

In Abbild. 3 ist die spezif. Wärme von raffiniertem (1) und bis zu einer Jodzahl von 12 gehärtetem (2) Walöl als Funktion der Temperatur zusammengestellt. Die Jodzahl des raffinierten Walöles betrug 120.

Aus unseren Messungen geht allgemein hervor, daß, wenn man die Jodzahl eines Öls durch Wasserstoffanlagerung herabsetzt, die spezif. Wärme zunimmt.

Am stärksten macht sich dies bei den Ölen bemerkbar, die stark ungesättigte Säuren enthalten, wie z. B. das Walöl, wo Säuren mit drei, vier und fünf Doppelbindungen vorhanden sind. Hier werden für die volle Sättigung 6, 8 und 10 Atome Wasserstoff benötigt, was eine bedeutende Steigerung der spezif. Wärme des hydrierten Öls auf Grund der additiven Atomwärme des Wasserstoffes bewirkt.

85. Viktor Bruckner und Gábor von Fodor: Synthese von spasmolytisch wirksamen 3-Methyl-isochinolin.

[Aus d. Organ. u. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Szeged, Ungarn.]

(Eingegangen am 25. Januar 1938.)

Seitdem die Konstitution des Papaverins (I) durch Abbau von W. Goldschmidt¹⁾, besonders aber auf synthetischem Wege von A. Pictet und A. Gams²⁾ klargelegt wurde, fehlte es nicht an Versuchen, eine wirtschaftliche Papaverinsynthese zu finden. Fast gleichzeitig mit diesen Bestrebungen hat man auch nach Verbindungen gesucht, die in ihrer pharmakologischen Wirkung dem Papaverin nahestehen oder dieses sogar übertreffen, deren Gewinnung aber bedeutend wirtschaftlicher wäre. Für die Möglichkeit, solche Körper zu finden, die anfänglich vorwiegend in der Reihe papaverinähnlicher Isochinolinbasen gesucht wurden, sprachen vor allem Analogiefälle in anderen Gruppen der synthetischen Arzneimittel. Ohne auf die Erörterung der bis jetzt bekannten Synthesen des Papaverins und ihm ähnlicher, spasmolytisch wirksamer Isochinoline näher einzugehen, möchten wir nur erwähnen, daß die praktisch wichtigsten Verfahren in zwei Gruppen zerfallen. Die eine Gruppe (A) umfaßt die Synthesen, die *N*-acylierte Produkte von α -Aryl- β -amino-alkanolen³⁾ oder deren Äther⁴⁾ durch intramolekulare Wasserentziehung unmittelbar in Isochinoline überführen. Zur anderen Gruppe (B) gehören die Synthesen, die *N*-acylierte Produkte von α -Aryl- β -amino-alkanen zuerst zu 3,4-Dihydro-isochinolinolen kondensieren, um diese dann durch Dehydrierung in Isochinolinbasen überzuführen⁵⁾. Die Wirtschaftlichkeit all dieser Verfahren hängt u. a. von der mehr oder weniger leichten Zugänglichkeit der Acylamine ab.

¹⁾ Monatsh. Chem. **9**, 349, 780 [1888].

²⁾ B. **42**, 2943 [1909].

³⁾ A. Pictet u. A. Gams, B. **42**, 2943 [1909]; Chinoin (Erf. Kereszty u. Wolf), C. **1932** II, 740; V. Bruckner u. A. Krámlí, Journ. prakt. Chem. (N. F.) **145**, 291 [1936].

⁴⁾ C. Mannich u. O. Walther, Arch. Pharmaz. **265**, 1 [1927]; C. Mannich u. M. Falber, Arch. Pharmaz. **267**, 601 [1929]; J. Keimatsu, C. **1934** I, 550.

⁵⁾ E. Späth, F. Berger u. W. Kuntara, B. **63**, 134 [1930]; E. Späth u. N. Polgár, Monatsh. Chem. **51**, 190 [1930]; Patent von E. Merck, C. **1931** II, 1196; Patent von E. Merck (Erf. O. Wolfes u. A. Dobrowsky), C. **1932** II, 568; K. H. Slotta u. G. Haberland, Angew. Chem. **46**, 766 [1933]; K. Kindler u. W. Peschke, Arch. Pharmaz. **272**, 236 [1934]; G. Hahn u. O. Schales, B. **67**, 1486 [1934]; E. Merck (Erf. O. Wolfes u. A. Dobrowsky), C. **1932** II, 2847.

Die Mehrzahl der praktisch brauchbaren Synthesen gehört zur Gruppe B, was wohl kaum ein Zufall ist. Die oft schwierige Zugänglichkeit der Aryl-alkanolamine, ihre nicht selten schlechte Behandelbarkeit, ferner die manchmal beobachteten geringen Ausbeuten beim Ringschluß haben die Forschungsrichtung sicherlich mitbeeinflusst. Trotzdem kann die Meinung von K. H. Slotta u. G. Haberland⁶⁾, daß die einzig brauchbare Synthese für die 1-Benzyl- und auch für 1-Phenyl-isochinoline von β -Aryl-äthylaminen ausgeht (also nach B), kaum verallgemeinert werden. Dies mag für in Stellung 3 unsubstituierte Isochinoline zutreffen; zur Darstellung von 3-Methyl-isochinolinolen, deren manche ausgezeichnete Spasmolytica sind, fanden wir aber einen in die Gruppe A einzureihenden Weg, der recht brauchbar ist.

Von den vielen papaverinähnlichen Stoffen haben sich u. a. auch 3-Methyl-isochinoline als Spasmolytica sehr gut bewährt (z. B. „Eupaverin“ von Merck), denn die Erfahrung lehrte, daß die 3-Methyl-Gruppe weder die Toxizität noch die spasmolytische Wirkung ungünstig beeinflußt. Vom praktischen Standpunkt aus ist diese Erkenntnis deshalb sehr wichtig, weil man bei der Synthese dieser 3-Methyl-isochinoline u. a. auch von Phenol-äthern mit Propenyl-Seitenkette (z. B. Methyl-isoeugenol, Isosafrol) ausgehen kann. Diese sind billiger als z. B. Alkoxybenzaldehyde, die zur Synthese von in 3-Stellung unsubstituierten Isochinolinolen dienen; dazu kommt noch, daß beim Ausgehen von Alkoxybenzaldehyden das teure Nitromethan benötigt wird.

Während die Synthese von 3-Methyl-isochinolinolen nach E. Merck⁷⁾ über 3.4-Dihydro-isochinoline führt (Gruppe B), gelang es uns unlängst, einen Weg zu zeigen⁸⁾, der von den aus propenylhaltigen Phenoläthern leicht zugänglichen α -Aryl- β -acetamino-propanolen (V) ausgeht. Er beruht auf der Beobachtung des einen von uns⁹⁾, daß die leicht zugänglichen ψ -Nitrosite propenylhaltiger Phenoläther¹⁰⁾ (II) durch acetylierende Zersetzung mittels Essigsäureanhydrids in Gegenwart von wenig konz. Schwefelsäure oder Phosphorsäure in α -Aryl- β -nitro-propanol-acetate (III) übergeführt werden können. Diese lassen sich durch elektrolytische Reduktion (IV) und nachfolgende Acetylwanderung in α -Aryl- β -acetamino-propanole (V) umwandeln. Da die Acetylwanderung durch Einwirkung von verdünnten Mineralsäuren in entgegengesetztem Sinne ($N \rightarrow O$) verläuft, so läßt sich Verb. V. viel leichter entacetylieren, als dies bei einem normalen Säureamid bzw. Acylamin der Fall wäre, denn das in mineralsaurer Lösung schon während Stehenlassens bei Raumtemperatur sich aus Verb. V bildende Acetat (IV) enthält die Acetylgruppe sehr locker gebunden und ist demnach besonders leicht verseifbar. Das so in saurer Lösung erhaltene α -Aryl- β -amino-propanol (VI) kann ohne vorherige Isolierung nach Alkalisieren seiner Lösung unter gleich-

⁶⁾ Angew. Chem. **46**, 766 [1933].

⁷⁾ C. **1931** II, 1196; E. Merck (Erf. O. Wolfes u. A. Dobrowsky), C. **1932** II, 568; E. Merck (Erf. O. Wolfes), C. **1932** II, 1696; E. Merck (Erf. O. Wolfes u. A. Dobrowsky), C. **1932** II, 2847.

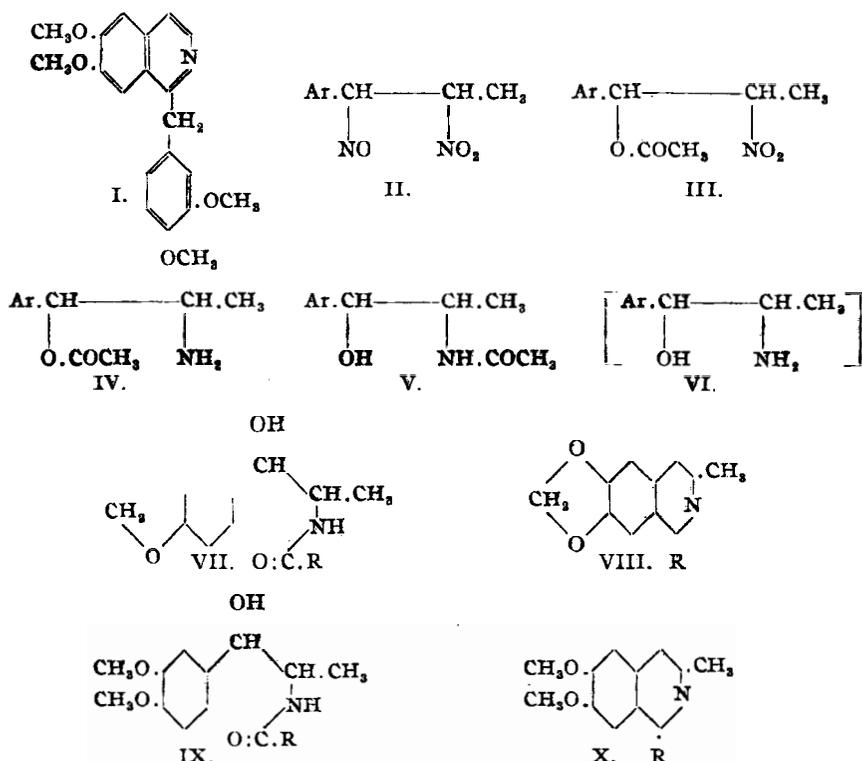
⁸⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, l. c.; vergl. auch E. Vinkler, Dissertat. in ungarischer Sprache, Szeged, 1935.

⁹⁾ V. Bruckner, A. **518**, 226 [1935]; s. a. V. Bruckner u. A. Krámlí, Journ. prakt. Chem. (N. F.) **143**, 288 [1935]; (N. F.) **148**, 5, 117 [1937].

¹⁰⁾ Einfachheit halber werden die ψ -Nitrosite in der monomolekularen Form wiedergegeben.

zeitigem Zusatz von in Benzol gelöstem Säurechlorid zu den verschiedensten α -Aryl- β -acylamino-propanolen (VII u. IX) umgesetzt werden. Die Ausbeuten sind dabei ganz zufriedenstellend, so auch beim letzten Schritt der Synthese, der aus der intramolekularen Wasserentziehung mittels Phosphoroxychlorids besteht und zur Bildung von 3-Methyl-isochinolinen führt (z. B. VII \rightarrow VIII)¹¹⁾.

Auf diesem Wege haben wir früher⁸⁾ Isochinolinbasen vom Typ VIII dargestellt, in denen R-Benzyl, 3,4-Dimethoxy-benzyl, 3,4-Methylendioxy-benzyl, Phenyl und 3,4-Methylendioxy-phenyl war. Nun haben wir zur Ergänzung dieser Reihe die Derivate R = 4-Methoxy-phenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl und 3,4,5-Trimethoxy-phenyl dargestellt. Die gemeinsame Ausgangssubstanz all dieser Derivate war das aus Isosafrol leicht zugängliche Propanolderivat VII (R = Methyl). Analogerweise stellten wir



nun aus dem Arylalkanolamin IX (R = Methyl), das aus Methyl-isoeugenol gewonnen wurde, Isochinolinbasen vom Typ X dar; R = Benzyl, 3,4-Methylendioxy-benzyl, 3,4-Dimethoxy-benzyl, 4-Methoxy-phenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 3,4,5-Triäthoxy-

¹¹⁾ Über den Ringschlußmechanismus s. V. Bruckner u. A. Krámlí, Journ. prakt. Chem. (N. F.) **145**, 293, [1936]; Magyar Chem. Folyóirat **48**, 26 [1937]; M. Gerendás u. E. Varga, Journ. prakt. Chem. (N. F.) **149**, 175 [1937]; E. Varga u. G. v. Fodor, Journ. prakt. Chem. (N. F.) **150**, 94 [1938]; W. Krabbe, B. **69**, 1569 [1936]; W. Krabbe, H. H. Böhlk u. K. H. Schmidt, B. **71**, 64 [1938].

phenyl, 3,4-Methylenedioxy-phenyl. Vorliegende Arbeit hatte nicht nur den Zweck, zu zeigen, daß der Weg unserer Synthese recht vielseitig brauchbar sei, sondern sollte auch durch Vermehrung des Materials die Frage der Beziehung zwischen Konstitution und spasmolytischer Wirkung der Lösung näherbringen.

Als neue Erfahrung ergab sich, daß die Acylierung der in Lösung befindlichen Verbindung VI am besten bei 40—50° erfolgt. Die so gewonnenen rohen Acylierungsprodukte können gleich mittels Phosphoroxychlorids in Toluol- oder Xylol-Lösung kondensiert werden.

Wir glauben, daß unsere Synthese gegenüber anderen Synthesen von 3-Methyl-isochinolininen aus folgenden Gründen Vorteile besitzt. 1) Der Ringschluß führt unmittelbar zum Isochinolinderivat, so daß die Palladium-Dehydrierung fortfällt, welche nach S. Sugawara und T. Tsuda¹²⁾ oft eine unerwünschte Richtung einschlägt. 2) Die freien Aryl-propanolamine (VI) oder ihre Salze brauchen überhaupt nicht isoliert zu werden, sondern können in Form ihrer stabilen *N*-Acetyl-Derivate (V) gewonnen und weiter verarbeitet werden. 3) Die propenylhaltigen Phenoläther sind ein verhältnismäßig billiges Ausgangsmaterial.

Sämtliche Verbindungen zeigten an der isolierten Darmschlinge eine spasmolytische Wirkung, die der des Papaverins meist nicht nur gleichkam, sondern diese sogar an Intensität bedeutend übertraf. Einige Verbindungen unterschieden sich auch in der Qualität der Wirkung und in der Toxizität vorteilhaft von den in Stellung 3 entmethylierten analogen Verbindungen, so auch vom Papaverin.

Uns interessierte vor allem die praktisch wichtige Frage, ob in Stellung 1 Homoarylreste (R in VIII u. X) durch Arylreste ohne ungünstigen Einfluß auf den pharmakologischen Wert ersetzt werden können, da die zur Einführung dieser Reste benötigten Derivate der Benzoesäure bedeutend billiger sind als diejenigen der Arylessigsäuren. Die Untersuchungen zeigten, daß bei den von uns dargestellten 3-Methyl-isochinolininen das Vorhandensein des Homoarylrestes (also eigentlich einer Methylenbrücke zwischen dem Hetero- und aromatischen Ring) für die pharmakologische Wirkung keinesfalls Bedingung ist. Das gleiche Ergebnis erhielten Slotta und Haberland bei solchen Isochinolininen, die in Stellung 3 keine Methylgruppe tragen.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen, die auch den Zusammenhang zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung näher erörtern werden, sollen demnächst an anderer Stelle besprochen werden.

Beschreibung der Versuche.

1) Darstellung der Acylamine.

Das Acetat des α -Aryl- β -amino-propanols (Aryl = 3,4-Methylenedioxy-phenyl bzw. 3,4-Dimethoxy-phenyl) das nach der bereits veröffentlichten⁹⁾ Methode aus Isosafrol bzw. Methyl-isoeugenol dargestellt worden war, wurde mit der 10-fachen Menge 10-proz. Schwefelsäure 1 Stde. im gelinde siedenden Wasserbade erwärmt. Die mit Tierkohle geklärte Lösung wurde mit verd. Natronlauge neutralisiert und danach mit einer Benzol-Lösung des Säurechlorids in berechneter Menge unter stetem Turbinieren bei etwa 40° versetzt, wobei das Gemisch durch erneute Laugezufuhr alkalisch gehalten

¹²⁾ C. 1936 I, 2559.

wurde. Alsdann wurde das Gemisch noch ungefähr $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt. Nach dem Abkühlen wurden die mit Benzol durchtränkten, klebrigen Krystalle der Acylamine abfiltriert, mit verd. Sodalösung durchgeknetet, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid getrocknet. Zur Analyse können die ausgezeichnet krystallisierenden Acylamine meist aus Methanol umgelöst werden; es können aber auch die Rohprodukte zum Ringschluß (vergl. unten) verwendet werden; man verreibt diese dann lufttrocken mit kaltem Äther, wodurch der größte Teil der Verunreinigungen herausgelöst wird, während die im Äther unlöslichen Acylamine ohne Verlust zurückbleiben.

α -3.4-Methylendioxyphenyl- β -anisoylamino-propanol
(VII, R = 4-Methoxy-phenyl).

Aus 1.5 g von VII (R = Methyl) und aus 1.5 g Anisoylchlorid wurden 1.2 g gewonnen. Aus wäßr. Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 179°.

4.205 mg Subst.: 10.075 mg CO₂, 2.220 mg H₂O.

C₁₅H₁₉O₅N. Ber. C 65.64, H 5.82. Gef. C 65.35, H 5.91.

α -3.4-Methylendioxyphenyl- β -veratroylamino-propanol
(VII, R = 3.4-Dimethoxy-phenyl).

Aus 4.5 g von VII (R = CH₃) und aus 3.6 g Veratroylchlorid wurden 5.4 g des acylierten Aminopropanols erhalten. Ausbeute fast theoretisch. Aus Methanol farblose Krystalschuppen vom Schmp. 158°.

4.095 mg Subst.: 9.565 mg CO₂, 2.140 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₆N. Ber. C 63.70, H 5.85. Gef. C 63.48, H 5.89.

α -3.4-Methylendioxyphenyl- β -3.4.5-trimethoxybenzamino-propanol
(VII, R = 3.4.5-Trimethoxy-phenyl).

Aus 1.5 g von VII (R = Methyl) und 1.5 g Trimethoxy-benzoylchlorid in fast theoretischer Ausbeute. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 119—120°.

4.166 mg Subst.: 9.344 mg CO₂, 2.217 mg H₂O.

C₂₀H₂₃O₇N. Ber. C 61.04, H 5.90. Gef. C 61.17, H 5.95.

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -phenacetamino-propanol (IX, R = Benzyl).

Aus 4 g von IX (R = Methyl) und 3.2 g frisch destilliertem Phenacetylchlorid in nicht sehr reichlicher Ausbeute. Das Rohprodukt ist klebrig. Aus Benzol umgelöst, farblose Prismen vom Schmp. 116°.

5.001 mg Subst.: 12.59 mg CO₂, 2.217 mg H₂O.

C₁₉H₂₃O₄N. Ber. C 69.03, H 7.06. Gef. C 68.80, H 7.21.

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -homoveratroylamino-propanol
(IX, R = 3.4-Dimethoxy-benzyl).

Aus 0.4 g von IX (R = Methyl) und 0.5 g Homoveratroylchlorid¹³⁾ entstandenes Rohprodukt erstarrt nach einigen Stunden im Eisschrank. Aus wäßr. Methanol einmal umgelöst, farblose Nadeln vom Schmp. 142°.

¹³⁾ Bereitung der Homoveratrumssäure: B. M. Sturgis u. P. L. Julian, Journ. Amer. chem. Soc. 57, 1126 [1935].

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -homopiperonoylamino-propanol
(IX, R = 3.4-Methylendioxy-benzyl).

Aus 0.5 g von IX (R = Methyl) und 0.5 g Homopiperonoylchlorid. Das kristalline Rohprodukt liefert aus Methanol farblose Blättchen vom Schmp. 156°.

2.607 mg Sbst.: 6.178 mg CO₂, 1.454 mg H₂O.

C₂₀H₂₃O₈N. Ber. C 64.31, H 6.21. Gef. C 64.63, H 6.24.

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -benzamino-propanol (IX, R = Phenyl).

Aus 2 g der Verbindung IX (R = Methyl) und 1.2 g Benzoylchlorid in guter Ausbeute. Aus CCl₄ + CHCl₃ feine farblose Nadeln vom Schmp. 136°.

4.360 mg Sbst.: 10.985 mg CO₂, 2.655 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₄N. Ber. C 68.74, H 6.71. Gef. C 68.40, H 6.84.

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -anisoylamino-propanol
(IX, R = 4-Methoxy-phenyl).

Aus 5 g IX (R = Methyl) und 5 g Anisoylchlorid wurden 5.2 g ziemlich reines Produkt gewonnen. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 137°.

4.607 mg Sbst.: 11.118 mg CO₂, 2.855 mg H₂O.

C₁₉H₂₃O₅N. Ber. C 66.08, H 6.74. Gef. C 65.82, H 6.96.

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -veratroylamino-propanol
(IX, R = 3.4-Dimethoxy-phenyl).

10.2 g von IX (R = Methyl) wurden mit 8 g Veratroylchlorid umgesetzt. Das kristalline Rohprodukt (10 g) war wohl uneinheitlich, konnte jedoch trotzdem zum Ringschluß unmittelbar verwendet werden. Zur Analyse wurde es aus Methanol wiederholt umgelöst, wobei stets die zuerst ausscheidende Fraktion weitergeführt wurde. Aus Methanol farblose Nadeln bzw. Schuppen vom Schmp. 156°.

5.020 mg Sbst.: 11.653 mg CO₂, 3.050 mg H₂O.

C₂₀H₂₅O₈N. Ber. C 63.97, H 6.71. Gef. C 63.55, H 6.80.

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -piperonoylamino-propanol
(IX, R = 3.4-Methylendioxy-phenyl).

Aus 5.2 g von IX (R = Methyl) und 5 g Piperonylsäurechlorid wurden 8.6 g der einmal aus Methanol umgelösten Rohsubstanz gewonnen. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 148°.

5.795 mg Sbst.: 13.508 mg CO₂, 3.140 mg H₂O.

C₁₈H₂₁O₈N. Ber. C 63.48, H 5.89. Gef. C 63.55, H 6.06.

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -3.4.5-trimethoxybenzamino-propanol
(IX, R = 3.4.5-Trimethoxy-phenyl).

Aus 2.1 g von IX (R = Methyl) und 2 g Trimethoxy-benzoylchlorid. Das Rohprodukt erstarrt nur nach längerem Schütteln bzw. Stehenlassen im Eisschrank. Aus Methanol farblose Mikronadeln vom Schmp. 159°.

4.160 mg Sbst.: 9.422 mg CO₂, 2.567 mg H₂O.

C₂₁H₂₇O₇N. Ber. C 62.18, H 6.18. Gef. C 61.96, H 6.22.

α -3.4-Dimethoxyphenyl- β -3.4.5-triäthoxybenzamino-propanol
(IX, R = 3.4.5-Triäthoxy-phenyl).

Aus 1.8 g von IX (R = Methyl) und 1.7 g 3.4.5-Triäthoxy-benzoylchlorid wurden 1.5 g aus Methanol einmal umgelöstes Produkt gewonnen. Farblose Nadeln vom Schmp. 75^o, die 1 Mol. Krystallmethanol enthalten, das im Vak. bei 50^o verjagt werden kann.

4.803 mg Sbst.: 11.359 mg CO₂, 3.326 mg H₂O.

C₂₄H₃₃O₇N. Ber. C 64.38, H 7.44. Gef. C 64.49, H 7.74.

II) Darstellung von Isochinolinbasen.

Sämtliche Isochinolinbasen wurden durch intramolekulare Kondensation aus den entsprechenden Acylaminen gewonnen. Als Lösungsmittel diente meist Toluol, seltener Xylol. Letzteres wurde vor Gebrauch folgendermaßen gereinigt: Man versetzte das Handelspräparat mit der Zehntelmenge Phosphoroxchlorid und Phosphorpentachlorid, ließ einen Tag lang stehen und kochte das Gemisch hierauf 8 Stdn. im Glycerinbade. Das vom Harz abgeessene Xylol wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gründlich gewaschen, getrocknet und schließlich destilliert. Als Kondensationsmittel diente ausschließlich Phosphoroxchlorid. Man erhitzt bei Anwendung von Toluol höchstens 1—1½ Stdn., bei Anwendung von Xylol höchstens 20 Min.; es wurde nie mit direkter Flamme, sondern nur im Glycerinbad erwärmt. Man löste das Acylamin in der 10—20-fachen Menge Lösungsmittel und versetzte es mit der gleichen Menge Phosphoroxchlorid. Die Isolierungsmethode richtete sich nach der Wasserlöslichkeit des Isochinolin-chlorhydrates; im allgemeinen schüttelte man die abgekühlte Toluol- bzw. Xylol-Lösung wiederholt mit Wasser. Infolge Zersetzung des Phosphoroxchlorids erwärmte sich das Gemisch beim ersten Durchschütteln erheblich, wobei das anfangs klebrig ausgeschiedene Reaktionsprodukt durch die entstandene heiße verd. Salzsäure allmählich in Lösung ging. Um das Reaktionsprodukt vollständig herauszulösen, schüttelte man nach Abtrennung der ersten wäbrig-salzsäuren Schicht den Xylol-Anteil wiederholt mit heißer verd. Salzsäure. War das Chlorhydrat schwer löslich, so schied es sich beim Abkühlen der salzsauren Auszüge krystallin aus. Es konnte in der Regel aus nicht zu verdünnter Salzsäure krystallisiert werden; aus den Mutterlaugen wurde die in Wasser praktisch unlösliche Isochinolinbase durch Alkalischemachen ausgefällt. Man verfuhr dabei so, daß man zu der mit Eis versetzten Lösung eine eiskalte konzentrierte Lauge tropfenweise unter ständigem Rühren bis zur stark alkalischen Reaktion hinzufügte. Die Basen konnten durch wiederholtes Umfällen (Säure-Lauge) schließlich durch Umlösen aus Methanol gereinigt werden. War das Chlorhydrat der Isochinolinbase leichter löslich, so wurde der ganze wäbrige Auszug auf die freie Base — wie oben — verarbeitet.

1-[4-Methoxy-phenyl]-3-methyl-6.7-methylenedioxy-isochinolin
(VIII, R = 4-Methoxy-phenyl).

Ringschluß von 0.4 g Acylamin, VII (R = *p*-Methoxy-phenyl) in Xylol bei 120^o; 1 Stde.; das Chlorhydrat schied sich aus dem wäbrigen Auszug krystallin aus und konnte aus Wasser umgelöst werden. Die bei Raumtemperatur getrocknete Substanz enthält 1 Mol. Krystallwasser. Schmp. 180^o.

4.336 mg Sbst.: 9.948 mg CO₂, 1.865 mg H₂O.

C₁₈H₁₈O₄NCl. Ber. C 62.14, H 4.64. Gef. C 62.57, H 4.81.

1-[3.4-Dimethoxy-phenyl]-3-methyl-6.7-methylenedioxy-isochinolin
(VIII, R = 3.4-Dimethoxy-phenyl).

Ringschluß von 1 g Acylamin VII (R = 3.4-Dimethoxy-phenyl) in Toluol bei 110°; 1 Stde.; die freie Base wurde aus wäßr. Methanol umgelöst. Schmp. 160—161°.

4.455 mg Sbst.: 14.065 mg CO₂, 2.625 mg H₂O.

C₁₉H₁₇O₄N. Ber. C 70.56, H 5.30. Gef. C 70.30, H 5.38.

1-[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-3-methyl-6.7-methylenedioxy-isochinolin (VIII, R = 3.4.5-Trimethoxy-phenyl).

Ringschluß aus 0.5 g Acylamin VII (R = Trimethoxy-phenyl) in Xylol bei 115°; 15 Min.; aus dem wäßrigen Auszug fiel das Chlorhydrat kristallin aus. Die freie Base kristallisiert aus wäßr. Methanol. Schmp. 152—153°.

3.741 mg Sbst.: 9.356 mg CO₂, 1.823 mg H₂O.

C₂₀H₁₉O₅N. Ber. C 67.96, H 5.42. Gef. C 68.21, H 5.45.

1-Phenyl-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin (X, R = Phenyl).

Ringschluß aus 0.7 g Acylamin IX (R = Phenyl) in Toluol bei 110°; 15 Min.; die freie Base wurde aus wäßr. Alkohol umgelöst. Farblose Nadeln vom Schmp. 128°.

3.542 mg Sbst.: 10.07 mg CO₂, 1.967 mg H₂O.

C₁₈H₁₇O₂N. Ber. C 77.38, H 6.13. Gef. C 77.54, H 6.21.

Das aus Salzsäure umgelöste Chlorhydrat lieferte fast farblose Nadeln und schmolz bei 245° (Zers.).

1-[4-Methoxy-phenyl]-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin
(X, R = 4-Methoxy-phenyl).

Ringschluß aus 1 g Acylamin IX (R = 4-Methoxy-phenyl) in Xylol bei 120°; 10 Min.; die freie Base wurde aus verd. Salzsäure umgelöst, wobei das Chlorhydrat in schwach gelblichen Schuppen auskristallisierte. Schmp. 185° (Zers.).

4.875 mg Sbst.: 11.754 mg CO₂, 2.325 mg H₂O.

C₁₉H₂₀O₃NCl. Ber. C 65.96, H 5.83. Gef. C 65.74, H 5.97.

1-[3.4-Dimethoxy-phenyl]-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin
(X, R = 3.4-Dimethoxy-phenyl).

Ringschluß aus 1 g Acylamin IX (R = 3.4-Dimethoxy-phenyl) in Toluol bei 110°; 1 Stde.; das Chlorhydrat fiel kristallin aus dem wäßrigen Auszug aus und konnte aus verd. Salzsäure umgelöst werden. Schmp. 193°. Die freie Base lieferte aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 143°.

4.868 mg Sbst.: 12.649 mg CO₂, 2.786 mg H₂O.

C₂₀H₂₁O₄N. Ber. C 70.48, H 6.58. Gef. C 70.78, H 6.40.

1-[3.4-Methylenedioxy-phenyl]-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin (X, R = 3.4-Methylenedioxy-phenyl).

Ringschluß aus 1 g Acylamin IX (R = 3.4-Methylenedioxy-phenyl) in Xylol bei 120°; 5 Min.; das aus dem salzsauren Auszug ausgeschiedene Chlorhydrat lieferte aus Alkohol-Äther glänzende grünstichige Nadeln vom Schmp. 190—191° (Zers.).

Die freie Base kam aus Methanol in farblosen Prismen, Schmp. 186°.

5.568 mg Sbst.: 14.467 mg CO₂, 2.720 mg H₂O.

C₁₉H₁₇O₄N. Ber. C 70.55, H 5.30. Gef. C 70.86, H 5.47.

1-[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin (X, R = 3.4.5-Trimethoxy-phenyl).

Ringschluß aus 0.3 g Acylamin IX (R = Trimethoxy-phenyl) in Toluol bei 110°; 1 Stde.; das krystallin ausgeschiedene Chlorhydrat wurde aus verd. Salzsäure umgelöst, Schmp. 122°.

4.101 mg Sbst.: 9.293 mg CO₂, 2.226 mg H₂O.

C₂₁H₂₄O₆NCl. Ber. C 62.12, H 5.96. Gef. C 61.80, H 6.06.

Die freie Base lieferte aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 186°.

1-[3.4.5-Triäthoxy-phenyl]-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin (X, R = 3.4.5-Triäthoxy-phenyl).

Ringschluß aus 0.5 g Acylamin IX (R = Triäthoxy-phenyl) in Xylol bei 115°; 10 Min.; das Chlorhydrat liefert aus verd. Salzsäure grünstichige Nadeln vom Schmp. 201°.

2.980 mg Sbst.: 6.816 mg CO₂, 1.661 mg H₂O.

C₂₄H₃₀O₆NCl. Ber. C 64.33, H 6.75. Gef. C 64.50, H 6.45.

Die freie Base wurde aus Methanol umgelöst. Farblose Krystalle vom Schmp. 122°.

1-Benzyl-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin (X, R = Benzyl).

Ringschluß aus 0.3 g Acylamin IX (R = Benzyl) in Toluol bei 110°; 1 Stde.; die freie Base krystallisiert aus wäßr. Methanol in Nadeln vom Schmp. 106°.

4.545 mg Sbst.: 12.979 mg CO₂, 2.775 mg H₂O.

C₁₉H₁₉O₄N. Ber. C 77.78, H 6.63. Gef. C 77.88, H 6.83.

Das Chlorhydrat kann aus verd. Salzsäure umgelöst werden. Farblose Krystalle vom Schmp. 204°. Es enthält 1 Mol. Krystallwasser.

4.920 mg Sbst.: 11.772 mg CO₂, 2.910 mg H₂O.

C₁₉H₂₂O₄NCl. Ber. C 65.58, H 6.37. Gef. C 65.57, H 6.68.

1-[3.4-Dimethoxy-benzyl]-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin (X, R = 3.4-Dimethoxy-benzyl).

Ringschluß aus 0.08 g Acylamin IX (R = 3.4-Dimethoxy-benzyl) in Xylol bei 120°; ¼ Stde.; die freie Base liefert nach Umlösen aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 136°. Nach Merck auf anderem Wege gewonnenes Produkt schmilzt bei 136°.

1-[3.4-Methylendioxy-benzyl]-3-methyl-6.7-dimethoxy-isochinolin (X, R = 3.4-Methylendioxy-benzyl).

Ringschluß aus 0.1 g Acylamin IX (R = 3.4-Methylendioxy-benzyl) in Toluol bei 110°; 25 Min.; die freie Base krystallisiert aus Methanol oder Benzol. Schmp. 129°. Nach Merck auf anderem Wege dargestelltes Produkt schmilzt bei 129°.

4.832 mg Sbst.: 12.590 mg CO₂, 2.396 mg H₂O.

C₂₀H₁₉O₄N. Ber. C 71.18, H 5.68. Gef. C 70.88, H 5.80.

Frl. Dr. M. Kovács Oskolás danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.