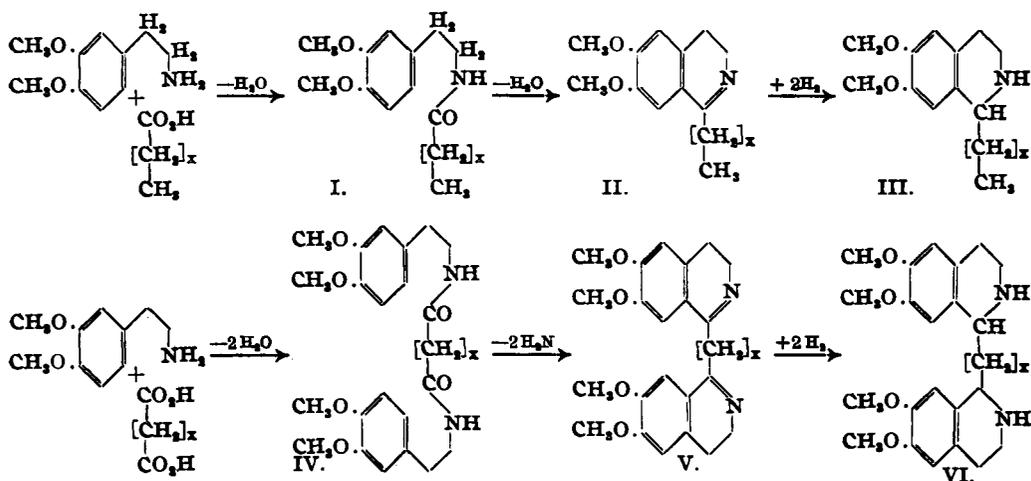


### 357. Georg Hahn und Hans Friedel Gudjons: Synthese von 1-Alkyl-isochinolinen und 1.1'-Polymethylen-di-isochinolinen.

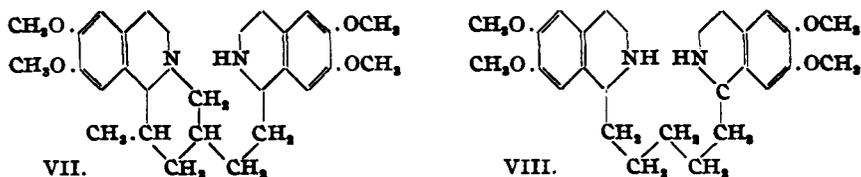
[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 6. September 1938.)

Die in der voranstehenden Abhandlung beschriebene Synthese von Alkyl-4-carbolinen und Polymethylen-di-4-carbolinen ist im folgenden auf 1-Alkyl-isochinoline und 1.1'-Polymethylen-di-isochinoline übertragen worden. Unter Benutzung des nach G. Hahn und F. Rumpf<sup>1)</sup> dargestellten Homoveratrylamins sind einerseits Fettsäuren der allgemeinen Formel  $\text{CO}_2\text{H} \cdot [\text{CH}_2]_x \cdot \text{CH}_3$ , andererseits Dicarbonsäuren  $\text{CO}_2\text{H} \cdot [\text{CH}_2]_x \cdot \text{CO}_2\text{H}$  zur Anwendung gekommen, wobei im Sinne der Formeln I—VI über die Monamide I bzw. die



Diamide IV hinweg die Alkyl-isochinoline II bzw. die Polymethylen-di-isochinoline V entstanden. In der Natur hat man bis jetzt weder Di-4-carboline noch Polymethylen-di-isochinoline aufgefunden. Soweit unsere heutigen Kenntnisse einen Einblick gestatten, wäre es aber nicht ausgeschlossen, daß das Emetin aus Ipecacuanha ein Di-isochinolin-System ähnlicher Bauart ist. W. H. Brindley und F. L. Pyman<sup>2)</sup> haben beispielsweise die noch umstrittene Formel VII für das Emetin aufgestellt, die dem von uns synthetisch



aufgebauten Körper VIII in wesentlichen Teilen ähnelt. Es erschien nicht ausgeschlossen, daß ein in Einzelheiten vom Aufbau des Emetins abweichendes Molekül, noch die Wirkung dieses, auch heute noch wichtigsten Mittels

<sup>1)</sup> s. voranstehende Arbeit mit F. Rumpf.

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London 1927, 1067.

gegen die Amöbendysenterie besaß. Über diese u. U. bestehende Beziehung hinaus können die Systeme II und V bzw. III und VI allgemeines pharmakologisches Interesse beanspruchen.

Es war nun zunächst zu untersuchen, mit welchen Ausbeuten die in der 4-Carbolin-Reihe durchgeführte Kondensation sich auf die Isochinoline übertragen ließ, und welche chemischen Eigenschaften diese Stoffe besitzen. Dabei zeigte sich, daß in dieser Reihe die neutralen Salze aus Dicarbonsäuren und Homoveratrylamin eine so geringe Krystallisationstendenz besitzen, daß ihre Darstellung nicht gelingt. Dies stört indessen den weiteren Verlauf nicht, da man durch direktes Verschmelzen der Komponenten sowohl die Monoamide als auch die Diamide erhalten kann. Beim Abkühlen erstarren diese Schmelzen bereits zu sehr reinem Amid, das durchschnittlich in Ausbeuten von 90—100% erhalten wird.

Der Ringschluß zum Isochinolin konnte auch hier mit im Überschuß als Lösungsmittel verwendetem Phosphoroxychlorid durchgeführt werden. Von  $x = 4$  an aufwärts boten sich nicht nur keine Schwierigkeiten, sondern entsprechend der geringeren Empfindlichkeit des Homoveratrylamins gegen Salzsäure traten Verharzungen nur in verschwindendem Umfang auf. Probe-weise wurden einzelne Ansätze bis zu 18 Stdn. mit Phosphoroxychlorid im Sieden erhalten, ohne daß eine Abnahme der Ausbeute zu beobachten gewesen wäre. Im allgemeinen genügt eine Erhitzungsdauer von 20—40 Min., in welcher Zeit die Salzsäure-Entwicklung meistens ihr Ende gefunden hat. Auch die Ausbeuten dieser Stufe liegen zwischen 90 und 100%. Die Dihydroisochinolin-chlorhydrate beider Reihen zeigen im Tageslicht, besonders aber im ultravioletten Licht eine leuchtend kornblumenblaue Fluoreszenz der verdünnten methylalkohol. Lösung. Auch die letzte Stufe, nämlich die Hydrierung zum Tetrahydroprodukt, verläuft hier besser als bei den entsprechenden 4-Carbolin-Systemen. Die katalytische Hydrierung geht zwar nur sehr langsam, verläuft aber schließlich quantitativ, während die Reduktion mit Natrium und Alkohol mehrmals wiederholt werden muß, um die Reaktion zu vervollständigen.

Abweichend verhalten sich auch hier wieder die ersten Glieder, was am deutlichsten beim Bernsteinsäure-diamid in Erscheinung tritt. Bei der Umsetzung mit Phosphoroxychlorid genügen schon kleine Mengen Sauerstoff, um Oxydation zu nicht mehr identifizierbaren Produkten hervorzurufen. Es scheint, daß die Methylengruppen, die den Isochinolinrest tragen, um so sauerstoffempfindlicher werden, je näher sie beieinander stehen. Ein analoges Verhalten zeigen die in der voranstehenden Mitteilung beschriebenen Bernsteinsäure-di-tryptamide, ferner die Methylengruppe des Papaverins, die bei der Synthese unter Verwendung von  $\text{POCl}_3$  zur Ketongruppe des Papaveraldins oxydiert wird, wenn der Luftsauerstoff nicht peinlich ferngehalten wird, wie J. S. Buck<sup>3)</sup> gefunden hat.

Interessant ist die Zusammenstellung der Schmelzpunkte der Diamide sowohl als auch der der tetrahydrierten Chlorhydrate. Wie aus Abbild. 1 hervorgeht, zeigen die Diamide nämlich ein Oszillieren der Schmelzpunkte, ähnlich dem der Dicarbonsäureschmelzpunkte. Auch hier haben die Glieder mit der geraden Anzahl  $\text{CH}_2$ -Gruppen den höheren, die mit ungerader An-

<sup>3)</sup> C. 1930 I, 3056.

zahl den tieferen Schmelzpunkt. Wie aus der Kurve hervorgeht, nimmt die Schwankung mit der Länge der Kette ab. Die Schwankung bei den Bis-tetrahydro-isochinolin-chlorhydraten ist dagegen, wie Abbild. 2 zeigt, eine völlig regelmäßige und scheint auch mit dem Längerwerden der Kette nicht abzunehmen.

Bei den Dihydro-chlorhydraten ist dagegen ein Oszillieren oder eine sonstige Regelmäßigkeit nicht festzustellen.

Die Schmelzpunkte der paaren und unpaaren Glieder der Amide sowohl, als auch der Bis-tetrahydro-isochinolin-chlorhydrate bilden je eine in sich geschlossene Reihe. Interessanterweise fallen bei den Amidien die Schmelzpunkte der paaren Glieder  $x=2, 4, 6, 8$  fast linear ab, während umgekehrt die der unpaaren mit  $x=3, 5, 7$  ebenso linear ansteigen. Die Geraden, auf denen beide Reihen von Schmelzpunkten liegen, treffen sich bei  $x=8$ . Es wird von Interesse sein, festzustellen, ob die Schmelzpunkte von  $x=8$  an aufwärts mit nur geringen Schwankungen auf einer Geraden parallel zur Abszisse liegen, oder ob hier ein ausgeprägtes Minimum der Oszillation vorliegt. Dieses hier besonders charakteristisch ausgeprägte Oszillieren der

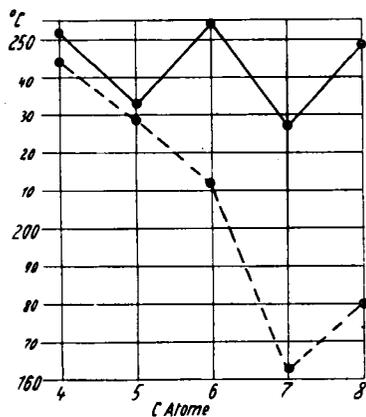


Abbildung 2.

- Schmelzpunkte der 1.1'-Polymethylen-bis-[tetrahydroisochinolin-chlorhydrate].
- 1.1'-Polymethylen-bis-[dihydroisochinolin-chlorhydrate].

von den extremen *cis*- und *trans*-Stellungen gleichweit entfernte Mittelage einnehmen zu lassen. Ob dieser Fall bei  $x=8$  schon eingetreten

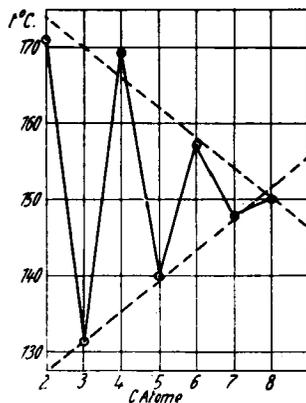


Abbildung 1. Schmelzpunkte der Dicarbonsäure-dihomoveratrylamide.

Schmelzpunkte ist bekanntlich an einer ganzen Reihe anderer Abkömmlinge der Dicarbonsäuren beobachtet worden<sup>4)</sup>. Der dort gezogene Schluß auf den zickzackförmigen Aufbau der  $\text{CH}_2$ -Kette kann somit auch auf die vorliegenden Beispiele übertragen werden, woraus sich ergibt, daß die beiden Isochinolinreste einmal *cis*-, einmal *trans*-ständig stehen, je nachdem ob eine ungerade oder eine gerade Anzahl  $\text{CH}_2$ -Gruppen vorhanden ist. In Übereinstimmung mit der allgemein gemachten Beobachtung, wonach die *trans*-Verbindungen jeweils die höheren Schmelzpunkte aufweisen, zeigen auch hier die geraden Glieder hohe, die ungeraden die tieferen Schmelzpunkte. Je länger die Kette wird, um so mehr steht zu erwarten, daß sich der Einfluß der endständigen Substituenten aufeinander abschwächen wird. Um so mehr wird die Kette dann in der Lage sein, durch Torsion oder Schlingerbewegungen, die endständigen Gruppen eine

<sup>4)</sup> H. Pauly, Ztschr. anorgan. allgem. Chem. **119**, 271 [1921].

ist, wird erst am weiteren Verlauf der Schmelzpunktskurve festgestellt werden können. An anderen Beispielen hat sich gezeigt<sup>5)</sup>, daß die *trans*-ständigen Glieder mit gerader C-Anzahl als die symmetrischere und stabilere Form einfachere Gitteranordnungen zeigen und infolgedessen kristallisationsfreudiger sind als die *cis*-Verbindungen. Auch dies bestätigt sich an den hier vorliegenden Beispielen. Sobald nämlich das Diamid zum Isochinolin ringgeschlossen ist, zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Kristallisationsfreudigkeit zwischen den Gliedern mit gerader und ungerader Kette. Verglichen wurden in dieser Hinsicht die Chlorhydrate, die das besonders gut erkennen lassen. Von den schwerer löslichen Chlorhydraten mit  $x = 4, 6$  und  $8$ , bei denen die Löslichkeit mit der Kettenlänge zunimmt, fällt das mit  $x = 4$  schon aus der Phosphoroxchloridlösung fast vollständig aus, das mit  $x = 6$  nur noch zum Teil, während das mit  $x = 8$  gelöst bleibt.

In der ungeradzahligen Reihe muß man in sehr viel größerer Konzentration arbeiten, wenn das gleiche Bild erhalten werden soll.

Alle Chlorhydrate der geradzahligen Reihe kommen aus Methanol beim Umkristallisieren gut wieder heraus, und zwar auch wieder um so besser, je kleiner  $x$  ist. Die ungeradzahligen Glieder lassen sich dagegen nur dann aus dem Methanol zurückgewinnen, wenn man mit Fällungsmitteln wie Essigester arbeitet. Bei  $x = 7$  und  $8$  sind auch diese Unterschiede schon verwischt und kaum noch merklich.

Über die pharmakologische Wirkung der dargestellten Substanzen wird später an geeigneter Stelle berichtet werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Gewährung von Mitteln dankbar.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1) Bernsteinsäure und Homoveratrylamin.

Bernsteinsäure-dihomoveratrylamid: 7.2 g Homoveratrylamin und 2.3 g Bernsteinsäure wurden im langen Reagensglas im Ölbad 1 Stde. auf 220° erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Amid. Ausb. 8.5 g (96% d. Th.). Schmp. 169°, umkristallisiert aus Methanol: Schmp. 171°.

Versuch des Ringschlusses: Je 2 g Amid wurden bei den verschiedensten Temperaturen mit Phosphoroxchlorid allein sowohl, als auch unter Zusatz von Benzol, Toluol, Xylol, unter Zutritt von Luftsauerstoff und unter Stickstoff verschieden lange Zeiten einwirken gelassen, ohne daß ein brauchbares Produkt zu fassen gewesen wäre.

#### 2) Glutarsäure und Homoveratrylamin.

Glutarsäure-dihomoveratrylamid: 2.65 g Glutarsäure wurden mit 7.25 g Homoveratrylamin im Ölbad bei 180–200° verschmolzen. Nach beendeter Gasentwicklung wurde abgekühlt, wobei das Amid auskristallisierte. Ausb. 8.8 g (=95.5% d. Th.). Schmp. 129°. Aus Essigester umkristallisiert: Schmp. 131.5°.

3.755 mg Sbst.: 9.005 mg CO<sub>2</sub>, 2.50 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 65.45, H 7.47. Gef. C 65.40, H 7.45.

<sup>5)</sup> H. Pauly, a. a. O.; K. Freudenberg, „Stereochemie“ 547, 833; W. Hückel, „Theoret. Grundlagen der organ. Chemie“ II, 184ff.

Ringschlußversuch: 5 g Amid wurden 2 Stdn. mit 15 ccm  $\text{POCl}_3$  gekocht und das  $\text{POCl}_3$  im Vak. abgedampft. Der Rückstand löste sich in kochendem Wasser, wurde filtriert, mit  $\text{NaOH}$  gefällt, und die Base mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgezogen. Das Lösungsmittel wurde mit Wasser gewaschen und abgedampft. Im Rückstand verblieb eine ölige Base, die nach 4 Wochen noch keine Krystallisation zeigte. Sie gab kein Chlorhydrat und kein Pikrat. Die ölige Base wurde deshalb versuchsweise hydriert.

Hydrierungsversuch: Im Verlauf von 3 Tgn. nahm die Base in Methanol gelöst in Ggw. von Adams-Katalysator 140 ccm  $\text{H}_2$  auf, was einer Menge von etwa 120% d. Th. entspricht. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Es hinterließ ein rotes, klares, zähes Öl, das nach 4 Wochen noch keine Krystallisationstendenz zeigte. Das Öl gab kein krystallines Derivat. Es zeigte in verdünnt methylalkohol.-salzsaure Lösung blaue Fluoreszenz im U.-V.-Licht.

### 3) Adipinsäure und Homoveratrylamin.

Adipinsäure-dihomoveratrylamid: 3.0 g Adipinsäure wurden mit 7.25 g Homoveratrylamin im langen Reagensglas im Ölbad bei 170—200° Badtemperatur belassen. Nach 4 Stdn. wurde die Schmelze erkalten gelassen, wobei sie krystallin erstarrte. Ausb. 9.0 g (96% d. Th.). Schmp. 166°. Aus Methanol 2-mal umkrystallisiert: Nadelbüschel vom Schmp. 169°.

3.835 mg Sbst.: 9.275 mg  $\text{CO}_2$ , 2.67 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2$ . Ber. C 66.07, H 7.68. Gef. C 65.98, H 7.79.

1.1' - Tetramethylen - bis - [6.7 - dimethoxy - 3.4 - dihydro - isochinolin]: 8.0 g Amid wurden mit 20 ccm  $\text{POCl}_3$  erhitzt. Unter starker  $\text{HCl}$ -Entwicklung, die nach 10 Min. beendet war, trat Lösung ein. Gleichzeitig begann die Ausscheidung von Krystallen des ringgeschlossenen Chlorhydrats. Nach insgesamt 20 Min. Kochen wurde die Erwärmung unterbrochen. Die Krystalle (Mutterlauge I) wurden mit kaltem Methanol gewaschen (Mutterlauge II) und auf Ton getrocknet. Ausb. 7.6 g (80% d. Th.). Derbe Nadeln und Stäbchen; Schmp. 244.5°. Aus Methanol 2-mal umkrystallisiert: Schmp. 245°.

3.915 mg Sbst.: 8.235 mg  $\text{CO}_2$ , 2.47 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 15.8 mg Sbst. (35 Stdn. über  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 15 mm, 100°): 1.1 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$ , 2  $\text{HCl}$  + 2  $\text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 57.24, H 7.02,  $\text{H}_2\text{O}$  6.60. Gef. C 57.37, H 7.06,  $\text{H}_2\text{O}$  6.96.

Weder aus Mutterlauge I noch aus II konnte eine weitere Krystallisation gewonnen werden.

Aus dem Chlorhydrat wurde die Base mit Natronlauge gefällt. Aus Methanol 4-mal umkrystallisiert: Weiße Nadeln, Schmp. 171°.

3.695 mg Sbst.: 9.70 mg  $\text{CO}_2$ , 2.44 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$ . Ber. C 71.52, H 7.39. Gef. C 71.59, H 7.39.

Die Base gibt aus methylalkohol. Lösung ein Pikrat. Schmp. 250° (aus Eisessig).

1.1' - Tetramethylen - bis - [6.7 - dimethoxy - 1.2.3.4 - tetrahydro - isochinolin]: Die Hydrierung, sowohl mit Natrium und Amyl- als auch Äthylalkohol verließ selbst mit 20-fachem Überschuß an Natrium erst nach wiederholter Behandlung quantitativ. Besseren Erfolg hatte die katalytische Hydrierung mit Palladium auf Tierkohle oder Adams-Katalysator in Methanol. Die hydrierte Base schmolz bei 228°.

Chlorhydrat aus Methanol und Chlorwasserstoff: lange gefiederte Nadeln aus Methanol. Schmp. 252° (Zers.).

22.3 mg Sbst. (24 Stdn. über  $P_2O_5$ , 100°, 15 mm): 0.7 mg  $H_2O$ . — 6.815 mg Sbst.: 8.23 mg  $CO_2$ , 2.56 mg  $H_2O$ .  
 $C_{28}H_{38}O_4N_2$ ,  $HCl + H_2O$ . Ber. C 58.74, H 7.58,  $H_2O$  3.38. Gef. C 58.83, H 7.51,  $H_2O$  3.14.

#### 4) Pimelinsäure und Homoveratrylamin.

Pimelinsäure-dihomoveratrylamid: 3.2 g Pimelinsäure und 7.25 g Homoveratrylamin wurden im Ölbad 4 Stdn. auf 200° erhitzt. Die Schmelze erstarrte beim Erkalten. Ausb. 9.3 g (95.5% d. Th.). Schmp. 140° aus Methanol.

4.010 mg Sbst.: 9.775 mg  $CO_2$ , 2.85 mg  $H_2O$ .

$C_{27}H_{38}O_6N_2$ . Ber. C 66.63, H 7.87. Gef. C 66.48, H 7.95.

1.1' - Pentamethylen - bis - [6.7 - dimethoxy - 3.4 - dihydro - isochinolin]: 6 g Diamid wurden in 10 ccm Phosphoroxychlorid zum gelinden Sieden erhitzt, wobei sofort ein Teil des ringgeschlossenen Chlorhydrates ausfiel. Nach 20 Min. wurde das Phosphoroxychlorid abgedampft, der Rückstand in heißem Wasser gelöst und daraus die Base mit Alkali gefällt. Die Base wurde mit Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und das Methylenchlorid wieder abgedampft. Der Rückstand erstarrte nach einiger Zeit zu derben Prismen. Ausb. 4.5 g (95% d. Th.). Schmp. 140°.

Chlorhydrat aus Methanol mit  $HCl$  und Fällern mit Essigester. Schöne Rosetten. Schmp. 229° (Zers.).

Pikrat aus Methanol dargestellt, aus Eisessig umkrystallisiert. Schmp. 222° (Zers.).

3.865 mg Sbst.: 7.26 mg  $CO_2$ , 1.57 mg  $H_2O$ .

$C_{27}H_{34}O_4N_2$ ,  $2C_6H_5O_7N_3$ . Ber. C 51.52, H 4.44. Gef. C 51.23, H 4.54.

1.1' - Pentamethylen - bis - [6.7-dimethoxy - 1.2.3.4 - tetrahydro - isochinolin]: 1.1 g des Dihydrochlorhydrates wurden in Methanol gelöst und mit Adams-Katalysator hydriert. Nach 36 Stdn. waren 100% Wasserstoff aufgenommen worden. Das Methanol wurde weitgehend abgedampft und aus der konzentrierten Lösung das hydrierte Chlorhydrat mit Essigester gefällt.

Lange gefiederte weiße Nadeln vom Schmp. 233°, 2-mal aus Methanol-Essigester umkrystallisiert. Ausb. 0.6 g.

Das Dihydrochlorhydrat vom Schmp. 229° gab im Gemisch mit dem Tetrahydrochlorhydrat vom Schmp. 233° eine Depression von 27°. Zur Analyse wurde 3-mal aus Methanol-Essigester umkrystallisiert.

3.870 mg Sbst.: 8.32 mg  $CO_2$ , 2.70 mg  $H_2O$ . — 34.5 mg Sbst. (35 Stdn. über  $P_2O_5$ , 100°, 15 mm): 2.0 mg  $H_2O$ .

$C_{27}H_{38}O_4N_2$ ,  $2HCl + 2H_2O$ . Ber. C 58.87, H 7.87,  $H_2O$  6.39.

Gef. „ 58.63, „ 7.80, „ 5.79.

#### 5) Korksäure und Homoveratrylamin.

Korksäure-dihomoveratrylamid: 3.5 g Korksäure und 7.25 g Homoveratrylamin wurden im Ölbad 4 Stdn. auf 190–200° erhitzt. Das

Amid krystallisiert beim Erkalten. Lange weiße Nadeln. Schmp. 156°. Ausb. 10.0 g (100% d. Th.). Aus Methanol umkrystallisiert: Schmp. 157°.

3.575 mg Sbst.: 8.81 mg CO<sub>2</sub>, 2.535 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 67.16, H 8.05. Gef. C 67.23, H 7.94.

1.1' - Hexamethylen - bis - [6.7 - dimethoxy - 3.4 - dihydro - iso - chinolin]: 8 g Diamid wurden mit 25 ccm POCl<sub>3</sub> 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht. POCl<sub>3</sub> wurde anschließend im Vak. abgedampft. Der rote, teilweise krystalline Rückstand wurde in kochendem Wasser gelöst, mit NaOH die Base gefällt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Beim Abdampfen hinterblieb eine krystallin erstarrende Base. Ausb. 7.4 g (94% d. Th.). In Methanol gelöst und mit Wasser ausgefällt: Farblose Nadeln. Schmp. 92°.

Die Base gab in Methanol ein ölig ausfallendes Pikrat, das aus Eisessig in kleinen Drusen krystallisierte. Schmp. 225°.

Die Base gab ein Chlorhydrat aus Methanol und HCl, das, aus Methanol-Essigester umkrystallisiert, bei 100° sinterte, zum Teil bei 116° schmolz, dann fest wurde und bei 212° klar zusammenlief.

Zur Analyse wurde das Pikrat 3-mal aus Eisessig umkrystallisiert.

3.830 mg Sbst.: 7.365 mg CO<sub>2</sub>, 1.65 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 51.95, H 4.79. Gef. C 52.44, H 4.82.

1.1' - Hexamethylen - bis - [6.7 - dimethoxy - 1.2.3.4 - tetrahydro - isochinolin]: 4 g Chlorhydrat wurden mit dem 10-fachen Überschuß an Natrium in Alkohol reduziert. Der Alkohol wurde abgedampft, 50 ccm Wasser zugesetzt und ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein zähes Öl, das bis zum nächsten Tag keine Krystallisation zeigte. Es wurde mit Methanol und HCl ins Chlorhydrat übergeführt. Fächerartige Nadeln. Aus Methanol mit Essigester fraktioniert gefällt, wurde eine Fraktion erhalten, die bei 245° sinterte und bei 253° schmolz. Die anderen Fraktionen sinterten ab 90—100° und schmolzen zwischen 180—190°. Diese Fraktionen wurden nochmals hydriert. Die Fraktion mit hohem Schmelzpunkt blieb bei weiterem Umfällen im Schmp. 254° konstant.

3.115 mg Sbst.: 6.680 mg CO<sub>2</sub>, 2.22 mg H<sub>2</sub>O. — 28.9 mg Sbst. (40 Stdn. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 100°, 15 mm): 1.7 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, 2HCl + 2H<sub>2</sub>O. Ber. C 58.83, H 8.11, H<sub>2</sub>O 6.30.

Gef. „ 58.49, „ 7.97, „ 5.92.

## 6) Azelainsäure und Homoveratrylamin.

Azelainsäure-dihomoveratrylamid: 3.8 g der Säure wurden mit 7.25 g Homoveratrylamin 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stdn. bei 200° im Ölbad verschmolzen. Beim Abkühlen krystallisierte das Amid. Schmp. 145—146°. Ausb. 10.05 g (98% d. Th.). Aus Methanol weiße Nadeln. Schmp. 148°.

3.905 mg Sbst.: 9.635 mg CO<sub>2</sub>, 2.92 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 67.66, H 8.23. Gef. C 67.31, H 8.37.

1.1' - Heptamethylen - bis - [6.7 - dimethoxy - 3.4 - dihydro - iso - chinolin]: 5 g des Diamids wurden mit 15 ccm POCl<sub>3</sub> 25 Min. unter Rückfluß gekocht. Das restliche POCl<sub>3</sub> wurde abgedampft, der lackartige Rückstand in kochendem Wasser in Lösung gebracht, filtriert und im Filtrat die

Base gefällt. Die Base wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit Wasser gewaschen, das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abgedampft. Die Base hinterließ in Nadeln vom Schmp.  $140^\circ$ . Ausb. 4.7 g (100% d. Th.). Mit Methanol, HCl und Fälln mit Essigester entstand das Chlorhydrat. Weiße Nadeln. Schmp.  $163^\circ$  unter Gasentwicklung. Die Base gab in methylalkohol. Lösung ein Pikrat, das, 3-mal aus Eisessig umkrystallisiert, bei  $198^\circ$  schmolz.

3.820 mg Sbst.: 7.385 mg  $\text{CO}_2$ , 1.66 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2$ ,  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ . Ber. C 52.55, H 4.74. Gef. C 52.72, H 4.86.

1.1'-Heptamethylen-bis-[6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin]: 2.4 g Chlorhydrat wurden in 50 ccm Methanol mit Adams-Katalysator hydriert. Man isolierte ein öliges Chlorhydrat, das auf Zusatz von Essigester krystallisierte.

Das Chlorhydrat wurde 3-mal aus Methanol-Essigester umgefällt:  $225-227^\circ$  (Zers.).

3.520 mg Sbst.: 7.58 mg  $\text{CO}_2$ , 2.64 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 19.3 mg Sbst. (60 Stdn.  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $100^\circ$ , 15 mm): 1.1 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2$ ,  $2\text{HCl} + 2\text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 58.86, H 8.17,  $\text{H}_2\text{O}$  6.09.  
Gef. „ 58.73, „ 8.39, „ 5.70.

## 7) Sebacinsäure und Homoveratrylamin.

Sebacinsäure-dihomoveratrylamid: 5.5 g Homoveratrylamin und 3 g Sebacinsäure wurden im Ölbad bei  $190^\circ$  zum Amid verschmolzen. Nach 5 Stdn. wurde die Schmelze abgekühlt, wobei sie erstarrte. Schmp.  $148^\circ$ . Ausb. 7.5 g (94.5% d. Th.). Aus Methanol Nadeln vom Schmp.  $150^\circ$ .

3.850 mg Sbst.: 9.61 mg  $\text{CO}_2$ , 2.89 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{N}_2$ . Ber. C 68.14, H 8.39. Gef. C 68.10, H 8.40.

1.1'-Oktamethylen-bis-[6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin]: 7.5 g Diamid wurden unter Rückfluß mit 25 ccm  $\text{POCl}_3$  zu gelindem Sieden erhitzt. Nach 18 Stdn. wurde das  $\text{POCl}_3$  abgedampft, der Rückstand in heißem Wasser gelöst und die Base mit NaOH gefällt. Zum Vergleich wurde die Base in diesem Fall einmal mit Äther ausgezogen. Nach 5-maligem Ausziehen blieb noch immer ein beträchtlicher Rückstand, während mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  die Base sogleich in den ersten Auszug ging. Aus dem Äther wurden beim Abdampfen 3 g (43% d. Th.) einer festen gelblichen Base gewonnen. Aus verd. Methanol derbe Nadeln, die bei  $100^\circ$  sintern und bei  $114^\circ$  schmelzen. Mit Methanol-HCl entstand ein Chlorhydrat, das sich aus Methanol-Essigester umkrystallisieren ließ. Schmp.  $180^\circ$  (Zers.).

Die Base gibt in methylalkohol. Lösung ein Pikrat. Zur Analyse aus Eisessig 3-mal umkrystallisiert: Schmp.  $188-189^\circ$ .

4.010 mg Sbst.: 7.80 mg  $\text{CO}_2$ , 1.77 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_2$ ,  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ . Ber. C 53.04, H 4.89. Gef. C 53.05, H 4.94.

1.1'-Oktamethylen-bis-[6.7-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin]: 2.8 g Di-hydrochlorhydrat wurden mit dem 10-fachen Überschuß an Natrium in Alkohol reduziert. Die ölige Base wurde nach dem Abdampfen des Alkohols und Zusetzen von 50 ccm Wasser mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausge-

zogen. Die Base krystallisierte in 8 Tagen nicht. Sie wurde deshalb mit Methanol und HCl direkt ins Chlorhydrat übergeführt und mit Essigester gefällt. Ausb. 1.25 g. Daraus wurden 0.5 g hydriertes Produkt vom Schmp. 248° erhalten.

Aus den Mutterlaugen dieser Krystallisation wurden 0.75 g unvollständig hydriertes Produkt zurückgewonnen, das nochmals hydriert wurde. Zur Analyse wurde 2-mal aus Methanol-Essigester umgefällt.

3.940 mg Sbst.: 8.755 mg CO<sub>2</sub>, 2.84 mg H<sub>2</sub>O. — 21.9 mg Sbst. (38 Stdn. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 100°, 15 mm): 1.2 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, 2HCl + 2H<sub>2</sub>O. Ber. C 60.47, H 8.46, H<sub>2</sub>O 5.94.  
Gef. „ 60.60, „ 8.06, „ 5.48.

### 8) Palmitinsäure und Homoveratrylamin.

Palmitinsäure-homoveratrylamid: 2.5 g Palmitinsäure und 1.8 g Homoveratrylamin wurden 4 Stdn. im Ölbad auf 180—200° erhitzt. Beim Abkühlen erstarrte die Schmelze krystallin. Ausb. 4.15 g (99% d. Th.); Schmp. 91°.

Aus Methanol umkrystallisiert: Schmp. 93°.

3.225 mg Sbst.: 8.81 mg CO<sub>2</sub>, 3.15 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 74.41, H 10.81. Gef. C 74.53, H 10.93.

1-n. Pentadecyl-3.4-dihydro-isochinolin: 4 g Amid wurden in 20 ccm POCl<sub>3</sub> 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt.

Im Vak. wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in kochendem Wasser gelöst, die Base mit NaOH gefällt und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser wurde das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abgedampft. Es hinterblieben 3 g krystallisierte Base (100% d. Th.). Umkrystallisiert aus Essigester: Schmp. 74°. Das Chlorhydrat, wie üblich gewonnen, wird anscheinend schon von sehr wenig Wasser hydrolysiert. Zur Analyse wurde die Base 3-mal aus Essigester umkrystallisiert.

3.970 mg Sbst.: 11.25 mg CO<sub>2</sub>, 3.76 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 77.75, H 10.79. Gef. C 77.28, H 10.60.

1-n. Pentadecyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin: 1.45 g reine Base wurden in 75 ccm Methanol mit Adams-Katalysator und H<sub>2</sub> hydriert. Nach 12 Stdn. hatte die Substanz die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Methanol wurde abgedampft, dabei fiel ein Öl an, das nach einigem Stehenlassen krystallisierte. Die Base wurde aus verd. Methanol umkrystallisiert. Nadeln, die bei 60° sinterten und bei 65° schmolzen. Die Base gab ein Chlorhydrat, das, 2-mal aus Methanol umkrystallisiert, bei 158° schmolz.

4.025 mg Sbst.: 10.46 mg CO<sub>2</sub>, 3.77 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>O<sub>2</sub>N, HCl. Ber. C 70.94, H 10.54. Gef. C 70.87, H 10.48.