

1.3-DIMETHYL-6.7-METHYLENDIOXY-ISOCHINOLIN SZERKEZETÉNEK IGAZOLÁSA;

A 3.4-DIBENZYLOXY-PROPENYLBENZOL ÉS UJ SZÁRMAZÉKAINAK VIZSGÁLATA.

Doktori értekezés.

Irtta és a Szegedi Tudományegyetem Matematikai és Természettudományi
Karához benyújtja

Horváth Tibor.

Szeged, 1947. Julius.

II. a / 262 / a



Diss. B 219

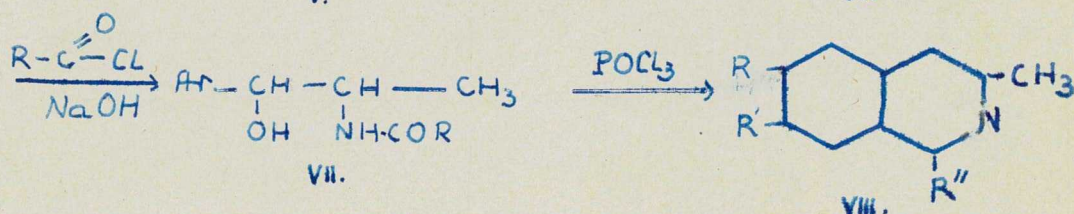
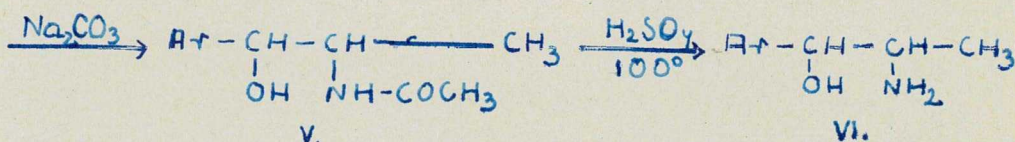
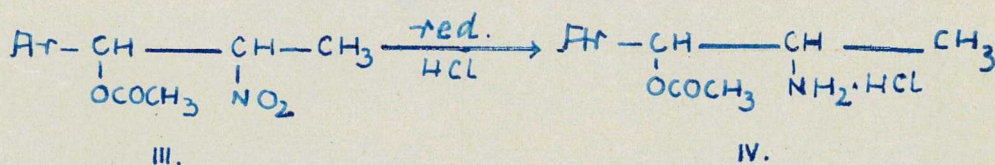
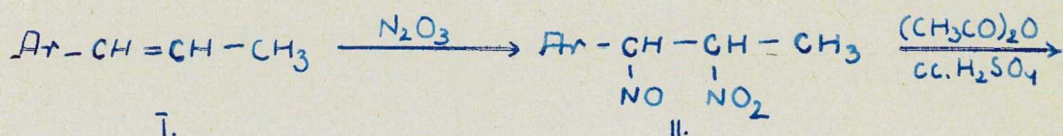


Dolgozatomat a Szegedi Tudományegyetem Szerves és Gyógyszerészi Vegytani Intézetében készítettem.

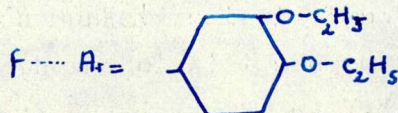
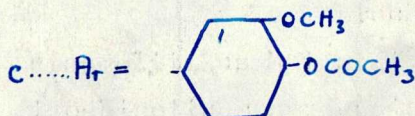
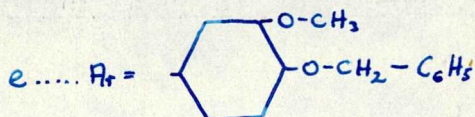
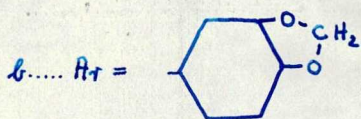
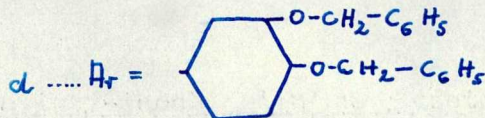
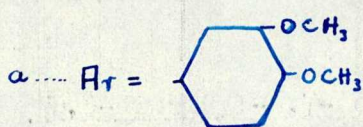
Hálás köszönetet mondok ifj. dr Bruckner Győző egyetemi nyilvános rendes tanár urnak, az intézet igazgatójának, akitől a témát kaptam és aki állandó irányításával módot nyújtott értéke-
zésem kidolgozására.

Köszönetet mondok továbbá dr Kovács József tanár-
segéd urnak értékes tanácsaiért és dr Kovács Oskolás Margit tanár-
segéd kisasszonynak a mikroanalysisek elvégzésével nyújtott segít-
ségéért.

Bruckner és munkatársai kidolgoztak egy eljárást spasmolytikus hatással bíró farmakológiai szempontból fontos 3-methyl-isochinolinek szynthesisére. / 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 /. Kiindulási anyagul különböző propenylláncu phenolaetherek szolgáltak; ilyenek pl. isosafrol, isoeugenol, methylisoeugenol. Ezen vegyületekből az alább jelzett reakciósorozattal /I-VII/ olyan α -aryl- β -amino-propanol-származékokhoz lehet eljutni, melyek acetylcsoportja ásványi sav hatására acylvándorlási készséget mutat /IV ill. V/. Az acetyl-csoport a IV hydrochloridban tipikus ester kötést mutat; hig kénsavval enyhén melegítve könnyen lehasítható. Az így nyert α -aryl- β -amino-propanolok /VI/ a legkülönbélebb savchloridokkal megacylezhetők /VI-VII/. Ezáltal különféla α -aryl- β -acylamino-propanolokhoz /VII/ jutunk el, melyek phosphoroxychlorid hatására intramolekuláris vízvesztéssel isochinolinokká alakulnak át /VIII/.

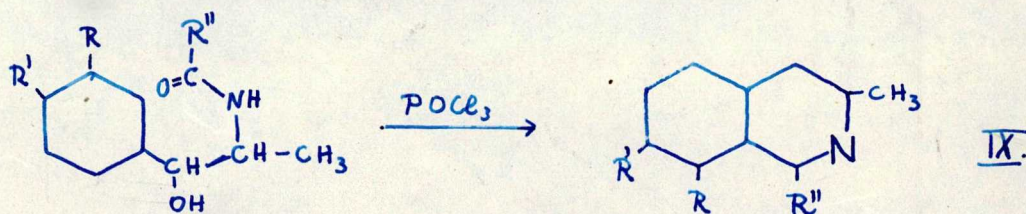
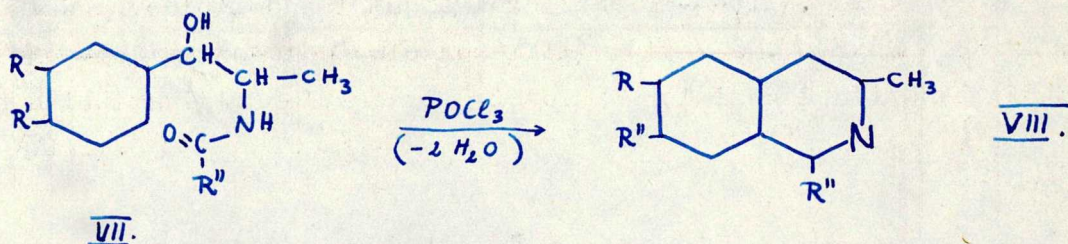


Összefoglalás /Ar = a - g/ szemlélteti Bruckner és munkatársai milyen propenylláncu phenolaethereket alkalmaztak és milyen isochinolin-származékokat készítettek el.



g = 3 methoxy-4-
acethoxy-phenyl.

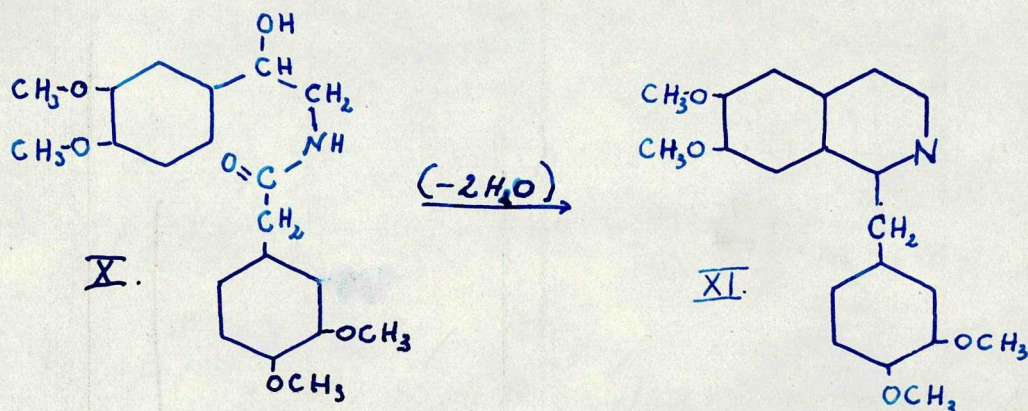
Abban az esetben, ha az α -aryl- β -acylamino-propanol /VII/ benzolgyűrűjén két szomszédos aethercsoport van, a gyűrűzáródás elvileg két irányu lehet; a substituensekhez viszonyítva meta-para /VII---VIII/ ill. ortho-meta /VII-IX/. Elméletileg lehetséges az is, hogy a két termék egymásmellett keletkezik ugyanazon reakció folyamán, azonban a kísérleti tapasztalat egységesnek figyelte meg a reactio utját.



Bruckner és munkatársai az irodalomban bőségesen fellelhető példák alapján az általuk előállított isochinolin származékokra a gyűrűzáródásnak m-p irányu lefolyását tételezték fel.

Kétségtelen bizonyítékot szolgáltat a közeli analógiát mutató, lebontásokkal maradéktalanul igazolt /8/ szerkezetű papaverin /X/

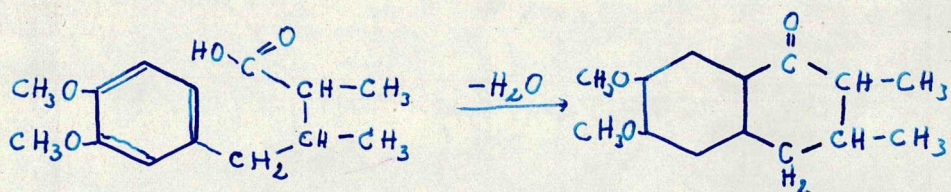
Pictet és Gams /9./-féle synthesise, melynek zárólépését szintén egy α -aryl- β -acylamino alkanol /X/ intramolekuláris kondensatioja képezi.



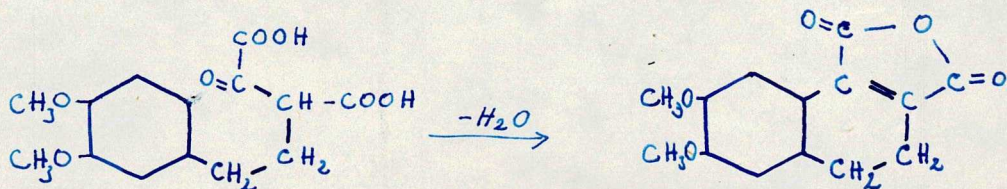
A Pictet és Gams-féle synthesis folyamán valóban papaverin képződik, tehát a gyűrűzáródás tényleg m-p-irányban játszódik le.

A 3.4-dialkoxy-aryl-gyök esetében tehát az aryl-gyök 6-os helyzete reaktívaképesebb, mint a 2-es helyzet és így ezeknél a vegyülettípusoknál feltételezhető, hogy a m-p-irányú gyűrűzáródás lesz a gyakoribb és a valószínű.

Haworth és Marvin /10/ alább jelzett synthesise isocyklosus gyűrűk keletkezésének esetére is ezt bizonyítja:

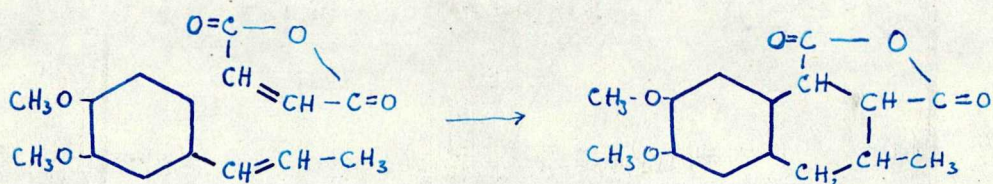


Analog a helyzet a Fieser és Herschberg /11/féle synthesiséknél, melynél szintén m-p-irányú a gyűrűzáródás:



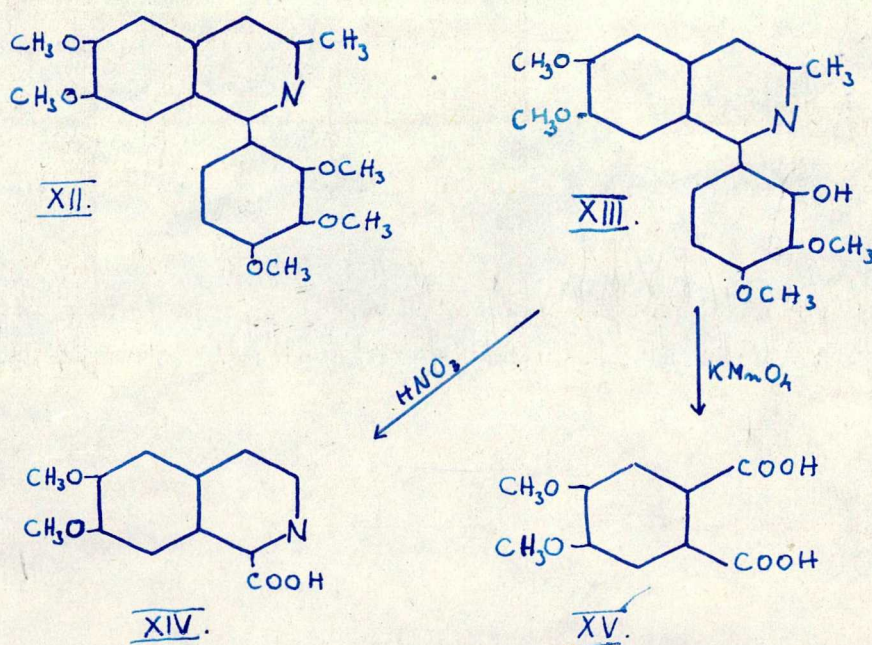
A 3.4-dialkoxy-aryl-alkylenek 6-os maghelyzetének különösen kimagasló reaktívaképességét igazolja a propenylláncu phenol-aetherekre, mint konjugált típusu dienekre átvitt dien-synthesis /Bruckner; Hudson és Robinson 12/, melynél szintén m-p-irányú a gyűrűzáródás.

Igy pl. a methylisoeugenol esetében a következő reactio észlelhető:



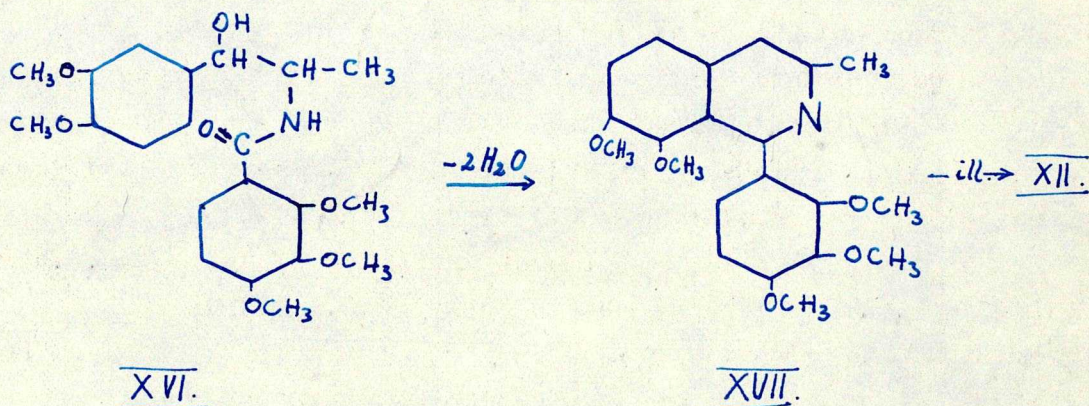
Ugyancsak ezt igazolja Müller és munkatársai /13/ által végzett szerkezetigazolás a methylisoeugenol dimer átalakulására is. A dimerizációnál megint csak az aryl-gyök 6-os helyzetének reactióképessége játszik szerepet, vagyis m-p-irányu gyűrűzáródásról van szó, mely azonban különösképpen nem tetralinszármazék, hanem hydrindenszármazék /v.ö. LXXVIII/ képződéséhez vezet.

Pfeiffer, Breitbach és Scholl /14/ az u.n. brazíliai vörösfű és kékű festékanyagának szerkezetét vizsgálták. A haematoxylin-methylaethert több fázisu átalakításon át egy isochinolin származékká változtatták, melynek szerkezetét Pfeiffer és munkatársai a /XII/ formula szerint adták meg:



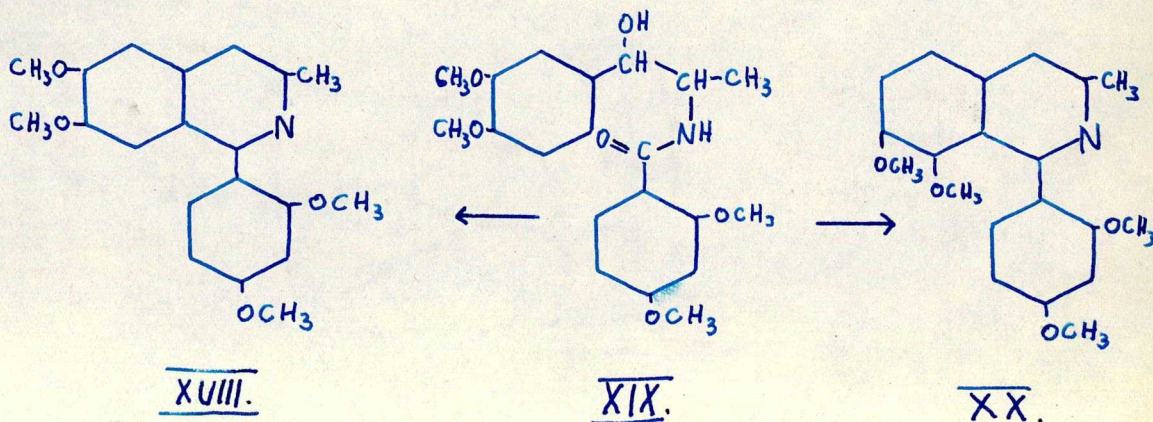
A haematoxylinból nyert isochinolin szerkezetére az analitikai adatok és a vegyület tulajdonságának figyelembevételén kívül az oxydativ lebontás termékeiből is következtettek. Így /XIII/-ből salétromsavas oxydatioval 3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin-1-carbonsavat /XIV/, kaliumpermanganatos lebontással metahemipinsavat kaptak /XV/.

Megjegyzendő, hogy /XIV/ szerkesztét nem igazolták. Bár mindkét oxydatív lebontási termék szerkezete a haematoxilinból nyert isochinolin származék felvett szerkezetével /XII/ kitűnő összhangban volt, Pfeiffer és munkatársai ezt a szerkezetet synthesissal is igyekeztek bizonyítani. Methylisoeugenolból a Bruckner és munkatársai által kidolgozott reactió utat követve előállították a /XVI/ szerkesztű aryl-acylamino-propanolt, amit phosphoroxychloridddal kezelve a /XII/ szerkesztű isochinolinná akartak átalakítani:



As így nyert származék azonban nem volt azonos a haematoxilin átalakítási termékével, bár összegképlete és bázikus tulajdonsága alapján isochinolin-typusu vegyületnek volt tekinthető. Az eltérő olvadáspont miatt Pfeiffer és munkatársai a synthesisnél nyert terméket /XII/ strukturisomerjének tartották és képsődését a /XVI/-acyl-amin o-m-irányú intramolekuláris condensatiojával értelmezték, a ezért szerkezetét a /XVII/ képletet adták meg.

A brasilinból nyert isochinolin származékra Pfeiffer és munkatársai analogia alapján a /XVIII/ szerkesztű képletet vették fel, azonban synthetikus bizonyítása ennek sem sikerült. A Bruckner által leírt synthesissal előállított /XIX/ savanid gyűrűsdrósa révén nem kaptak a /XVIII/ isochinolinszármazékkal azonos fizikai állapotokat mutató terméket. Arra következtettek tehát, hogy a gyűrűsdrósa itt sem m-p-/XIX---XVIII/, hanem o-m-helyzetbe következett be /XIX---XX/.



A szintetikus termékek oxydatív lebontását a szerzők nem végezték el, és mégis ebben a két helyzetben a gyűrűzáródás o-m-helyzetét bizonyítottak vették. Ugyanekkor kritika tárgyává tették a Bruckner és munkatársai által előállított isochinolinek szerkezetét. Szerintük eldöntésre vár még, hogy a gyűrűzáródás valóban a m-p-irányban fut-e le.

Pfeiffer és munkatársai még további bizonyításra szoruló megállapításaival szemben óvakodnunk kell az általánosítással, mert a gyűrűzáródás semmiképpen sem következhet be minden esetben o-m-helyzetben. Ezt hathatósan alátámasztják a már előbb vázolt esetek is, amelyek egyöntetűen igazolták a 3.4-dialkoxy-aryl-gyök 6 helyzetének reaktívkepesebb voltát a 2 helyzettel szemben. Ezen vitás kérdés eldöntésére Bruckner és munkatársai az általuk előállított isochinolinszármazékok szerkezetét külön vizsgálat alá vették és exact bizonyítékokat szolgáltatottak a már előzőleg felvett m-p-irányu gyűrűzáródás mellett.

Lebontással igazolták az 1.3-dimethyl-isochinolinek és az 1-aralkyl-3-methyl-isochinolinek felvett szerkezetének helyességét /15, 16/. Vizsgálataik első szakaszában genetikus összefüggéseket kerestek az egyes isochinolinszármazékok között. Ilyen módon sikerült átalakítások és azonosítások révén a különböző α -aryl- β -acetyl-amino-propanolok kondenzálódásából nyert isochinolinek szerkezetét visszavezetni az 1.3-dimethyl-6.7-dimethoxy-isochinolinra /XXI/. Ennek lebontással nyert szerkezetigazolása pedig egyértelműen igazolta a vele azonosított isochinolinek szerkezetét.

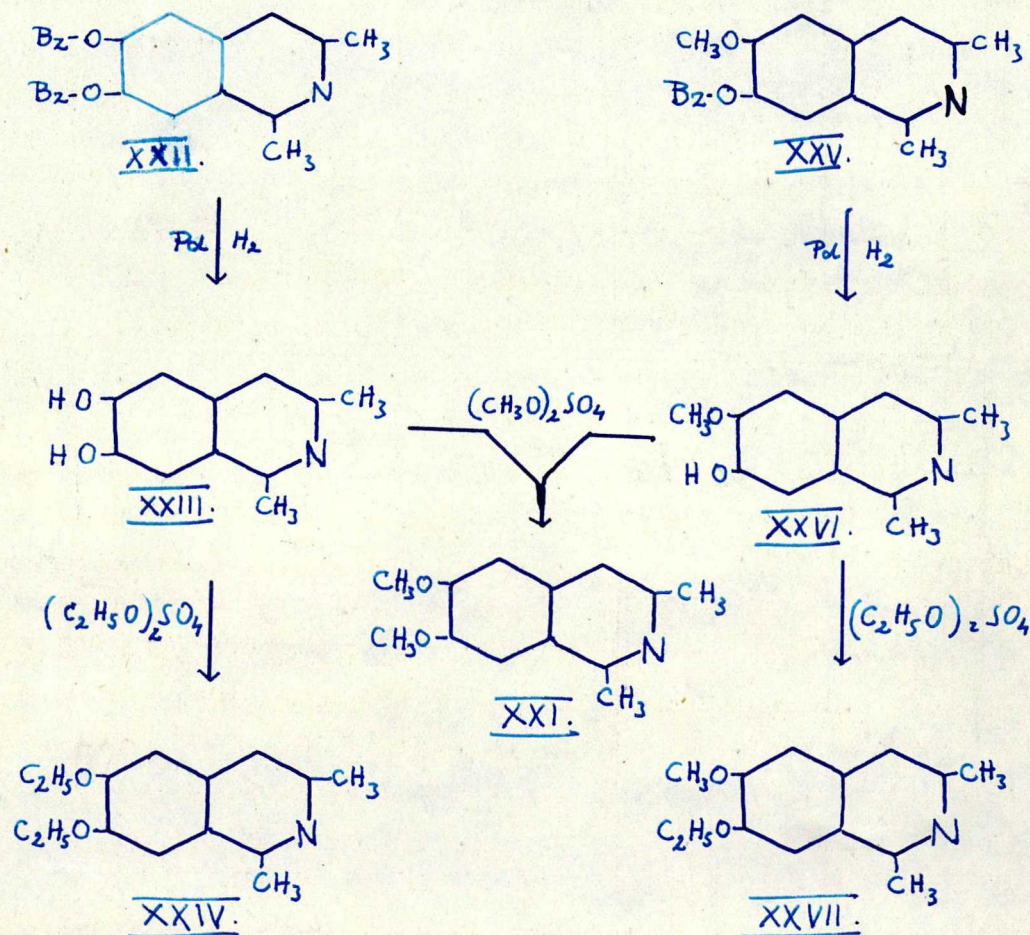
Sikerült genetikus kapcsolatba hozni egymással az 1.3-dimethyl-6.7-dimethoxy - /XXI/, 1.3-dimethyl-6.7-diaethoxy- /XXIV//5/, 1.3-dimethyl-6-methoxy-7-benzyl- /XXV//17/, 1.3-dimethyl-6-methoxy-7-aethoxy- /XXVII//15/, és 1.3-dimethyl-6.7-dibenzyl- /XXVIII//17/ isochinolinokat.

A Fodor által /5/ isoeugenol benzylaetherből előállított isochinolin /XXV/ palládiummal aktivált hidrogénnel a megfelelő oxy-isochinolinszármazékká /XXVI/ debenzylezték, majd ezt diaethyl-sulfáttal aethylezték /XXVII/. Ezt azonosnak találták az isoeugenol-aethylaetherből az α -3-methoxy-4-aethoxy-phenyl- β -acetyl-amino-propanol /VIII g/ gyűrűzárásával először általuk nyert termékkel /15/. A debenzylezett származék /XXVI/ methylezését Fodor végezte el /XXI/ /17/ és azonosnak találta az isoeugenol-methylaetherből /I_a---VIII_a/ nyert isochinolin /1/.

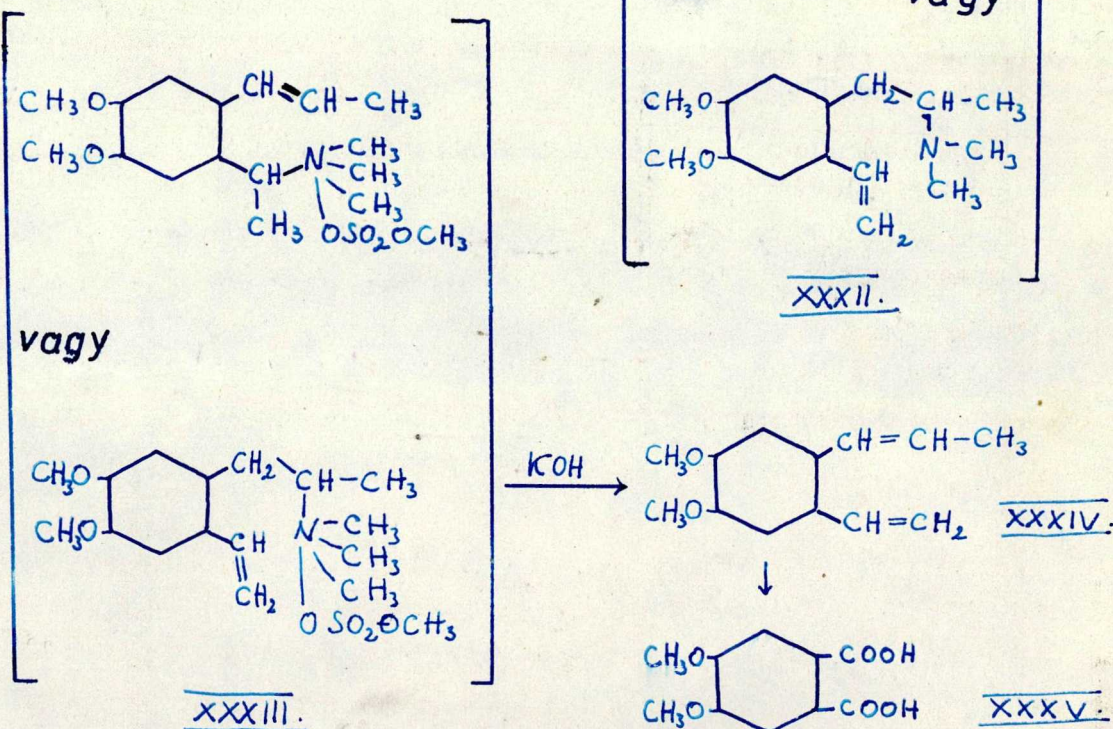
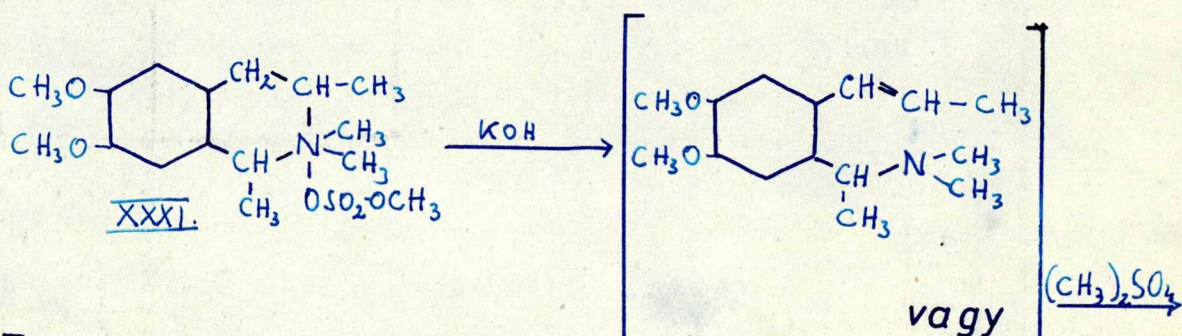
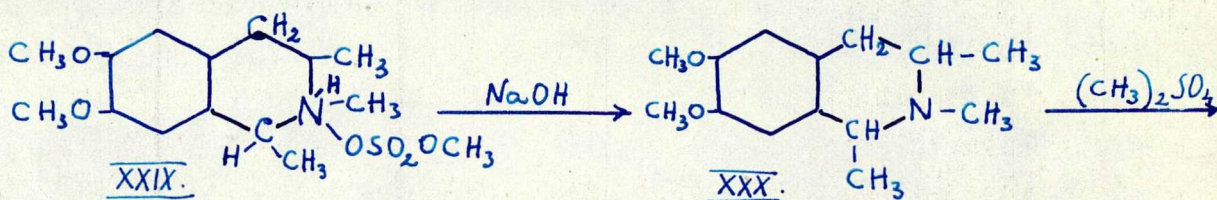
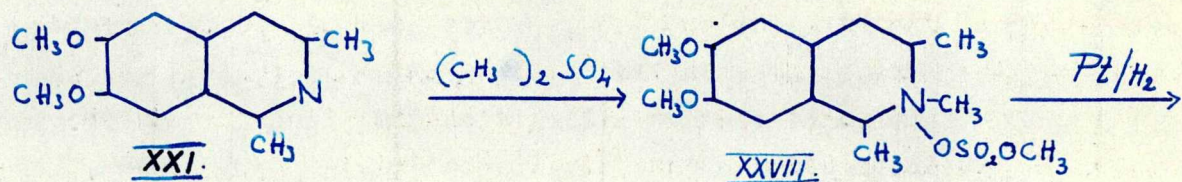
Bruckner és munkatársai az 1.3-dimethyl-6.7-dibenzyl- /XXVIII//17/ isochinolin /XXVIII/ szintén palládiumos dehidrogenezésnek vetették alá és a kapott 1.3-dimethyl-6.7-dioxy-isochinolin /XXIII/ egyik részét

dimethylsulfattal methylesték, másik részét pedig diaethylsulfattal aethylesték. A methylezett termék azonosságát mutatott az /Va/-ből gyűrűzárással nyert /XXI/ vegyülettel, az aethylezett pedig az /Vg/ gyűrűzárása révén keletkezett /XXIV/ vegyülettel.

A leírt genetikai összefüggések megállapítása után elegendő volt tehát csak az 1,3-dimethyl-6,7-dimethoxy-isochinolin lebontását elvégezni.

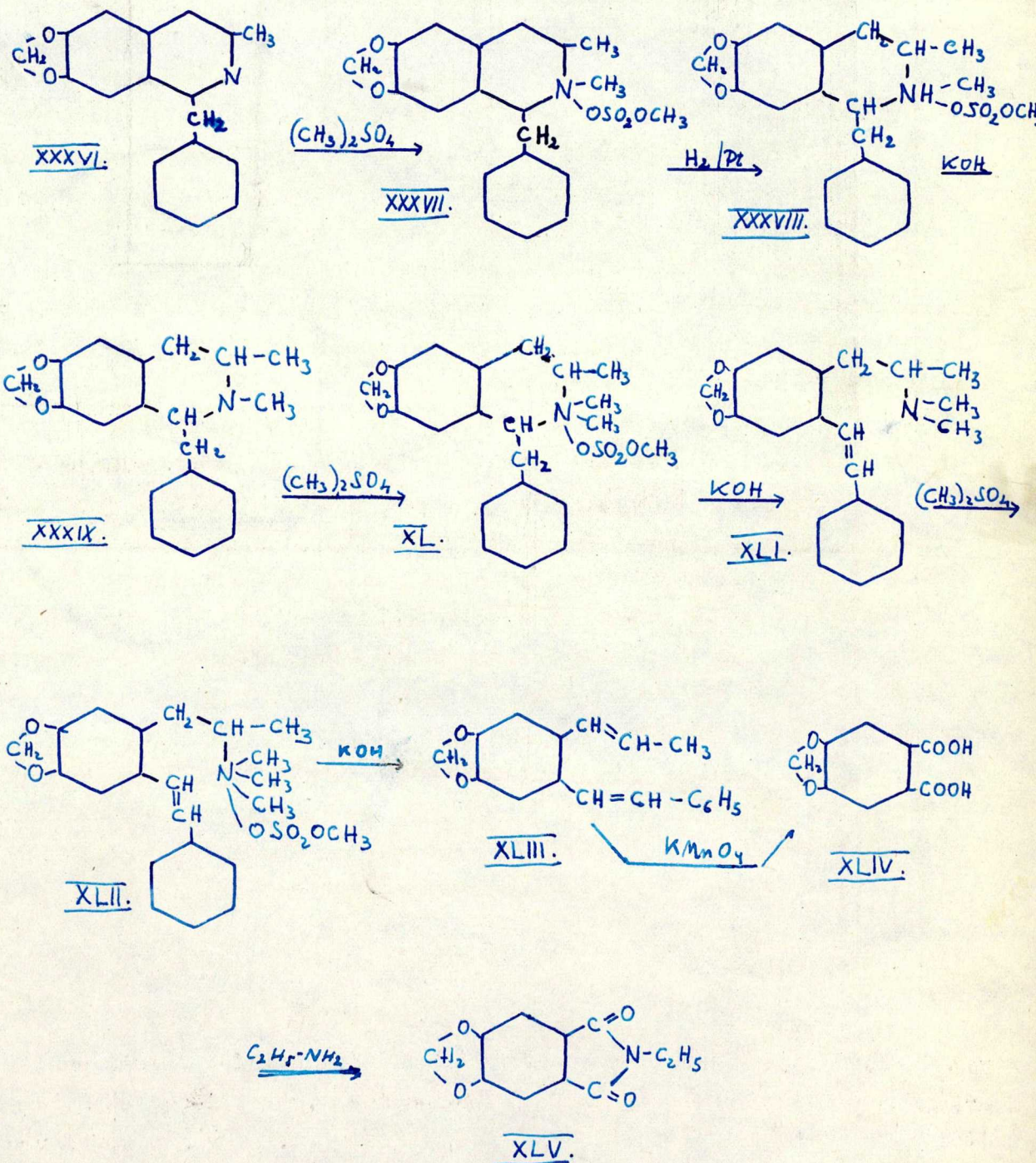


Bruckner és munkatársai Hofmann féle kimerítő methylezésnek vetették alá a /XXI/ típusú vegyületet. Az alábbiakban feltüntetett egyes fázisokon végigvezetve a lebontást nitrogenmentes végtermékhez jutottak /XXXIV/, amelyet oxydative dicarbonsavvá bontottak le. Ezen dicarbonsav analysis eredménye és aethylimidjének olvadáspontja alapján a metahaeipínsavval /XXXV/ volt azonos:



A lebontással keletkezett metahaemipinsav exact módon igazolja a gyűrűzáródás m-p-irányát, mert o-m-irányú gyűrűzáródás esetén haemipinsavat kaptunk volna. Egyidejűleg bizonyítást nyert a /XXII/ vegülettel genetikus összefüggésbe hozott többi 1.3-dimethyl-isochinolinek szerkezete is.

Bruckner és munkatársai /16/ vizsgálataikat kiterjesztették az 1-aralkyl-3-methyl típusu isochinolinokra is. Így az 1-benzyl-3-methyl-6.7-methylenedioxy-isochinolint /XXXVI/ Hofmann féle lebontásnak vetették alá. A lebontás végtermékéül hydrastsavat /XLIV/ kaptak, melyet isomerjének közeli olvadáspontja miatt aethylimidje /XLV/ alakjában identificáltak. A lebontás menetét az alábbi reactiosor adja:



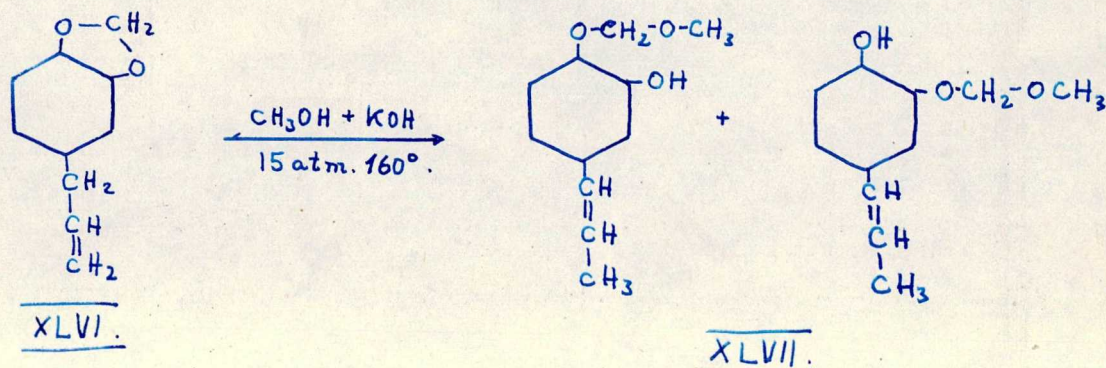
A hydrastsav képződése tehát itt is bizonyítja a gyűrűzáródás m-p-irányú lefolyását. Az 1-benzyl-3-methyl-6.7-

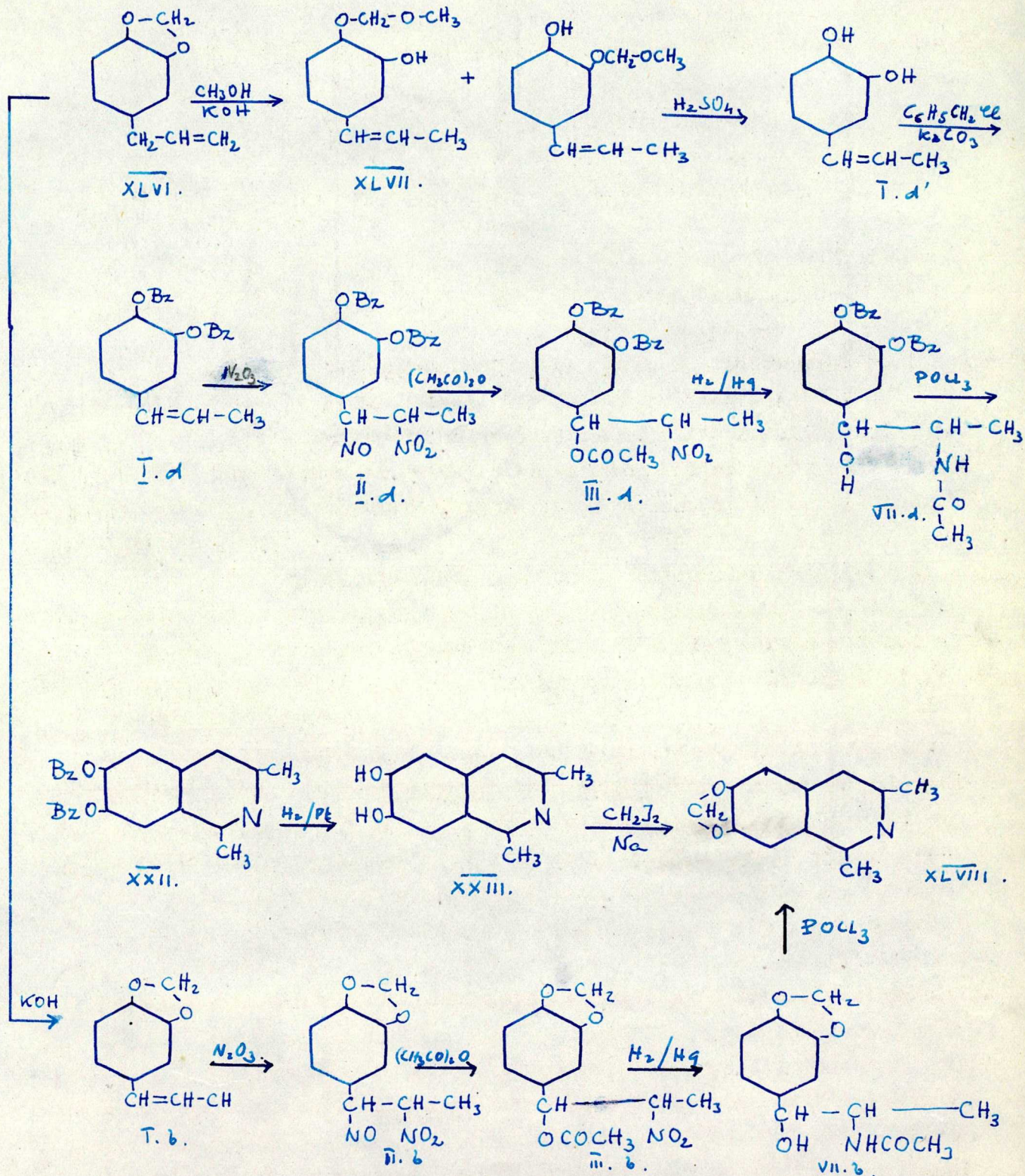
methylenedioxy-isochinolin szerkezetének igazolása pedig betekintést ad a többi 1-aralkyl-3-methyl-isochinolinek szerkezetébe, illetve gyűrűzáródásának irányára. Összefoglalva megállapítható tehát, hogy a vizsgált α -aryl- β -acylamino-propanolok, melyek 3.4-helyzetben aetherkötésű substitúenseket tartalmaztak intramolekuláris condensational a substitúensek mineműségétől függetlenül mindig m-p-irányu gyűrűzáródással alakulnak át.

A Bruckner féle synthesissal nyert isochinolinszármazékok tekintélyes része közvetlen kiindulási anyagul az isosafrolt használja, itt célszerűnek látszik az előbbi előállítható legegyszerűbb isochinolinnak /1/ az 1.3-dimethyl-6.7-methylen-dioxy-isochinolinnak /XLVIII/ a szerkezetigazolása. Az előbb vázolt szerkezetbizonyítások ugyanis nem terjedtek ki α -/3.4-methylenedioxy-phenyl/- β -acylamino-propanolokból nyert isochinolinszármazékokra.

Munkafeladatomban tehát /I_b---VIII_b/ reactiosorozattal nyert 1.3-dimethyl-6.7-methylenedioxy-isochinolin szerkezetigazolása volt.

Bruckner és munkatársai /15/ ezt az isochinolinszármazékot is igyekeztek genetikus összefüggésbe hozni az 1.3-dimethyl-6.7-dimethoxy-isochinolinnal. E feladat megoldásának lehetőségét a methylenedioxy csoport felhasználhatósága szabja meg, melyet úgy kell tudni megoldani, hogy az isochinolin váz érintetlen maradjon. Kísérleteik alapján szolgált a Ciamician és Silber féle módszer /18/, mely safrol, illetőleg isosafrol esetében jól bevált. A reactio lényege, hogy methylenedioxy csoportot tartalmazó aromás vegyületek nyomás alatt methanolos káliumhydroxyddal hevítjük. Ilyenkor két isomer hasadási termék keletkezik, mivel a methylenedioxy-csoport egy hydroxyl és egy methoxy-methoxy-csoportra tagozódik szét, a methanol elemeinek felvétele közben. E két egyértékű substitúens a methylenedioxy-csoport kapcsolódási helyén két helyzetben jelenik meg. Ha ezt a reactiot a /XLVIII/ isochinolinszármazéknál meg lehetne valósítani, akkor a /XLIX és /L/ egymással isomer isochinolinszármazékhoz kellene jutni.





A Pfeiffer és munkatársai által felvetett probléma megoldást nyert az 1.3-dimethyl-6.7-methylenedioxy-isochinolin esetben is. A megoldás a Brackner és munkatársai által felvetett szerkezeti elgondolás helyességét ez esetben is igazolta.

Az 1.3-dimethyl-6.7-dibenzyl-oxy-isochinolin Bruckner és Fodor által való előállítása több nehézségbe ütközött. A háboru utáni helyzet lehetetlenné tette a reactio uthoz szükséges saflol kellő mennyiségű behozását. Ehhez járult még az egyes fázisaiban rossz kitermeléssel menő reactiosor, úgy hogy a kivált isochinolin-származék előállítását az esetenként szerzett kis mennyiségű saflol miatt többször kellett végigvezetni. Így közvetlen problémaként felmerült a reactiout egyes fázisaira nézve a kitermelés feljavíthatóságának esetleges lehetősége. Különösen rossz lefutásu a saflol hasítási termékének /XLVII/ benzylezési reactiója. Ezért vizsgálat alá vettem a reactio folyamán keletkezett anyalugból izolálható mellékterméket; egy viscosus sárga olajat.

Ez a sárga olaj nem volt sem kristályosítható, sem destillálható. Feltételezhető, hogy a benzylezés folyamán egyidejűleg képződött a cis- és trans-izomer, 3.4-dibenzyl-oxy-propenylbenzol, illetőleg, hogy a saflolból nyert hasítási elegyben már eleve a structur-isomereken kívül még geometriai izomer alakzatok is szerepelnek. Lehetségesnek látszott, hogy a kristályosan izolálható termék képviseli az egyik geometriai isomert, míg a másik isomert a kristályosítási anyalug olajos maradéka zömének tételezhetjük fel. Ennek megállapítására első feladatként átráztam az olajat hig luggal, mikor egy lugban nem oldódó, nyilván a lug hatására keletkező polymer gyanta vált le, mely nem volt kristályosítható. A lugos extractumól savanyításra egy-két százalék mennyiségű változatlan kiindulási anyag és részben benzylezett termék vált le. A luggal kezelt termék szintén nem kristályosítható sűrű olaj. Bromozva kristályos dibromidot kaptam, mely fizikai tulajdonságaiban teljesen egyezett a kristályos dibenzyl-aether /I_d/ bromozási termékével /LVII/. Ez az észlelet nem igazolja annak a feltevésnek helyességét, hogy a benzylezési reactio olajos terméke a kristályos termék geometriai isomerjét tartalmazza, mert ez esetben más fizikai állandók dibromidhoz kellett volna jutni. A két nem azonos telítettségű assymetriacentrummal rendelkező dibromidból ugyanis 4 stereoisomer alakzat/azaz 2 antipodpár/ lehetséges. Ismerős típusu /pl. fogvalószínűbben: cis/ trans additio esetén tehát az egyik geometriai izomer az egyik antipodpárhoz, míg a másik isomer nyilván a másik antipodpárhoz vezetett volna. A fentebb említett megvilágításaként csak a maleinsav és fumársav hydroxyladditiojánk jól ismert példájára hivatkozom. Az olaj bromozása rossz kitermeléssel megy, mivel a képződő dibromid kristályos elválasztása nehézkes a kísértő szennyezések miatt.

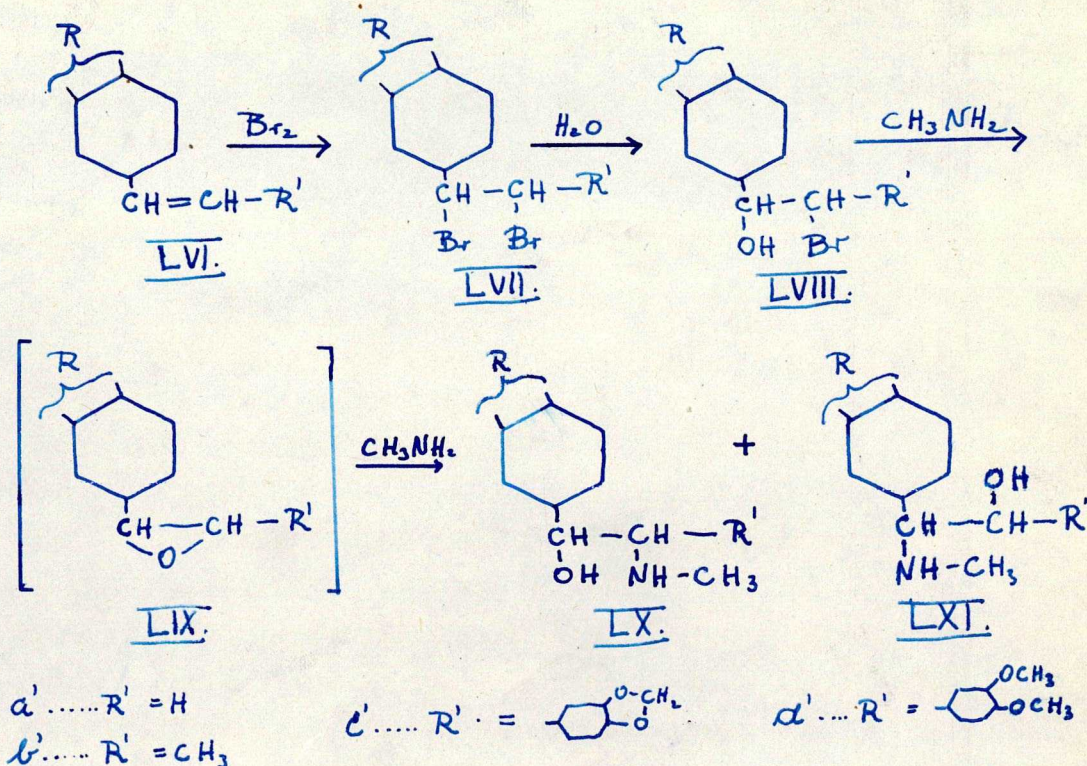
Más úton is megkíséreltem az olaj azonosítását. Elő akartam állítani a dibenzylcsoportok katalitikus redukтив lehasításával a 3.4-dioxy-phenyl-propenylbenzolt /LII/. Ennek elkészített diacetátját /VIII/ dibrom származékába átvive össze akartam hasonlítani Kashichi Ono és Minoru Imoto /19/ által előállított 3.4-diacetox-propenylbenzol-dibromiddal /LVI/. Ez az elképzelés azonban megdőlt azon tapasztalati tényen, hogy a kettős kötés telítődése gyorsabban fut le, mint a redukтив debenzyleződés sebessége. Így nem tudtam a kettős kötés telítődése nélkül a benzylcsoportot lehasítani. Kashichi Ono és Minoru Imoto által megadott vegyület katalitikus telítődési reactioja néhány perc alatt lejátszódott. Ezért az /I_d/ vegyület totális reductiojával /1:3H₂/ előállítottam a 3.4-dioxy-propylbenzolt /LIV/, melynek ecetsavanhydriddel képzett diacetátja analitikai és fizikai tulajdonságaiban egyezőséget mutatott az /LII/ vegyületből katalitikus reductioval nyert 3.4-diacetox-propylbenzollal /LV/.

Összefoglalva a különböző benzylezési reactiók olajára vonatkozó kísérleti eredményeket azt tapasztaltam, hogy az olaj 18-25 % hig lug hatására nem oldódó polymer gyanta alakjában válik le, egy-két százalék kiindulási anyagot és részlegesen benzylezett terméket tartalmaz. A luggal kezelt olajból képzett dibromid /LVI/ azonossága a kristályos dibenzylaether dibrom származékával megdöntötte a felvett cis és trans isomer dibenzylaether képződésének elméletét. Az olaj kristályos dibromidjának előállítása igazolja azonkívül annak 41 %-os 3.4-dibenzyl-oxy-propenylbenzol tartalmát. A másik reactiosor, mely az olajat /LV/ vegyület alakjában identifikálja bizonyítja a benzylezés reactiojának cca. 80 %-os lejátszódását, mivel a theoretikus 3 mol hydrogen mennyiségének 80 %-át veszi csak fel. Ezt alátámasztja a fent leírt 20 % polymer-gyanta képződése is. /1. táblázat/.

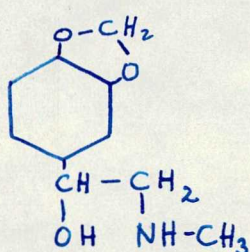
Bruckner és munkatársai /7/ a 3.4-dibenzyl-oxy-propenylbenzolt a benzylcsoportok könnyű redukтив lehasíthatósága miatt a 3.4-dioxy-phenyl-alkanol-aminek általuk felfedett synthesisére használták fel. Miután az előzőkben ismertetett módra sikerült a dibenzylezés reactióját a dibromszármazékokra nézve 74 %-ra feljavítani, felvetődött az /LVI/ vegyület felhasználhatóságának ötlete különböző alkanol-amin-származékok előállítására. Ezen alkanol-amin-származékok közül elsősorban az α -3.4-dibenzyl-oxy-phenyl/ β -amino-propanol /VI_d/ lett volna fontos és pedig kettős okból. Az egyik ok az, hogy e bázis N-acylezett származékai /VIII/ típusu isochinolin-származékokká condensálhatók, a másik ok pedig az, hogy a /VI_d/ bázis

katalytikus debenzylezése a pharmacologiailag fontos 3,4-dioxy-nor-ephedrinhez /corbasil/ kell vezessen, illetőleg esetleg ennek u.n. Ψ -módosulatához / Ψ -ephedrin-typus/, mely azonban sósavas behatással a hatékony módosulattá isomerisálható.

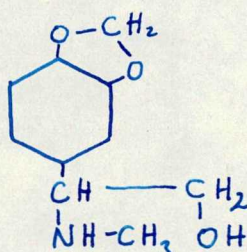
Mannich, Jakobsohn és Neumann /20,21/ kidolgoztak egy eljárást különböző aryl-alkanolaminek előállítására. Kísérleteik tulajdonképpen Barger és Jowett /22/, Pauly és Neukam /23/ és Böttcher /24/ vizsgálatainak folytatását képezték. Ezen kutatók styrol-homologokból előállított dihalogeniden és halogenhydrinen keresztül adrenalin homologokat kaptak, szerkezetüket azonban igazolni nem tudták. Mannich és munkatársai synthesisükhöz kiindulási anyagul styrol és propenylbenzol-homologokat használtak fel. Brom hatására kapták a dibrom adductumot /LVII/, ez vizes acetonnal főzve halogenhydrint adott. /LVIII/. Pauly és Neukam vizsgálataival ellentétben a halogen-hydrinre nézve megállapították, hogy methylamin nem közvetlenül, hanem egy feltételezett közti terméken az u.n. aryl-alkylen-oxydon /LIX/ át adja a megfelelő aryl-alkanolamineket /LX, LXI/. A közti termék elbomlása theoretikusankét irányu lehet, ennek megfelelően a képződött termék is kétféle; 1.-aryl-2-methyl-aminoalkanol és 1.-aryl-1-methylaminoalkanol-2-ol. Így adrenalin és isoadrenalin, illetve corbasil és isocorbasil typushoz jutunk el. A reactiout általános formulázása:



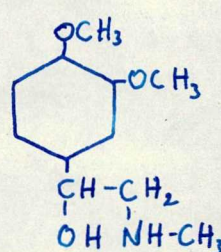
Manich és munkatársai a methylenedioxy-phenyl-aethylen-bromhydrinből 33 %-os vizes methylaminnal hidegen megkapták a két structur-isomer bázist /LXII, LXIII/, s ezeket kristályosan el is választották. Hasonlóképpen megvalósították a 3,4-dimethoxy-phenyl-aethylen-bromhydrin amidálását az előbb vázolt módon és ugyancsak két isomer bázishoz jutottak, melyeket szintén sikerült kristályosítani és elválasztani /LXIV, LXV/. Tapasztalat szerint az isoadrenalin típus képződése nagyobb mennyiségű:



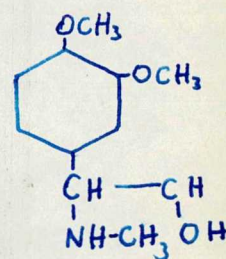
LXII.



LXIII.

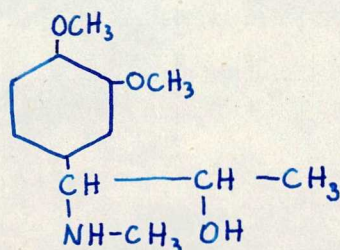


LXIV.

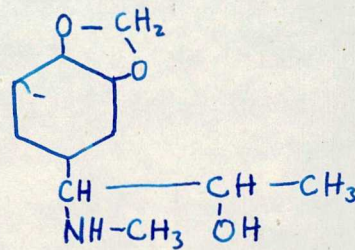


LXV.

Az amidálásnál feltételezett közti termék létezését sikerült igazolni. Isoeugenol-methylaether-bromhydrinből és isosafarol-bromhydrinből alkoholos káliumhydroxyd hatására káliumbromid azonnali leválása mellett megkapták a megfelelő aryl-alkylen-oxydokat, /LIX/. Ezek rendszerint olajok. Szerkezetüket is igazolták, mert methylaminnal reagáltatva az 1-/3:4'-dimethoxy-phenyl/-1-methylamino-propan-2-ol és 1-/3:4'-methylenedioxy-phenyl/-1-methylamino-propan-2-ol típusu vegyületeket kapták. Ugyanezt a két származékot nyerték /LXVI, LXVII/ a megfelelő bromhydrinek 33 %-os alkohols methylaminnal való reactiojánál is:



LXVI.



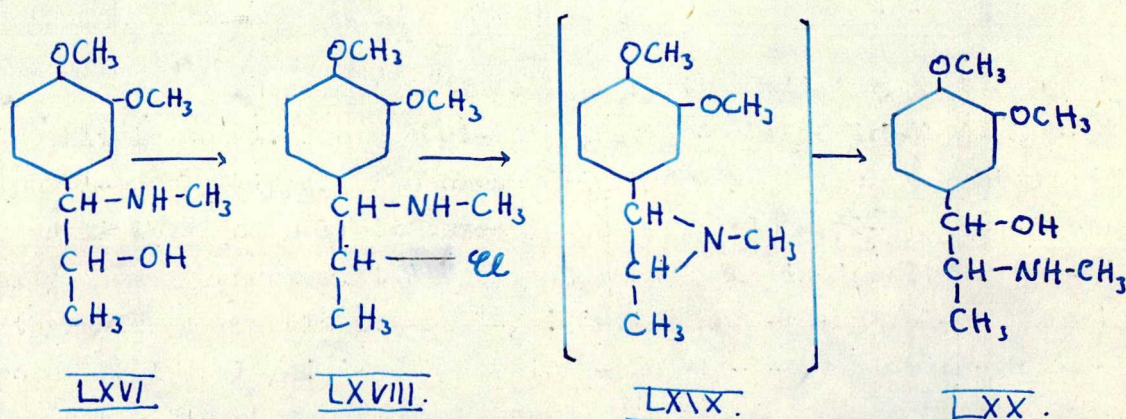
LXVII.

A két utóbbi /LVIII b'/ típusu bromhydrin amidálásánál a /LX b'/ típusu bázist nem sikerült reactioelegyből izolálni, míg ezzel ellentétben az /LVIII a'/ típusu bromhydrinek amidálási reactioinál mind a két isomer bázis izolálható volt, /LX a', LXI a'/. Szerkezet-igazolás céljából Mannich és munkatársai vizsgálat alá vették a /LXIV, LXV, LXVI/ típusu bázisok conc. H₂-al való viselke-

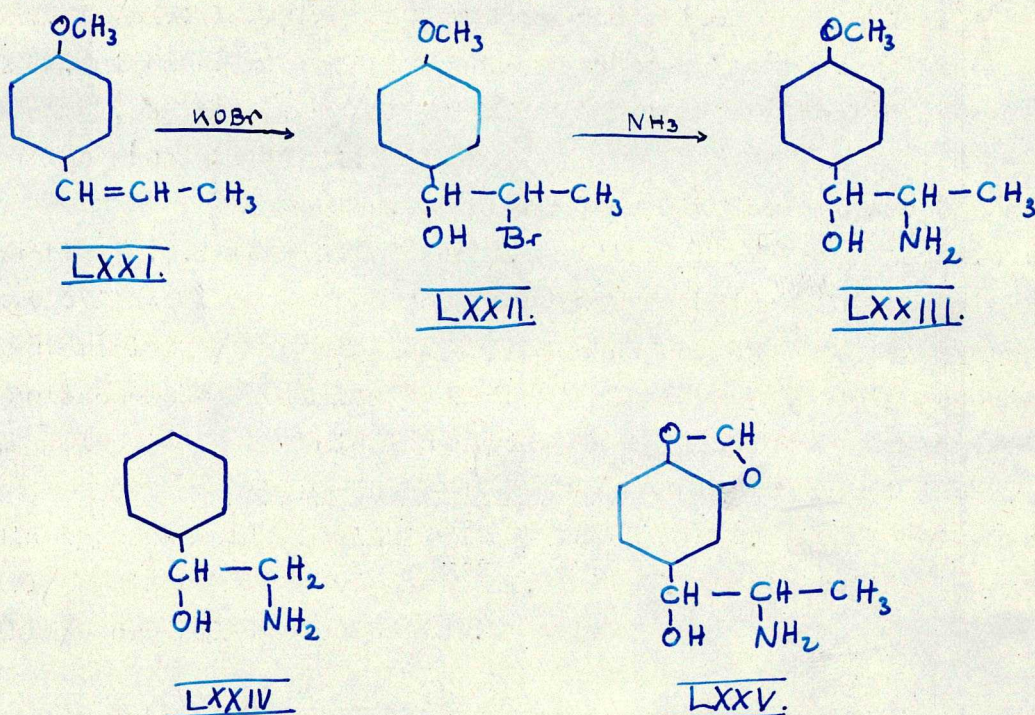
dését. A /LXV, LXVI/ bázisok mélyreható változás nélkül desalkyleződnek, miközben szabad amino csoportot tartalmazó vegyületek képződnek, ugyanakkor /LXIV/ bázis HJ hatására elbomlik methylamin lehasadása mellett.

Ismeretes, hogy az adrenalin ásványi sav hatására elbomlik /u.n. hydramin hasadás/, tehát a /LXIV/ vegyületet, szerkezetét illetőleg adrenalinszármazéknak foghatjuk fel. Mannich és munkatársai /25/ hasonló megfigyeléseket eszközöltek más propenylbenzol-homologok methylaminnal és dimethylaminnal adott reactioinál is, ahol szintén az amidálás egyirányu lejátszódását tapasztalták.

Scharp és Soloman /26/ megoldotta a két isomer bázis egymásba való átalakításának lehetőségét. Kísérleteiket a /LXVI/ bázis esetében végezték el, melyből előállították isomerjét, a /LXX/ corbasil típusu bázist:



Manich és munkatársainak a propenylbenzol homologjaira végzett kísérletei némileg ellentétben állnak John Read és William Galloway Reid /27/ vizsgálataival. Utóbbi kutatók ugyanis előállították anetholból /LXXI/ kalium-hypobromiddal kezelve 76 %-os kitermeléssel a bromhydrin származékát /LXXII/, ezt conc. vizes ammóniával hidegen rázás közben 3 napig magáltatták, amikor 12 %-os kitermeléssel az 1-/p-methoxy-phenyl/-2-amino-propanolt /LXXIII/ nyerték. Hasonló kísérleti feltételek mellett állították elő styrolból bromhydrinen keresztül 2 %-os kitermeléssel az 1-phenyl-2-amino-aethanolt /LXXIV/. Ennek szerkezetét Erich Kolskorn /28/ által isonitrosoketon reductiojával nyert termékkel azonosították és igazolták. A fenti reactiouton isosafrolból is elkészítették az 1-/3.4'-methylenedioxy-phenyl/-β-amino-propanolt /LXXV/, melynek szerkezetét ugyancsak Kolskorn által a megfelelő isonitrosoketon reductiojával nyert termékkel azonosítva igazolták.



Read és Ried kísérleti eredményeinek helyességét igazolják Krabbe, Eisenlohr és Günter Schöne /29/ vizsgálatai is. Read és Ried methodusa alapján annak kitermelésjavítására irányuló némi változtatásával - vizes ammoniának alkoholos ammoniával való helyettesítésével - előállították az N-benzoyl- β -phenyl- β -methyl-vinyl/-amint és isochinolingyűrűt zártak. Ily módon az 1-phenyl-4-methyl-isochinolinhez jutottak el, melyet szerkezetében azonosítottak a Bruckner féle isochinolin synthesis-sel nyert termékkel.

Összegezve a felsorakoztatott irodalmi adatokat, azt látjuk, hogy átfogó és egyértelmű magyarázatot a Mannich féle synthesisut lejátszódására nem adhatunk. Styrol és propenylbenzol különböző származékaira megvalósítva az említett synthesis-t a vegyületenként más és más kísérleti tapasztalatokat nyújt. Kétségtelen, hogy az amidálásnak szobahőmérsékleten conc. ammoniával való lejátszódása az adrenalin illetőleg corbasil típusú bázisok képződését előnyösen befolyásolja.

Ezen megfontolások alapján megkísérleltem az általam előállított 1- β -4-dibenzoyloxy-phenyl/-1.2-dibrompropánnal a Mannich féle reactiont végigkövetni.

Hoering /30/ és Hell /31/ kísérletei alapján vizes acetonos oldatban porított márvány jelenlétében előállítottam az α - β -4-dibenzoyloxy-phenyl/- β -brom-propanolt* /LXXVI/. Ennek optimális képződését a reactionban képződő calciumhidrid és az elreagált calcium-
 * L. mellékelt táblázat

carbonat mennyiségének ellenőrzésével követtem. Néhány órát $80-90^{\circ}$ -on melegítve egy hónapi állás után intramolekuláris vízvesztéssel dimerizálódik. Mannich és munkatársai /25/ felderítették a kristályos dimer szerkezetét. Képződésére vonatkozólag feltételezték, hogy a dibromid α -bromatomja a már képződött bromhydrin alkoholos hydroxyl csoportjával aether kötésben reagál /LXXVII/.

Az 1-/3.4-dibenzoyloxy-phenyl/-1.2-dibrom-propan abs. acetonos közegben nátriumjodiddal reagáltatva szobahőmérsékleten jó leválása mellett egy ciklusos vegyület képződéséhez vezet. Szerkezetét Müller /13/ vizsgálatai értelmében 1-/3'-4'-dibenzoyloxy-phenyl/-2-methyl-3-aethyl-5.6-dibenzoyloxy-hydrinden-nek foghatjuk fel /LXXVIII/.

Read és Ried kísérletei értelmében /LXXVI/ bromhydrint telített abs. methanolos ammoniával szobahőmérsékleten 3 napig rázás közben reagáltattam. A kapott olaj Lassaigne próbát nem adott és kristályosítani nem lehetett, tehát változás nem történt. Ezért Mannich amidálási módszerét alapul véve a bromhydrint abs. methanolos 16 %-os ammoniával 150° -on bombacsőben hevitettem. Jó kitermeléssel izoláltam egy kristályos aminhydrobromidot /LXXIX/. Fractionáltan kristályosítva alkohol-aether elegyből finom tűben válik le. Az amidálás reakciójának anyalugijából kapott olajból kristályos terméket nem sikerült izolálni. A kapott aminhydrobromidot egységes termék jelenlétére mutató, határozott olvadáspontja alapján úgy látszott, hogy az amidálás egyirányú.

Kérdés most már, hogy/LXI b' vagy LX b'/ típusu bázis keletkezett-e. A sterikus lehetőségek figyelembevételével alapján véve összesen négy isomer racemat képződésének lehetősége áll fenn; dl-corbasil, dl-pseudo-corbasil, dl-isocorbasil, és dl-isc-pseudo-corbasil típus.

A/LXXIX/bázis-hydrobromid katalytikus reductív debenzylezésével előállítottam annak szabad dioxy-származékát /LXXXV/. Ifj. Issekutz Béla állatkísérletekkel a vérnyomásemelő hatás mértékére összehasonlító kísérleteket végzett a Bruckner, Fodor és Kiss /32/ által előállított α -/3.4-dioxy-phenyl/- β -amino-propanollal /LXXXVI/. Tapasztalata szerint a kérdéses vegyület relatív mértékegységben a corbasil hatásának csak egyharmad erősségét adta. A /LXXIX/ bázis sójából natriumhydroxyddal előállítottam a szabad bázist /LXXX/, melyet ecetsavanhydriddel acetylezve pyridines közegben kaptam egy acetylaminotípust /LXXXI/, melyet abs. toluolos közegben phosphoroxchloriddal

főzve megkíséréltem isochinolin-gyűrűbe vinni. Valóságban azonban ez nem játszódott le, fizikai tulajdonságaiból és analysisének eredményéből következtetve a már előzőekben ismertetett $N \rightarrow O$ acylvándorlás játszódott le. Az acylamin $N \rightarrow O$ acylvándorlási készségét aequivalens sósavval szobahőmérsékleten is megkíséréltem, de ilyen körülmények között nem ment végbe. Mivel a gyűrűzáródás phosphoroxychlorid hatására nem játszódik le, megállapíthatjuk, hogy vegyületünkben a hydroxylcsoport nem 1-helyzetben, hanem 2-helyzetben van a propanláncon. Az a tény pedig, hogy az $N \rightarrow O$ acylvándorlás hidegen enyhe behatásra nem megy végbe Fodor és Kiss /32/ vizsgálatai szerint bizonyítja a hydroxyl és acetylaminocsoport olyan térbeli állását, mely ellentétes a pseudo-ephedrin typussal, vagyis az ephedrin typusnak felel meg. Megállapították, hogy pseudo-ephedrin typusu configuráció esetén a kedvezőbb sterikus viszonyok miatt sokkal könnyebben lejátszódik az acylvándorlás, mint az ephedrin-typusu configuráció esetén. Az általam nyert szabad bázist /LXXX/ és annak acylamin származékát /LXXXI/ összehasonlítottam a Bruckner és Fodor által /7/ előállított analysisében egyező α - β .4-dibenzyloxy-phenyl/ β -amino-propanollal és ennek acetylszármazékával, az α - β .4-dibenzyloxy-phenyl/ β -acetylaminopropanollal. Az összehasonlított megfelelő vegyületek olvadáspontja eltért egymástól.

Figyelembe véve a megállapított kísérleti adatokat az amidálásnál nyert bázis szerkezetét az 1- β .4-dibenzyloxy-phenyl/-1-amino-propan-2-ol képletével /LXXX/ adhatjuk meg. Az oldallánc hydroxyl és acetylaminocsoportjának sterikus helyzetét is figyelembe véve a kapott vegyület az iso-corbasil-származéknak felel meg.

Mannich előzőekben említett megállapításai szerint a bromhydrin /LXXVI/ amidálásánál feltételezhető itt is egy közti terméknek, a 3.4-dibenzyloxy-phenyl-propenyloxydnak a képződése. Felmerült az az elképzelés, hogy az oxyd /LXXXIII/ közvetlen előállításával és annak amidálással való elbontása révén esetleg megkaphatjuk a /LXXIX/ bázis isomerjét, egy corbasil származékot.

Hoering /30/ és Hell /31/ leírása alapján abs. alkoholos közegben kaliumhydroxyddal kaliumbromid azonnali leválása mellett sikerült kristályosan izolálni az α - β .4-dibenzyloxy-phenyl/ β -methyl-aethylenoxydot /LXXXIII/, melyet 16 %-os abs. methanolos ammoniával 105°-on reactióba vittem. A reactiotermékből olajosan izoláltam a szabad bázist, melyet sósavval kristályosan sója alakjában nyertem.

A kapott aminhydrochlorid analysisében és fizikai tulajdonságaiban teljesen egyezett a bromhydrin közvetlen amidálásából nyert bázis hydrochloridjával /LXXXIV/. Tehát ezen a reactionon is csak az isocorbasil típusu bázis képződött.

Ismeretes, hogy az α -aryl- β -dibrom-alkanok α -helyezett brom-atomja alkoholokkal főzve alkoxy-csoport belépésével reagál. Az irodalomból ismert számtalan példa /30, 31, 33, 34/ alapján az általam előállított dibromidra /LVI/ szintén felvetődött α -alkoxy- β -brom-származékok készítésének lehetősége. Az így kapott α -aryl- α -alkoxy- β -brom-propan-származékok amidálása pedig csak egyértelmű bázis képződéséhez vezet. Ilyen uton tehát teljes bizonyossággal megkaphatjuk a corbasil-típusu bázisokat.

Az /LVI/ dibromidot abs. methanolban darabos márvány jelenlétében főztem és így az α -/3.4-dibenzyloxy-phenyl/ β -brom-propanol-methylaethert /LXXXVI/ nyertem; hasonló módon benzylalkohollal az α -/3.4-dibenzyloxy-phenyl/ β -brom-propanol-benzylaethert kaptam /LXXXVII/. Ezek kristályosítható vegyületeknek bizonyultak. A /LXXXVII/ tribenzylaether előállítása különös jelentőséggel bír a benzylcsoportok könnyű katalytikus debenzylezéssel való lehasíthatósága miatt. A /LXXXVII/ tribenzylaether típusu vegyület azonban a kísérletek tanúsága szerint nyilván stericus okok miatt nem amidálható. A legkülönbözőbb kísérleti körülmények alkalmazása esetén sem sikerült amicaracterű vegyülethez eljutni, hanem mindig egy nem kristályosítható olajat kaptam.

A további kísérletek a /LXXXVI/ methylaether típusu vegyület amidálására irányulnának, ezek azonban már túllépik dissertáción feladatkörét.

Kísérleti rész.

Kísérleteim kiindulási anyagát az 1.3-dimethyl-6.7-dioxy-isochinolin /XXIII/ képezte, melyet a Bruckner és munkatársai /7, 15/ leirt módon magam készítettem el. A synthesis menete a következő volt: Safrolból /XLVI/ methanolos gyűrűhasítással /5, 7, 18/ elkészítettem a methoxy-isoeugenol és methoxy-isochavibetol elegyét /XLVII/, melyet a Bruckner és Fodor által megadott módon /7/ az /Id-VIIId/ reactionton továbbvezettem. Így előállítottam a 3.4-dibenzyloxy-propenylbenzolt /Id/, a 3.4-dibenzyloxy-propenylbenzol pseudo-nitrositját /2d/, az α -/3.4-dibenzyloxy-phenyl/- β -nitro-propanol-acetátot /IIId/, /intermediér terméként/ α -/3.4-dibenzyloxy-phenyl/- β -amino-propanolacetátot /IVd/, az α -/3.4-dibenzyloxy-phenyl/- β -acetylamino-propanolt. /VIId/ és 1.3-dimethyl-6.7-dibenzyloxy-isochinolint /VIIIId/, melyet végül átalakítottam /15/ az 1.3-dimethyl-6.7-dioxy-isochinolinná /XXIII/.

A /XXIII/ termékből általam nyert 1.3-dimethyl-6.7-methylenedioxy-isochinolinnak /XLVIII/ azonosítása miatt végigvezettem a Bruckner /1/ által felderített /Ib-VIIIf/ reactiont. Így safrolból kiindulva előállítottam az isosafrolt /Ib/, isosafrol pseudo-nitrositot /IIb/, α -/3.4-methylenedioxy-phenyl/- β -nitro-propanolacetátot /IIIb/, α -/3.4-methylenedioxy-phenyl/- β -amino-propanolacetátot /IVb/, α -/3.4-methylenedioxy-phenyl/- β -acetylamino-propanolt /VIIb/ és 1.3-dimethyl-6.7-methylenedioxy-isochinolint. /XLVIII/

A két előállítás sorozat reproducálásánál a reactionok a megadott kitermelésekkel közelítőleg egyező mértékben játszódtak le.

1.3-dimethyl-6.7-methylenedioxy-isochinolin /XLVIII/.

0.6 g 1.3-dimethyl-6.7-dioxy-isochinolint /XXIII/ feloldunk 60 ccm forró abs. alkoholban, hozzáadunk 0.18 g fémnátriumot tartalmazó 5 ccm abs. alkoholt és egyesítjük 1.26 g frissen készített methylenjoddal. Az oldatot 6 óráig főzzük. A kezdetben halványzöld oldat a főzés folyamán sötétedik, míg el nem éri a vörösbarna szint. Vízugár vácuumban bepároljuk, a barna kristályos maradékot 5 ccm vízzel felvesszük és aetherrel bőségesen átrázzuk. Az aetheres extractumokat egyesítve az oldószert lepároljuk; 0.28 g kristályos anyagot kapunk. /Ferrichloriddal vizes alkoholos oldata o-dioxy vegyületekre

jellemző színreactiot nem mutat./ További tisztítás végett kevés 5 %-os sósavban felvesszük és nátriumhydroxyddal kicsapjuk a szabad bázist. Leszűrjük, szárítjuk és ligroinból háromszor átkristályosítjuk. Hosszu fehér tűk, olvadáspontja 144° . Keverék-olvadáspont az isosafrolból készített 1.3-dimethyl-6.7-methylendioxy-isochinolinnal nem adott depressiot. /Keverékolvadáspont 143.5° /.

$C_{12}H_{11}O_2N/201.21/$	Számított: C 71.64 %, H 5.51 %
	Talált: C 72.07 %, H 5.70 %

3.4-dibenzyloxy-propenylbenzol./Id./

78 g methoxyisoeugenol és methoxyisochavibetol elegyét /LXVII/ Bruckner és Fodor /7/ szerint feloldjuk 400 ccm abs. alkoholban és erőteljes széndioxyd áramban a levegő nedvességének kizárása mellett főzzük. A forrásban levő oldathoz folytonos keverés közben 5 csepp cc. kénsav 100 ccm-es abs. alkoholos oldatát csepegtetjük, majd másfélórás főzés után 116 g frissen desztillált benzylchloridot és 130 g kiizzitott káliumcarbonátot adunk hozzá. A reactioelegyet még 15 óráig főzzük és forrón leszűrjük. Erős hűtéskor a szüredékből tűs kristályokban válik ki a benzylaether /Id/. 74.4 g /56 %/ a termék. Methanolból kristályosítva szintelen tűk, olvadáspont 64° . Az anyalugot vácuumban bepároljuk, így megszabadítjuk az alkoholtól és el nem reagált benzylchloridtól. A kapott narancsvörös enyhe benzylchlorid szagu olajat /60 g/ háromszoros térfogatú aetherben felvesszük, 10 %-os nátriumhydroxyddal többször átrázzuk, míg a mosófolyadék ferrichloriddal a phenolok jellemző reactioját nem adja. Lug hatására egy benne nem oldódó fekete polimer-gyanta válik le, amely nem kristályosítható. A lugos oldat megsavanyításakor minimális mennyiségű olajosan kristályos anyag válik ki, mely valószínűség szerint változatlan kiindulási anyag és részlegesen benzylezett termék keveréke. Az aetheres oldatot csontszenezzük, bepároljuk; vörös színű syrupot kapunk /46 g/. Ez szintén nem kristályosítható és vácuumban nem destillálható bomlás nélkül. Az anyalug párlási maradéka tehát 23 % főtömegében polimer gyantát és részben átalakult terméket tartalmaz, a lugban nem oldódó és lug hatására nem gyantásodó syrup mellett.

1-/3'.4'-dibenzoyloxy-phenyl/-1.2-dibrom-propan /LVI/.

a./ A kristályos 3.4-dibenzoyloxy-propenyl-benzol készítésénél nyert nem kristályosítható olajból:

46 g luggal átrázott olajat feloldunk 100 ccm abs. tetrachlormethanban, erős hűtés és kavarási közben 18 g brom 25 ccm abs. tetrachlormethan oldatát részletekben hozzáadagoljuk. A reactioelegy a bromot erős reactiohő fejlődése közben elnyeli. Ezután vácuumban az oldószert lepároljuk, a kristályosan olajos maradékot 10 térfogatszázalékos chloroformos könnyű benzinben /70-100°/ feloldjuk, csontszenezzük és szűrjük. Hűtésre kristályosan kiválik a dibromid. Első fractio 20 g, további bepárlásra leválik még 8 g, összesen 28 g nyerstermék. A lehűlést lassan eszközöljük és az oldatot beoltjuk kristályos dibromiddal, mert ellenkező esetben olajosan válik le. Analysisre chloroformos könnyűbenzinből, majd petrolaetherből kristályosítjuk. Hosszu, selymesfényű, szintelen tűk. Olvadáspont 116°. Analysisra a chloroform forráshőmérsékletén vácuumpisztolyban szárítjuk. Napfényen és szobahőmérsékleten könnyen bomlik.

$C_{23}H_{22}O_2Br_2$ /490.20/

Számított: C 56.32 %, H 4.52 %

Talált: C 56.76 %, H 4.89 %

b./ A kristályos 3.4-dibenzoyloxy-propenyl-benzolból:

33.4 g /Id/ kristályos dibenzoyloxy-propenylbenzolt

feloldunk 100 ccm. Abs. chloroformban, vagy tetrachlormethanban kavarási és jegelés mellett 16 g brom 20 ccm-es chloroformos /aequivalens/ oldatát hozzásepegtetjük. A halványsárga oldatot vácuumban bepároljuk, visszamarad a kristályos dibromid, s ezt chloroformos petrolaetherből /1 : 10/ kristályosítjuk. Hosszu selymesfényű tűk, olvadáspont 116°. Kitermelés 40 g. Az /Id/ anyagból nyert dibromid az a./ alatt nyert dibromiddal keverve nem mutat olvadáspontdepressziót, a két anyag tehát azonos.

3.4-dioxy-propylbenzol /LIV/.

20 g, -nátriumhydroxyddal-kezelt 3.4-dioxy-propenylbenzolt tartalmazó olajat feloldunk 200 ccm abs. alkoholban, az oldatot 0.3 g 22 %-os 20 ccm abs. alkoholban előhydrált palladiumos-csontszénhez adjuk és szobahőmérsékleten hydráljuk. A két benzylcsoport lehasítására és a kettős kötés telítéséhez 3 mol H_2 szükséges. 8 óra alatt felvett összesen 3620 n. ccm hydrogént /számított 3 mol H_2 ; 4070 n. ccm/.

Már az első órában felvett 1 mol hydrogént, mivel gyorsabb a telítődés reactioja, mint a debenzyleződés sebessége, a reactio további szakaszában lassabb a hydrogen felvétel sebessége is. Az oldat vizsugárvácuumban hydrogenáramban bepárolva a kiindulási anyagnál higabban folyó sárgásbarna olaj 8.2 g /theoretikus 7.27 g/ marad vissza. Brom oldatot nem szinteleníti el. A reductiv debenzyleződés nem futott le végig, ezzel magyarázható a súlytöbblet. Ólomacetát hideg oldatával ólomsója leválasztható; drapposfehér porszerű kristályok. A termék további azonosítása diacetátjának /1. lent/ analysisc alapján történt.

3.4-diacetoxy-propylbenzol /LV/.

a./ A fenti nem kristályosítható olaj katalytikus hydrogenezése útján nyert nyers 3.4-dioxy-propylbenzoliből.

5 g nyers 3.4-dioxy-propylbenzolt feloldunk 10 ccm abs. xylolban és 1 csepp cc. kénsav 6 ccm ecetsavanhidrides oldatát adjuk hozzá. Két óráig főzzük, majd lehűlés után hig nátriumcarbonat oldattal és vízzel átrázzuk. A xylolnak vácuumban való lepárlása után könnyen folyó olaj marad vissza, /7.8 g/ melyet vácuumban háromszor fractio-nálunk. Főpárlatok párlási adatai: I. 8 Hg-mm: 160-173° /6.1 g/. II. és III. 5 Hg-mm: 153°, /4.7 g/ szintelen higanfolyó olaj.

$C_{13}H_{16}O_4$ /236.12/

Számított: C 66.08 %, H 6.84 %

Talált: C 66.90 %, H 6.87 %

b./ Kristályos 3.4-diacetoxy-propenylbenzol katalytikus hydrogenezésével:

6 g diacetoxy-propenylbenzolt, melyet saflorlból hasítással Cianician és Silber módszerével, majd a Kovács J. /5/ által megadott acetylezéssel nyerünk, feloldunk 200 ccm aethanolban s 0.3 g alkoholban előhydrált 22 %os palladiumos-csontszén jelenlétében hydrogenezzük. Két perc alatt felvett 575 n. ccm hydrogént /theoretikus H_2 580 n. ccm/, további 10 perc alatt felvett még 10 ccm-t s ezután teljesen megszűnt a hydrogenfelvétel. A katalyzátorról leszűrt oldat bepárlása után halványsárga hig olaj marad vissza. A termelés quantitativ. A termék főtömege 4.7 Hg-mm nyomásnál 151°-nál szintelen hig olajként párol át. Tiszta anyag mennyisége 5.4 g. Az a./ uton nyert termékkel azonos forráspontot mutat.

$C_{13}H_{16}O_4/236.12/$ Számított: C 66.08 %, H 6.84 %
Talált: C 65.36 %, H 6.89 %

1-/3.4-diacetoxy-phenyl/-1.2-dibrom-propan/LIV a/.

2 g tiszta 3.4-diacetoxy-propenylbenzolt /LIII'/ feloldunk 6 ccm abs. chloroformban, majd az oldathoz jéghűtés és keverés közben 1.35 g brom 10 ccm chloroformos /aequivalens/ oldatát csepegtetjük. A halványzárna oldatot vácuumban szárazra pároljuk. Szintelen viszkózus olaj marad vissza, mely néhány csepp petrolaetherrel digerálva kristályosan átkristallizál. Jól kristályosítható petrolaetherből széndisulfidból tetra-chlormethanból. Petrolaetherből kétszer átkristályosítva szintelen prizma. Olvadáspont 103° . Magas hőmérsékleten és napfényen bomlik. Termelés 2.4 g /72 %/.

$C_{13}H_{14}O_4Br_2/393.98/$ Számított: C 39.64 %, H 3.58 %
Talált: C 39.99 %, H 3.82 %

1-/3.4-dibenzyloxy-phenyl/-2-brom-propanol/LXXVI/.

10 g 1-/3.4'-dibenzyloxy-phenyl/-1.2-dibrom-propant feloldunk 72 ccm acetont és 18 ccm viz elegyében s az oldatot 1.1 g porított márvány hozzáadása után /számított calciumcarbonat 1 g/ vízfürdőn 4 órahosszáig melegítjük. A homogén halványzöld oldathoz 10 ccm vizet adunk, mire a képződött bromhydrin az edény alján külön fázisban összegyűlik. Az így nyert keveréket vízfürdőn még egy órahosszáig melegítjük. Ezután visszagáz vácuumban az acetont ledestilláljuk, vigyázva, hogy a hőmérséklet $50^{\circ}C$ fölé ne emelkedjék. Visszamarad a vízben nehezen oldódó olajos bromhydrin. A reactióban el nem használódott márványfelesleget kiszűrjük. Ennek mennyisége 0.1 g lévén, megállapítható, hogy éppen theoretikus mennyiségű /1 g/ calciumcarbonat használódott el, tehát a reactio gyakorlatilag quantitative végbement. Hasonlóképpen ellenőriztem a reactio lefolyását a képződött calcium-bromid titrimetrikus meghatározásával, mely az előbbi megállapításokat alátámasztotta. Az olajos bromhydrint ötszörös térfogatú aetherben felvettem és bőséges vízzel többször átmostam /cca. 200 ccm/. Az aetheres oldatot nátriumsulfattal szarítva lepároltam; visszamarad az enyhén sárgás színű bromhydrin, mely igen sűrűn folyó olajat képez. Termelés 7.8 g /90 %/. Az így kapott nyers terméket 50° -on vácuumban való szárí-

tás után megemeltem.

$C_{23}H_{23}O_3Br/427.22/$ Számított: C 64.64 %, H 5.42 %

Talált: C 65.28 %, H 5.77 %

Tekintettel arra, hogy nem kristályosítható olajos nyers termékről volt szó, az analysis adatainak a számított adatokkal való jobb meg-
egyezését nem is várhatjuk.

1-amino-1-/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/-propanol-hydrobromid
/LXXXIX/.

6 g α -/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/- β -brom-propanolt
/LXXVI/ feloldunk 48 ccm 16 %-os ammonia tartalmu abs. methanolban és
bombacsőben 11 órahosszáig 150° -on hevítjük. Halványasárga oldatot viz-
sugar vácuumban lepároljuk s akkor zöldessárga olajosan kristályos na-
radékot kapunk. Üvegsűrűn aetherrel átdigeráljuk s így visszamarad
a fehér kristályos amin hydrobromidja. Termelés 3.5 g /56 %/. Beilstein
és Lassaigne-próba pozitív. Alkohol-aetherből kristályosítjuk. Olva-
dáspont 184.5° . A nyers termék olajos részét tartalmazó aetheres
oldat bepárlása után sűrűn folyó, pozitív Beilstein-reactiot mu-
tató olajat nyerünk, mely nem kristályosítható.

$C_{23}H_{26}O_3NBr/444.27/$ Számított: C 62.15 %, H 5.90 %

Talált: C 62.61 %, H 6.16 %

1-amino-1-/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/-propanol /LXXX/.
0.2 g 1-amino-1-/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/-propanol-

hydrobromidot 27 ccm viz és 3 ccm alkohol elegyében oldunk, s az
oldatot 0.5 n. natriumhydroxyddal enyhén meglugosítjuk. A szabad
amin olaj-emulzió alakjában leválik és tűnőül az edény alján. 24
óra állás után fehér sugaras kristályokban átdermed. A termék
70 %-os vizes alkoholból szintelen concentrikusan elhelyezkedő
tücsömök alakjában kristályosodik ki. Kénsavas exsiccatorban szárít-
juk. Olvadáspont 85° . Termelés 0.1 g.

$C_{23}H_{25}O_3N/363.34/$ Számított: C 76.00 %, H 6.93 %

Talált: C 76.06 %, H 7.19 %

1.-amino-1-/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/-propanol-hydrochlorid /LXXXIV/.

a./ A szabad aminből /LXXX/.

0,2 g 1.-amino-1-/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/-propanolt /LXXX/ feloldottam 5 ccm abs. alkoholban s 0,5 g 3,8 %-os sósav tartalmu abs. alkoholt adtam hozzá. 20 ccm aether hozzáadására kiválik tús kristályok alakjában az amin-hydrochlorid. Alkohol-aetherből átkristályosítva olvadáspont 184° .

$C_{23}H_{26}O_3NCl/399,90/$ Számított: C 69,08 %, H 6,56 %
Talált: C 68,86 %, H 6,84 %

b./ α -/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/- β -methyl-aethylenoxydből /LXXXIII; készítését l. később/.

0,9 g α -/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/- β -methyl-aethylen-oxidot /LXXXIII/ feloldunk 12 ccm 19 %-os ammonia tartalmu abs. methanolban s az így nyert oldatot bombacsőbe helyezve kemencében 10 órahosszáig 105° -on melegítjük. Halványzöld homogén oldatot kapunk. A methanol vacuumban való lepárlása után sárga sűrűfolyó olaj marad vissza, melyet aequivalens mennyiségű sósavval kezelünk; 30 ccm viz hozzáadásátán az olaj maradéktalanul oldatba megy. Az így nyert vizes oldatot először 25 ccm aetherrel többször átrázzuk, majd enyhén meglugosítjuk: Ekkor a szabad amino-bázis olajosan leválik. Hosszabb idejű állás után lassan kristályosan átdörmö. /0,4 g/. Könnyebb tisztítás miatt aequivalens sósav tartalmu abs. alkoholban feloldjuk; aether hozzáadására tús kristályok alakjában kiválik az amin-hydrochlorid. Alkohol-aetherből kristályosítva szintelen tük, olvadáspont $182-183^{\circ}$. Termelés 0,36 g. Keverékolvadáspont a bromhydrinen át készített amin-hydrochloriddal depressiot nem adott: Keverékolvadáspont $183-184^{\circ}$.

1.-amino-1-/3,4-dioxy-phenyl/-propanol-hydrobromid /LXXXV/.

0,5 g analysis tisztaságú 1.-amino-1-/3,4-dibenzoyloxy-phenyl/-propanol-hydrobromidot /LXXXIX/ feloldunk 8 ccm abs. methanolban, majd egyesítjük 0,1 g 4 ccm abs. methanolban előhydrált 22 %-os palladiumos-osentszén suspensiójával. Szobahőmérsékleten hidrogenezve 12 perc alatt felvett 56,5 n. ccm hydrogent /számított hydrogen 50,4 n. ccm/, s a hydrogen felvétel ezzel teljesen megszűnt. A toluolszagu reactioterméket 30° -on óvatonsan vacuum alkalmazásával lepároljuk. Miután a toluol nyomait is eltávolítottuk, szilárd, szintelen habot kapunk. Calciumchlorid és paraffin tartalmu vacuum

exsiccatorban teljesen megszárítva a kapott dioxy-vegyület 0.3 g /számított 0.297/. Erősen hygroscopos oxydálható vegyület.

Megfelelő koncentrációju oldatot készítve az állatkísérleteknél megfigyelt vérnyomásnövelő hatás relatív értékben megfelel a corbasil egyharmad érszűkítő hatásának.

1-acetylamino-1-/3,4'-dibenzylloxy-phenyl/-propanol-2-
/LXXXI/.

0.6 g 1-amino-1-/3,4'-dibenzylloxy-phenyl/-propanol² feloldunk 3 ccm abs. pyridinben és hozzáadunk 0.2 g ecetsavanhidridet /számított 0.168 g/ rázás és hűtés mellett. A reactioelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, azután 30 ccm vízzel elhígítjuk, amikor az acetylezett vegyület először olajosan válik ki, de csakhamar kristályos tömeggé dermed át. Szűrőre vesszük, 0.5 %-os hig kénsavval, majd destillált vízzel álmossuk. Az ilyen módon nyert kristályos termék jól oldódik methanolban, ethanolban, chloroformban, tetrachlormethanban, acetonban. 50 %-os vizes methanolból, vagy 50 %-os vizes acetonból átkristályosítva fehér tűs-pamacsokban jelenik meg. Olvadáspont 131°. Termelés 0.6 g /89 %/.

$C_{25}H_{27}O_4N/405.47/$

Számított: C 74.04 %, H 6.71 %

Talált: C 74.43 %, H 6.77 %

N→O-acetyl-vándorlásra vonatkozó kísérlet.

0.7 g N-acetyl-származékot /LXXXII/ összehoztam 1 ccm abs. methanollal, miután a termék részben oldatba ment aequivalens mennyiségű sósavat tartalmazó 4 %-os sósavas methanolt adtam a reactiokeverékhez, s ekkor az anyag teljes egészében feloldódott. Az így nyert oldatot evacuált vacuumexsiccatorban egy éjszakán keresztül állni hagytam, mialatt teljesen szárazra párolódott. 50 %-os vizes alkoholból átkristályosítottam. Olvadáspont 131°. Kiindulási anyaggal a keverékolvadáspont depressziót nem adott, tehát változás nem ment végbe. Hidegen nincs acylvándorlás!

1-amino-1-/3,4'-dibenzylloxy-phenyl/-propanol-acetat-
hydrochlorid /LXXXII/.

0.5 g 1-acetylamino-1-/3,4'-dibenzylloxy-phenyl/-propanol² /LXXXI/ feloldottam 5 ccm teljesen tiszta abs. toluolban.

Ezután 0.5 ccm frissen destillált phosphoroxychlorid hozzáadása után az oldatot glycerinfürdőben félóraig forraltam. A kezdetben halványzöld oldat sötétedni kezdett és átment a narancsvörös színbe. A reactioelegyet lehűtve az edény alján olajos kiválás észlelhető; erről a toluolt decantáljuk és vízzel többször átrázzuk /20 ccm/. Az vizes extractumokat a kivált olajjal egyesítjük. 24 órás állás után az olaj kristályosan átdermed. Beilstein-próba pozitív. A kristálytermék próbája vízben oldódik s vizes oldatból nátriumhydroxyddal kicsapható, tehát nyilván hydrochlorid jellege van. A kristályos nyers hydrochloridot szűrőre visszük, majd jéges vízzel átmoszuk; alkohol-aetherből tücsomókban kristályosodik /0.24 g/. Az analysis tisztasági anyag olvadáspontja 174° . Az analysis adatainak tanúsága szerint csupán acetyl-vándorlás ment végbe, nem pedig condensatio reactio /isochinolin-származék képződése/.

$C_{25}H_{24}O_2NCl$ /405.90/ Számított C 67.95 %, H 6.38 %
Talált: C 67.74 %, H 6.45 %

Di-1.1'-1-3.4-dibenzoyloxy-phenyl-2-brom-propanyl-aether /LXXVII/.

21 g bromhydrint hosszabb idei állás után 50 ccm abs. methanollal átdigerálunk; lassan kristályos tömeggé átdermed. Szűrőre visszük, kevés alkohollal átmoszuk, miáltal fehér kristályos anyagot kapunk /10 g/. Kristályosítható alkoholból, aethylacetátból, acetontól, vagy benzolból. Abs. methanolból, majd aethylacetátból átkristályosítjuk, szintelen tük. Olvadáspont $108-109^{\circ}$. Termelés 9 g.

$C_{46}H_{44}O_5Br_2$ /836.42/ Számított C 66.06 %, H 5.30 %
Talált: C 66.20 %, H 5.44 %

α -3.4-dibenzoyloxy-phenyl- β -methyl-aethylenoxyd /LXXXIII/.

3.2 g bromhydrint /LXXVI/ feloldottam 5 ccm abs. methanolban s az oldathoz 0.45 g kaliumhydroxyd 10 ccm abs. alkoholos oldatát adtam. Azonnal észlelhető a kaliumbromid kiválása.

A reactioelegyet még egy órahosszáig vízfürdőn melegítettem. Lehűtve a képződött aethylenoxy-származék olajosan kivált az edény alján. Vízfürdőn visszagárvácuumban óvatosan lepároltam a methanolt s így káliumbromiddal kevert olajos maradékot kaptam, melyből az olajos terméket 20 ccm abs. aetherrel kioldottam, míg a képződött káliumbromid kristályosan visszamaradt; utóbbi mennyisége 0.8 g. /számítot 0.89 g/. Rövid idejű állás után kénsv és paraffin tartalmu exsiccatorban az aetheres oldatból /ennek lassu bepárlódása folytán/ szintelen osszopos kristályok alakjában kiválik az aethylenoxyd. Petrolaetherből kétszer átkristályosítjuk, majd paraffin tartalmu vácuum-exsiccatorban szárítjuk. Termelés 1.8 g. Olvadáspont 56° .

$C_{22}H_{22}O_3/346.30/$	Számított: C 79.74 %, H 6.40 %
	Talált: C 80.37 %, H 6.50 %

α -/3.4-dibenzoyloxy-phenyl/- β -brom-propenyl-methyl-aether /LXXXVI/.

5 g 1-/3.4-dibenzoyloxy-phenyl/-1.2-dibrom-propant /LVI/ feloldunk 20 ccm abs. methanolban 1 g porított márvány jelenlétében. Már egyesítéskor széndioxyd fejlődés észlelhető. Három órahosszáig vízfürdőn főszük, majd forrón a fel nem használódott calcium-carbonat és a képződött calciumbromidot kiszűrjük. Lehűtve göbös kristályokban kiválik a képződött termék. Szűrőre visszük és bőséges vízzel átmoszuk, majd vácuum exsiccatorban szárítjuk. Aethanolból /1 : 6/ többször átkristályosítjuk, szintelen tűs kristályok. Olvadáspont $78-80^{\circ}$. Termelés 5 g.

α -/3.4-dibenzoyloxy-phenyl/- β -brom-propyl-benzyl-aether /LXXXVII/.

5 g dibromidot /LVI/ feloldunk 10 ccm frissen destillált benzylalkoholban. Az erősen savanyu kénhatásu oldathoz 0.65 g calciumcarbonatot adunk, amikor erős széndioxyd fejlődés közben nagyrésze feloldódik. Ezután a reactioelegyet vízfürdőn még egy órahosszáig melegítjük, majd 20 ccm abs. aethanollal elhigitjuk és a sárgásbarna oldatot csontszenezés után lassúrkjuk. A szintelen oldathoz annyi vizet adunk, hogy a tribenzyl-aether kicsapódjon, a benzyl-

alkohol pedig oldatban maradjon. Az olajosan kicsapódó termék csakhamar kristályosan átdermed. A kristályokat leszűrjük, alkohol-aceton elegyéből /1 : 3/ átkristályosítjuk. Hosszu szintelen tük. Termelés 2.5 g. Olvadáspont 51-52°.

$C_{30}H_{29}O_3Br/517.49/$ Számított: C 69.62 %, H 5.64 %
Talált: C 69.51 %, H 5.57 %

1-/3'.4'-dibenzoyloxy-phenyl/-2-methyl-3-methyl-5.6-dibenzoyloxy-hydrinden /LXXXVIII/.

2.4 g dibromidot /LVI/ 1.6 g natriumjodid 20 ccm abs acetonos oldatával elegyítünk. Azonnal erős jódkiválás mellett enyhe felmelegedéssel megindul a reactio. 36 órai állás után a reactioelegyet vízbe öntjük, a kivált jódot titrimetrikusan meghatározva megfelel az összes nátriumjodid alakjában bevitt jód mennyiségének, vagyis aequivalens volt a reactioba vitt dibromidban eredetileg kötött bróm mennyiségével. A titrálás folyamán feltisztult oldatból kivált fehér olaj csakhamar kristályosan átdermed. Az olajat aetherben felvesszük, az aetheres oldatot vízzel átmossuk, nátriumsulfaton szűrjük és 5 ccm térfogatra bepároljuk. A concentratum rövid idei állás után egész tömegében kristályosan átdermed. A leszűrt kristályokat /1.35 g/ aetherből erős hűtés közben átkristályosítjuk. Olvadáspont 61-62°. Analysishez a terméket alkohol-aether elegyéből /9 : 1/ többször átkristályosítjuk. Olvadáspont 71-72°

$C_{46}H_{44}O_4/660.81/$ Számított C 83.60 H 6.75 %
Talált: C 83.53 H 6.41 %

I r o d a l o m .

1. V. Bruckner, Liebigs Ann. Chem. 518, 226 /1935/.
2. V. Bruckner, és A. Krámlí, J. prakt. Chem. /2/ 143, 287 /1935/.
3. V. Bruckner és G. v. Fodor, Ber. deutsch. Chem. Ges. 71, 541 /1938/.
4. Vinkler Elemér, "Tanulmányok egy új isochinolinbasis-synthesis köréből". Doktori értekezés, Szeged, 1935.
5. Kovács József, Acta Chemica et Physica Tom. I. p. 109-144.
6. Tonelli Sándor, doktori értekezés, Szeged, 1941.
7. V. Bruckner és G. v. Fodor, Ber. deutsch. Chem. Ges. 76, 466/1943/;
76, 1216 /1943/.
8. G. Goldschmiedt, Monat. f. Chemie 4, 704 /1883/; 6, 372, 667, 945
/1885/; 7, 485 /1886/; 8, 510 /1887/; 9, 42, 327, 349 /1888/.
9. A. Pictet és A. Gams, Ber. deutsch. Chem. Ges. 42, 2943 /1909/.
10. R. D. Haworth és C. R. Marvin, Journ. Chem. Soc. London, 1932, I. 1485.
11. L. J. Fieser és E. B. Herschberg, Journ. Amer. Chem. Soc. 58, 2314
/1936/.
12. V. Bruckner, Ber. deutsch. Chem. Ges. 75, 2034 /1942/;
B. I. J. Hudson és R. Robinson, Chem. C. 1942 II, 1343
13. A. Müller és M. Hartai, Ber. deutsch. Chem. Ges. 75, 891 /1943/;
A. Müller és A. Horváth, Ber. deutsch. Chem. Ges. 76, 855 /1943/.
14. P. Pfeiffer és J. Breibach, j. prakt. Chem. /2/ 154, 157 /1940/.
15. V. Bruckner, J. Kovács és K. Kovács, Ber. deutsch. Chem. Ges.
77, 610, /1944/.
16. Nagy Janka, doktori értekezés, Szeged, 1944.
17. Gá v. Fodor, Ber. deutsch. Chem. Ges. 76, 1216 /1943/.
18. G. Ciamician és P. Silber, Ber. deutsch. Chem. Ges. 25, 1470 /1892/.
19. Kashichi Ono és Minoru Imoto, Bull. Chem. Soc. Japan 10, 323 /1935;
ref.: Chem. C. 1936, I, 4152.
20. C. Mannich, Apoth. Ztg. 24, 60; ref.: Chem. C. 1909, I, 923.
21. C. Mannich, Arch. der Pharm. 248, 127-71 /1910/; ref.: Chem. C. 1910,
I, 2115.
22. Barger és Iowett, Journ. Chem. Soc. London, 87, 967.
23. Pauly és Neukam, Ber. deutsch. Chem. Ges. 41, 4559 /1908/.
24. Böttcher, Chem. C. 1905, II, 685.
25. C. Mannich és Frida Swieth, Chem C. 1928, II, 1857.
26. Thomas Marvel Sharp és William Soloman, Journ. Chem. Soc. London 1931,
1468-78; ref.: Chem. C. 1931, II, 1561.

27. J. Read és W. G. Reid, Journ, Chem. Soc. London 1928, 1487.
28. E. Kolskorn, Ber. deutsch. Chem. Ges. 37, 2483 /1904/.
29. W. Krabbe, W. Eisenlohr és H. Günter Schöne, Ber. deutsch. Chem. Ges. 73, 656 /1940/.
30. P. Hoering, Ber. deutsche. Chem. Ges. 38, 3464 /1905/; 38, 3477 /1905/.
31. C. Hell és H. Bauer, Ber. deutsch. Chem. Ges. 37, 1528 /1904/.
32. G. v. Fodor és J. Kiss, sajtó alatt levő dolgozata.
33. I. v. Braun, E. Anton és K. Weinbach, Ber. deutsch. Chem. Ges. 63, 2947 /1930/.
34. E. Schmidt, W. Bartolome és A. Lübke, Ber. deutsch. Chem. Ges. 55, 2103 /1922/.



