük, az aetheres frakciókat egyesítjük. Híg sósavval, majd pedig vízzel többször átmossuk, kihevített nátriumsulfáton szárítjuk. Vákuumban desztilláljuk, az előpárlat benzyl-aethyl-aether. A főpárlat, mely az isoeugenol-benzylaethert tartalmazza, jégre téve csakhamar fehéren átdermed. Kitermelés 16.5 g. (csaknem 90%).

A kiaetherezett vizes oldatot megsavanyítva, kismennyiségű el nem reagált isoeugenolt nyerhetünk vissza.

Az isoeugenol-benzylaether Fp.: 148°. (12 mm.) Aetherben jól, alkoholban kissé nehezebben, vízben egyáltalán nem oldódik.

$C_{17}H_{18}O_2$	C %	számított 80.63	talált 80.59%
	H %	6.76	6.91%

2. *Isoeugenol-benzylaether-dibromid*⁴⁴⁾ $Ms = 413.98$. (L) ($R = CH_2 - C_6H_5$)

4 g. benzylaethert 20 ccm. jégcetben oldunk, 15 ccm. jégcetben oldott 1.6 g. Br_2 -t csepegtetünk hozzá. Midőn már az egész Br -ot hozzáadtuk, a dibromid fehéresen kezd kiválni. Ekkor újabb 20, majd később 15 ccm. jégcetet adunk hozzá és össze-rázzuk. A kristályokat leszűrjük és ligroinból átkristályosítjuk.

Kitermelés 5.2 g. dibromid. Op: 122°.⁴⁴⁾

$C_{17}H_{18}O_2Br_2$	C %	számított	49.25	talált	49.38%
	H %	„	4.38	„	4.51%

3. *Isoeugenol-3.4-methylendioxy-benzylaether*. Ms = 298.14 (XLIX)

20 g. isoeugenolt és 19 g. piperonylchloridot 30 ccm. abs. aethylalkoholban oldunk és 3—3.5 g. apróra vágott fém nátriumot adunk hozzá hűtés közben. Az elegy 80—90 perces forralás után vöröses színt vesz fel. Ekkor vízbe öntjük, az isoeugenol-piperonyl-aether vöröses színben olajosan kiválik. Kiaetherezzük, híg sósavval mossuk, vízzel átöblítjük, szárítjuk, majd vácuumban desztilláljuk. Az előpárlat piperonyl-aethyl-aether lesz. Kitermelés: 17.8 g isoeugenol-piperonyl-aether. Fp.: 157° (12 mm.).

$C_{18}H_{18}O_4$	C %	számított	71.44	talált	71.53%
	H %	„	6.08	„	6.19%

4. *Isoeugenol-3.4-methylendioxybenzylaether-dibromid*. Ms = 457.98 (L) (R = —CH₂—C₆H₃—O₂CH₃)

Az isoeugenol-piperonyl-aether 4.5 g-ját 20 ccm. jégcetben oldjuk és 1.6 g. szintén jégcetben oldott brómot csepegtetünk hozzá. Amikor a kristályok kezdenek kiválni, először 20, majd később ismét 15 ccm. jégcetet adunk hozzá. A kitermelés 5.7 g. lesz. Op: 122°. Ligroinból kristályosíthatjuk át.

$C_{18}H_{18}O_4Br_2$	C %	számított	47.16	talált	46.92%
	H %	„	4.07	„	4.02%

5. *Piperonylalkohol*.⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 138 g. piperonalt 200 ccm. methanolban feloldunk, majd 100 ccm. formaldehydet adunk hozzá. Az elegyet egy visszafolyós hűtővel ellátott lombikba visszük, melyre keverő van felszerelve és keverés közben 120 g. natronlúg tömény oldatát adjuk hozzá. Másfél órai vízfürdőn való főzés után vízzel elhigítjuk, benzollal extraháljuk. Natriumsulfáton szárítjuk, majd vácuumban desztilláljuk. Kitermelés 85—90%-os. Op: 52°.

Az extrahált vizes oldatot megsavanyítva, mindig nyerünk néhány g. piperonylsavat.

6. *Piperonylchlorid*.⁴⁷⁾ 50 g. piperonylalkoholt 200 ccm. ligroinban felveszünk és cc. kénsavon át vezetett száraz sósavgázt vezetünk bele. Rövid idő múlva a piperonylchlorid az edény falán és a be-

vezető csövön fehéres, kristályos alakban kiválik. A reakció befejeződése után a ligroint leöntjük a szilárd piperonylchloridról, aetherben felvesszük és szárítás után vácuumban desztilláljuk. Fp.: (14 mm) 134°. Op: 23°. Kitermelés csaknem quantitativ.

7. *Isoeugenol-benzylaether- ψ -nitrosit.* (LI) Ms = 330.2.

A benzylaether súlyára számított háromszoros mennyiségű natriumnitrithez annyi vizet adunk, hogy azt éppen ellepje, majd efölé rétegezzük az ötszörös mennyiségű aetherben oldott benzyl-aethert. Pl. 28 g. benzylaethert 150 ccm. aetherben oldunk és 100 g. NaNO₂ és 30—40 ccm. víz fölé rétegezzük egy magas, szélesszájú porüvegben. Ehhez a reakcióelegyhez lassú ütemben 100 ccm. 25%-os kénsavat csepegtetünk. Élénk nitrózus gázfejlődés közben sárgás színű nitrosit válik ki. A reakciót addig vezettjük, míg a kezdetben halványsárga nitrosit barnulni kezd. Ekkor gyorsan szűrjük, vízzel bőven átmoszuk, hogy a natriumsulfát maradékaitól megszabadítsuk, majd alkohollal, aetherrel felváltva többször átöblítjük. Szobahőmérsékleten szárítva, teljesen tiszta állapotban halványsárgás amorph anyagot kapunk, mely organikus oldószerekben, savakban, lúgokban bomlás nélkül nem oldódik. Kitermelés 26.8 g. (86%). Op: 114—115°.

C ₁₇ H ₁₈ O ₆ N ₂	C %	számított 80.63	talált 80.50%
	H %	6.76	6.91%

8. *β -nitro-iseugenol-benzylaether.* (LIII) Ms = 300.0

A vegyület két úton állítható elő:

1. 5%-os alkoholos nátronlúgot készítünk, ebben oldjuk fel az isoeugenol-benzylaether- ψ -nitrositot, majd gyengén melegíteni kezdjük. 20—25 perces melegítés után vízbe öntjük az elegyet és ásványi savval megsavanyítjuk. Ekkor kiválik a β -nitro vegyület színmélyülés közben, lemezes kristályok alakjában. Vizes alkoholból, vagy methanolból kristályosítjuk át.

2. Ha az acetoxy-nitro vegyületet (LII) oldjuk fel kb. 4%-os alkoholos nátronlúgban, szintén a β -nitro vegyület keletkezik, mely megsavanyításkor kiválik. A kitermelés csaknem quantitativ. Op: 64—65°. A keverék Op. nem mutat depressziót. Acetonos oldatban a permanganát oldatot azonnal elszínteleníti.

C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N	C %	számított 60.00	talált 60.11%
	H %	5.41	5.12%

9. α -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)- α -acetoxy- β -nitro-propan
(LII) Ms = 359.0

26.8 g. nitrositot 80 ccm. ecetsavanhydridben suspendálunk, majd ehhez csepegtetjük lassú ütemben 15 ccm. ecetsavanhydrid és 5 ccm. cc. kénsav elegyét. A suspendált nitrosit csakhamar barnás színben feloldódik. Ekkor kb. 200 ccm. vízbe öntjük a folyadékot és kb. egy óráig erőlyesen kavarjuk, hogy a felesleges ecetsavanhydrid elbomoljon. Ezután jégre tesszük, hogy az esetleg olajosan kiváló acetoxy-nitro vegyület átdermedjen. Kitermelés 26.2 g. acetoxy-nitro vegyület, methanolból, aethanolból, vagy benzolból kristályosítjuk át. A nyert tűs kristályok színe csaknem teljesen fehér, kis sárgás árnyalattal. Aetherben gyengén, vízben egyáltalán nem oldódik. Op: 129—130°.

$C_{19}H_{21}O_6N$	C %	számított	68.06	talált	68.26%
	H %	„	6.32	„	6.34%

10. α -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)- α -oxy- β -acetylaminopropan. (LIV) Ms = 329.3

2 g. acetoxynitro vegyületet 33 ccm. jégcet és 66 ccm. alkohol elegyében feloldunk, az elegyet mázatlan agyaghengerbe öntjük, majd a hengert 20%-os kénsav oldatba merítjük. A hengerbe kathódnak hengeres, tiszta elektrolyt ólommal bevont*), forgatható ólomelektrodót alkalmazunk, a kénsav oldatba pedig ólomlemez anódot helyezünk el. Most bekapcsoljuk az áramot és öt ccm. cc. sósavat adunk a katholythoz. A kathódot elektromotor segítségével forgatjuk. Az áramsűrűséget úgy szabályozzuk, hogy kb. 0.07 A/cm² értéket meg ne haladja, a reakcióelegy hőmérsékletét szükség esetén hűtéssel oly módon szabályozzuk, hogy 70° C fölé ne emelkedjék. Óránként és g-ként 2 ccm. cc. sósavval pótoljuk a reakció folyamán elfogyott elektrolytot. A sikeres redukció érdekében célszerű az elméleti áramsükséglet legalább másfélszeresét átvezetni. A redukciót befejezve annyi g. kristályvizes natriumacetátot adunk az elegyhez, ahány ccm. sósavat használtunk a redukcióhoz. Az elegyet 55° alatti hőmérsékleten vízsugárvacuum-

*) A bevonást úgy végezzük, hogy kb. 70°-on tartott 400 ccm. forrón telített, 4 g. hydroxylamint tartalmazó ólomchlorid-oldaton a salétromsavval, vízzel és alkohollal tisztított kathódot forgatás közben platinadrót-anód alkalmazásával egyenletes ólomréteg képződéséig 1.6 V. feszültségű egyenáramot vezetünk keresztül.

ban egy tizedrészére bepároljuk, majd vízzel felhígítjuk, s a csaknem homogén oldathoz vízmentes natriumcarbonatot adunk és közben keverjük, chloroformmal kirázzuk. Az aminovegyület lúgérzékenysége és kristályosodó képessége miatt tanácsos a műveletet gyorsan és meleg chloroformmal elvégezni. A chloroformos oldatból lehűléskor csakhamar megindul az acetyl-amino-vegyület kikristályosodása. Kis idő eltelte után jégbe hűtjük, egy ideig állni hagyjuk, majd leszűrjük, chloroform-benzol 1 : 2 arányú keverékéből átkristályosítjuk. Kitermelés kb. 1.3 g. Vízen kevésbé, chloroformban jól, benzolban és aetherben hidegen kevésbé oldódik.

$C_{19}H_{23}O_4N$	C számított 69.25%	talált 69.40%
H	7.04%	6.90%

11. *α -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)- α -acetoxy- β -amino-propan-chlorhydrát. (LV) Ms = 365.5*

Az acylvándorlás elméletével már az elméleti részben foglalkoztam, gyakorlati kivitele a következő: 2 g. N-acetylaminoszármazékot kb. 8 ccm. methylalkoholos n-sósavban szobahőmérsékleten feloldunk, a methanolt vacuumexsiccatorban elpároljuk kaliumhydroxyd és calciumchlorid felett. A visszamaradt amorph anyagot chloroform és benzol 1 : 1 arányú elegyből kristályosítjuk át. Op: 195°. Vízen jól oldódó szintelen tűk, csillagalakú csoportban. Termelés 1.6 g. O-acetylamin-hydrochlorid.

$C_{19}H_{23}O_4N \cdot HCl$	C számított 62.35%	talált 62.24%
H	6.60%	6.52%

Az elemzésen kívül azonosítottam ezt az anyagot azzal is, hogy N-acetylaminná alakítottam. Ezt úgy végeztem, hogy 2 g. O-acetylamin-hydrochloridot vízben feloldottam, majd az oldatot natriumcarbonatoldattal meglúgosítottam. A lúgos oldatot kichloroformozva, majd a chloroformot elpárolva, visszanyertem az N-acetylvegyületet. Ennek op.-ja a fenti úton nyert acetylaminovegyület op.-jával megegyezik, s a két anyag keveréke nem ad op.-depressziót, tehát azonos.

12. *1.3-dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin-chlorhydrát. (LVI) Ms = 329.63*

A fent említett acetyl-amino vegyületből kétféleképen készíthetünk isochinolin-származékot.

1. 1 g. acyl-amint 10 ccm chloroformban feloldunk, forralás

közben 3 ccm. chloroformban oldott 0.6 g. phosphoroxychloridot adunk hozzá. 35 perces forralás után vízzel bontjuk el a reakciós elegyet, a chloroformos réteget többször vízzel kirázzuk; a vizes oldatból a chlorhydrát kristályosan válik ki. Kitermelés kb. 30%.

2. Egy rész N-acetyl-amino vegyületet 5 rész phosphorpent-oxiddal együtt csiszolattal ellátott Erlenmayer lombikba mérünk be. Ezalatt az idő alatt annyi xylolt, mely elég ahhoz, hogy a keveréket éppen ellepje, forrpontjáig melegítünk. Ekkor a xylolt a keverékhez öntjük, a becsiszolt feltétet felhelyezve kb. öt percig forraljuk. Ezután a xylolt leöntjük és a maradékot ötszörös vízzel elhígítjuk. A maradék xylolt szűrőpapíron történő szűréssel távolítjuk el. A vizes oldatot fölös natriumhydroxyddal meglúgosítjuk, ekkor fehéres zavarosodás lép fel, amely lassan átkristályosodik. Leszűrjük, a csapadékot vizes alkoholból, vagy chloroform és petrolaether elegyből átkristályosítjuk. Chlorhydráttá úgy alakíthatjuk át, hogy 3—4%-os alkoholos sósavból átkristályosítjuk. Hogy a kristályosodás tökéletes legyen, a langyos sósavas alkoholos oldathoz a gyenge zavarodásig langyos abs. aethert cseppentünk. A nyert chlorhydrát Op-ja 185°. Termelés 30—35%.

Más alkaloida bázisokhoz hasonlóan, Nessler reagenssel élénk sárga színeződést ad.

$C_{19}H_{20}O_2N$	C %	számított	69.16	talált	69.21%
	H %	„	6.60	„	6.38%

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

Ezuton is hálásan megköszönöm *dr. Bruckner Győző* egyet. ny. r. tanár Úrnak, az Intézet igazgatójának sokrétű, szíves támogatását, az irodalmi utalásokat és a kísérletekre vonatkozó útmutatását.

Dr. Vinkler Elemér tanársegéd úr értékes tanácsaival nagy mértékben hozzájárult munkám sikeres befejezéséhez.

Felhasznált irodalom :

- ¹⁾ G. Goldschmidt: Monatshefte für Chemie. 4. 704. (1883), 6. 372, 667, 954, (1885), 7. 485. (1886), 8. 510. (1887), 9. 42, 327, 349, 679, 762, 778, (1888), 10. 673, 692, (1889).
- ²⁾ A. Pictet und A. Gams: Synthese des Papaverins. B. 42. 2943. (1909).
- ³⁾ F. Tiemann und B. Mendelsohn: Zur Kenntniss der Bestandteile des Holzteerkresols. B. 8. 1137. (1875.)
- ⁴⁾ A. Pictet und M. Finkelstein. B. 42. 1979. (1909).
- ⁵⁾ E. Waser: Synthese der org. Arzneimittel. Zürich. (1928) 97. o.
- ⁶⁾ K. H. Slotta und G. Haberland: Spasmolytica vom Isochinolintyp. Angew. Chem. 46. 776.
- ⁷⁾ K. Kindler und W. Peschke: Über neue und verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Aminen. Über die Synthese der Papaverins und Tetrahydropapaverins. Arch. Pharm. 272. 236. (1934).
- ⁸⁾ C. 1914. I. 2079.
- ⁹⁾ E. Merck: C. 1931. II. 1196.
- ¹⁰⁾ E. Späth, F. Berger und W. Kuntara: Synthese von Isochinolinderivaten. B. 63. 134. (1929).
- ¹¹⁾ E. Späth und N. Polgár: M. 51. 190. (1929).
- ¹²⁾ E. Merck: C. 1932. II. 1697.
- ¹³⁾ G. Hahn und O. Schales: Über α -(Oxy-phenyl)-aethylaminen und ihre Umwandlungen: B. 67. 1486. (1937). — Synthese von Benzylisochinolininen. B. 68. 24 (1935).
- ¹⁴⁾ Az utóbbi cáfolják: E. Späth, A. Kuffner und F. Keszler: B. 69. 372. (1936). — Viszontválasz: B. 69. 622. (1936).
- ¹⁵⁾ E. Merck: C. 1932. II. 568.
- ¹⁶⁾ V. Bruckner: Über die Alkaliempfindlichkeit von α -(Alkoxy-phenyl)- β -amino- und hydroxylamino-propanolen. J. pr. (2) 142. 301. (1935).
- ¹⁷⁾ C. Mannich und O. Walther: Eine Synthese des Papaverins und verwandter Verbindungen. Arch. Pharm. 265. 1. (1927).
- ¹⁸⁾ C. Mannich und O. Falber: Über einige papaverinähnliche Basen. Arch. Pharm. 267. 601. (1929).
- ¹⁹⁾ J. Keimatsu: C. 1934. I. 550.
- ²⁰⁾ J. Kereszty und E. Wolff: C. 1932. II. 740.
- ²¹⁾ V. Bruckner: Über das Asaron- ψ -nitrosit. J. pr. (2) 138. 286.

(1933). — *V. Bruckner* und *A. Krámlí*: Über die acetylierende Zersetzung des Asaron- ψ -nitrosits. J. pr. (2) 148. 5. (1937).

²²⁾ *V. Bruckner*: Über die Verwendung der Pseudonitrosite propenylhaltiger Phenolaether zur Synthese von α -arylierten- β -Hydroxylamino- und Aminopropanolen. I. Mitteilung: Isosafrol- und Methylisoeugenolderivate. A. 518. 226. (1935).

²³⁾ *V. Bruckner* und *A. Krámlí*: Über die Verw. etc. II. Mitteilung: Isoeugenolderivate. J. pr. (2) 143. 287. (1935).

²⁴⁾ *A. Krámlí* und *V. Bruckner*: Über die Verw. etc. III. Mitteilung: Anetholderivate. J. pr. (2) 148. 117. (1937).

²⁵⁾ *V. Bruckner* und *E. Vinkler*: Über eine neue Umwandlung der Pseudonitrosite propenylhaltiger Phenoläther. Eine neue Synthese von α -(Alkoxyphenyl)- β -nitropropanolen bzw. deren Methylaether. J. pr. (2) 142. 280. (1935).

²⁶⁾ *V. Bruckner* und *A. Krámlí*: Über eine neue Synthese von Abkömmlingen des 3-Methylisochinolins. J. pr. (2) 145. 293. (1936).

^{26a)} *V. ö.: Vinkler E.*: Tanulmányok egy új isochinolinbázis, synthesis köréből. Doktori értekezés. Szeged. 1935.

²⁷⁾ *V. Bruckner* und *G. v. Fodor*: Synthese von spasmolytisch wirksamen 3-Methylisochinolinen B. 71. 541. (1938).

^{27a)} *E. Vinkler* und *V. Bruckner*: Über neue Fälle der umkehrbaren Acylwanderung vom Sauerstoff an den Stickstoff. Beitrag zur Synthese von 3-Methylisochinolinen. J. pr. (2) 151. 17. (1938).

²⁸⁾ *V. Bruckner* und *A. Krámlí*: Über eine Synthese von Ephedrinabkömmlingen. Arch. Pharm. 273. 372. (1935).

²⁹⁾ *Vass I.*: Új ephedrinszármazékok synthesise. Doktori értekezés. Szeged. 1937.

³⁰⁾ *Nemes G.*: Vizsálatok az oxy- és amino-ephedrinek köréből. Doktori értekezés. Szeged. 1938.

³¹⁾ *G. v. Fodor* und *P. Csokán*: Über die Struktur der Nitrone. A. 593. 284. (1938).

³²⁾ *H. Wieland*: Über Additionsreaktionen mit nitrosen Gasen A. 328. 154. (1903). — *O. Wallach*: Zur Kenntniss der Terpene u. der ätherischen Öle. A. 332. 335. (1904).

³³⁾ *M. Gerendás* und *E. Varga*: Spektographische Untersuchungen in der Isochinolinreihe. I. Mitteilung. J. pr. (2) 149. 175. (1937). — *E. Varga* und *G. v. Fodor*: II. Mitteilung. J. pr. (2) 150. 94. (1938). — *Fodor G. és Varga É.*: Az isochinolingyűrű záródásának mechanizmusa. Magy. Chem. Foly. 44. 65. (1938).

³⁴⁾ *W. Krabbe*: Synthese von Isochinolinderivaten. B. 69. 1569. (1936).

³⁵⁾ *W. Krabbe*, *H. H. Böhlk* und *K. H. Schmidt*: Synthese von Isochinolinderivaten. II. Mitteilung. B. 71. 64. (1938). — *W. Krabbe*, *W. Eisenlohr* und *H. G. Schöne*: Synthese von Isochinolinderivaten. IV. Mitteilung. B. 73. 656. (1940).

³⁶⁾ *D. Macht*: Journ. of pharm. exp. Ther. 9. 287. (1917).

³⁷⁾ *H. Kreitmair*: Ist die Papaverinwirkung eine Benzylreaktion? Arch. exp. path. 164. 509. (1932).

- ³⁸⁾ E. Winterstein: Arch. Pharm. 1932. 256.
- ³⁹⁾ K. S. Narang, J. N. Ray and S. S. Silooja: Soc. 1932. 2511.
- ⁴⁰⁾ C. H. Boehringer: DRP. 1930. II. 17.
- ⁴¹⁾ B. v. Issekutz, M. Leinzinger und Z. Dirner: Arch. exp. path. pharm. 164. 158. (1932).
- ⁴²⁾ T. Suzuki: Tohoku Journ. exp. med. 18. 116. (1932).
- ⁴³⁾ C. H. Boehringer: C., 1933. II. 1551.
- ⁴⁴⁾ Az isoeugenol benzylaethert más úton már előállították: Pond és Beers Am. Soc. 19, 818 old. (1897) L. továbbá: Boehringer: DRP. No: 65937. (1895) Mindketten eugenolt benzyleztek és a benzyl-eugenolt alakították át benzyl-isoeugenollá.
- ⁴⁵⁾ D. Davidson and M. T. Bogert: The preparation of Aromatic Alcohols by the crossed Canizzaro reaction with Formaldehyde. Am. Soc. 57. 905. (1937).
- ⁴⁶⁾ K. Kindler und E. Gehlhaar: Arch. Pharm. 276. 377. (1937).
- ⁴⁷⁾ G. Ewins: Soc. 95. 1485.
-

**Synthese von spasmolytisch wirksamen neuen
Isochinolinbasen.
Synthese des 1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-
isochinolins.**

(Inaugur. Dissertation.)

Bruckner und *Krámlí*²⁶⁾ ermöglichten den einfachen Aufbau verschiedener 1-Aryl bzw. Aralkyl-3-methyl-6.7-methylen-dioxy-isochinolinbasen; *Bruckner* und *v. Fodor*²⁷⁾ bzw. *Vinkler* u. *Bruckner*^{27a)} synthetisierten die entsprechenden 6.7-Dimethoxy-Derivate. Als Ausgangsstoff benutzten sie sich der natürlich vorkommenden propenylhaltigen Phenolaether, z. B. Isosafrol, Methylisoeugenol. Es ist vor kurzem bekannt geworden,⁴²⁾⁴³⁾ dass auch solche Isochinolinbasen spasmolytisch wirksam sein können, die an Stelle 1. des Isochinolinringes eine Alkylgruppe, in Stellung 6. oder 7. dagegen eine Aralkylgruppe enthalten. Es lag nahe, die Synthese von *Bruckner* und Mitarbeitern von Aralkylaethern des Isoeugenols ausgehend zum Aufbau ähnlicher Isochinolinbasen heranzuziehen, die aber ausser Alkylgruppe in Stellung 1. eine zweite Methylgruppe in Stellung 3. des Ringes enthalten sollten. Die Verwirklichung der Synthese schien umso zweckmässiger als die 3-Methyl-isochinolinbasen im Allgemeinen weniger toxisch und stärker wirksam sind, als die in Stellung 3. unsubstituierten.

Die Synthese konnte im Falle des Isoeugenol-benzylaethers bis zum Aufbau des 1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolins durchgeführt werden. Vorliegende Arbeit enthält ausser der Beschreibung der Reaktionsreihe eine eingehende kritische Besprechung des Schrifttums von spasmolytisch wirksamen Isochinolinbasen, deren Synthesen, sie behandelt schliesslich die Zusammenhänge zwischen spasmolytischer Wirkung und chemischer Konstitution.

Szeged, den 1. September 1941.

A. Tonelli.

B 99834





