

197. Gábor v. Fodor: Synthetische Norephedrin- und Isochinolin-Abkömmlinge.

[Aus dem Organ. u. Pharmazeut.-chem. Institut der Universität Szeged u. aus dem Forsch.-Laborat. d. Chinoin A.-G. Ujpest, Ungarn.]

(Eingegangen am 8. Oktober 1943.)

Die acetylierende Zersetzung der ψ -Nitrosite propenylhaltiger Phenoläther zu den Acetylderivaten α -arylierter β -Nitro-propanole wurde von V. Bruckner¹⁻⁶⁾ und Mitarbeitern zur Synthese von Norephedrinbasen¹⁻⁷⁾ und von spasmolytisch wirksamen 1-Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-3-methyl-(6).7-(di)alkoxy-isochinolinbasen⁸⁾ verwendet.

Aus präparativen und pharmakologischen Überlegungen wurden die Untersuchungen auch auf den Isoeugenolbenzyläther (I) ausgedehnt. Es wurde dadurch versucht, das 3-Methoxy-4-oxy-norephedrin darzustellen, das insofern praktisch Interesse zu verdienen schien, als von seiner freien Phenoloxygruppe und von der dazu *o*-ständigen verätherten vielleicht eine andauerndere Adrenalinwirkung als vom zersetzlichen *o*-Dioxy-Derivat^{5) 9) 10)} zu erwarten ist. Andererseits ist es bekannt, daß Isochinolinderivate, die anstatt der 1-ständigen Aralkylgruppe des Papaverins eine Benzylgruppe in Ätherbindung in 7-Stellung enthalten¹¹⁾, spasmolytisch gerade so wirksam sind wie das Alkaloid selbst¹²⁾, z. B. 1-Methyl-6-methoxy-7-benzyl-oxy-isochinolin¹²⁾. Aus dem Isoeugenolbenzyläther schien auch das 1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-benzyl-oxy-isochinolin nach dem Brucknerschen Verfahren zugänglich zu sein, das der vorigen Verbindung gegenüber noch eine 3-ständige Methylgruppe enthält; von diesem Unterschied ist — Analogiefällen entsprechend^{13) 14)} — eine Erhöhung der spasmolytischen Wirkung und eine Verringerung der Giftigkeit zu erwarten. Nach neueren Arbeiten^{14) 15)} sind auch phenolische Isochinoline als Heilmittel verwendbar. Daher wurde auch das 1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolin dargestellt. Durch Verätherung der OH-Gruppe dieses Isochinolins mit verschiedenen Alkyl-, Aryl-

¹⁾ V. Bruckner, A. 518, 226 [1935].

²⁾ V. Bruckner, Journ. prakt. Chem. [2] 138, 268 [1933]; V. Bruckner u. A. Krámlí, ebenda [2] 148, 5 [1937].

³⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, ebenda [2] 148, 287 [1935].

⁴⁾ A. Krámlí u. V. Bruckner, ebenda [2] 148, 117 [1937].

⁵⁾ V. Bruckner u. G. v. Fodor, B. 76, 466 [1943].

⁶⁾ J. Kovács, Dissertat. in ungar. Sprache, Szeged, 1943.

⁷⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, Arch. Pharmaz. 1935, 372; I. Vas, Dissertat. in ungar. Sprache, Szeged, 1937; G. Nemes, Dissertat., Szeged.

⁸⁾ V. Bruckner u. A. Krámlí, Journ. prakt. Chem. [2] 145, 291 [1936]; V. Bruckner u. G. v. Fodor, B. 71, 541 [1938]; L. Bodnár, Dissertat. in ungar. Sprache, Szeged, 1941.

⁹⁾ I. G. Farbenindustrie A.-G., C. 1931 II, 2659.

¹⁰⁾ B. W. H. Hartung, J. C. Munch, E. Miller u. F. Crossley, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 4149 [1931].

¹¹⁾ Tatsu Suzuki, Tohoku Journ. exp. Med. 18, 116 [1932].

¹²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 579227, C. 1933 II, 1551.

¹³⁾ K. H. Slotta u. G. Haberland, Ztschr. Angew. Chem. 46, 766 [1933].

¹⁴⁾ J. Buck u. W. S. Ide, Journ. Amer. chem. Soc. 60, 2104 [1938].

¹⁵⁾ Troponwerke Dinklage u. Co., C. 1941 I, 801.

Die Darstellung des 3-Methoxy-4-benzyloxy-norephedrin (VIII) gelang durch die Abspaltung der Acetylgruppe von VII durch Acetylwanderung von N zu O und Kochen der 10-proz. wäbr. Lösung von V in Gegenwart eines zweiten Moleküls HCl. Diese milde Verseifung⁵⁾ — um die gleichzeitige Abspaltung der Benzylgruppe zu vermeiden — lieferte die Base VIII vom Schmp. 129° und ihr Hydrochlorid vom Schmp. 210°, gleich wie sie auch isoliert wurden, nur zu 45% d. Theorie. Der durch Extraktion der neutralisierten Mutterlauge von VIII erhaltene Rückstand krystallisierte nicht. Die beiden Gewinnungsarten lieferten insgesamt 70% d. Theorie. Die Minder- ausbeute läßt sich durch teilweise Abspaltung der Benzylgruppe erklären. Beim Entacetylieren bei 100° ist auch eine Racemisierung der Verbindung VIII am α -C-Atom möglich, da diese durch stärkere Säuren bei analogen Verbindungen¹⁷⁾ oft bewirkt werden konnte.

3-Methoxy-4-benzyloxy-norephedrin-hydrochlorid (VIII) nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Pd genau 1 Mol. Wasserstoff auf und liefert die berechnete Menge des bei 206° schmelzenden 3-Methoxy-4-oxy-norephedrin-hydrochlorids. Die freie phenolische Base (IX, Schmp. 158°) wurde gleichfalls durch Hydrieren der Base VIII erhalten und zeigt einen ampho- teren Charakter. Sie wird durch Einwirkung von 1 Mol. Diazomethan in VIIIA überführt, das sich mit dem auf anderen Wegen erhaltenen¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ α -[3,4-Dimethoxy-phenyl]- β -amino-propanol als identisch erwies. Dadurch wurde die Konstitution der Base IX vom Schmp. 150° eindeutig bestimmt. Das Hydrochlorid von IX wurde von Bruckner u. Krámlí³⁾ aus Acetyl- isoeugenol dargestellt, es zeigte aber den Schmp. 176°, ist demnach mit dem obigen Hydrochlorid IX vom Schmp. 206° nicht identisch, möglicherweise liegen die beiden Antipoden von IX vor.

Die Acetaminoverbindung VII wird durch Kochen mit 3-n. HCl ent- acetyliert und zugleich auch entbenzyliert. Das amorphe Hydrochlorid von IX lieferte zwar den richtigen Cl-Wert, konnte aber nicht krystallisiert werden. Es kann auch hier eine durch die Salzsäure bewirkte Racemisierung an- genommen werden, derzufolge das Produkt ein Gemisch der möglichen Anti- podenpaare darstellt.

VII wurde mittels POCl₃ in guter Ausbeute zu 1,3-Dimethyl-6-methoxy- 7-benzyloxy-isochinolin (X) kondensiert, wodurch bewiesen wurde, daß die Acetylgruppe in VII am Stickstoff haftet. Die Entscheidung, ob in X die OCH₃-Gruppe tatsächlich Stellung 6 und die Benzyloxy-Gruppe Stellung 7 einnehmen (oder etwa 7 und 8, wie in einem ähnlichen Fall von Pfeiffer¹⁸⁾ angenommen wurde), soll in einer anderen Arbeit getroffen werden²⁰⁾. X wird auf seine spasmolytische Wirksamkeit hin untersucht.

Die katalytische Debenzylierung von X lieferte in quantitativer Aus- beute 1,3-Dimethyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (XI). Dieses läßt sich

¹⁷⁾ E. Späth u. R. Göhring, Monatsh. Chem. **41**, 319 [1920]; E. Schmidt, Arch. Pharmaz. **246**, 210 [1908].

¹⁸⁾ P. Pfeiffer, J. Breitbach u. W. Scholl, Journ. prakt. Chem. [2] **154**, 168 [1940].

¹⁹⁾ Durch Reduktion von α -[3,4-Dimethoxy-phenyl]- β -nitro-propanol vom Vf. er- halten (unveröffentlicht).

²⁰⁾ Diesbezügliche Versuche sind im Organ. u. Pharmazent.-chem. Institut der Universität Szeged im Gange.

mittels Diazomethans glatt in das von Bruckner¹⁾ auf anderem Wege erhaltene 1,3-Dimethyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (Xa) überführen. Die pharmakologische Untersuchung von XI ist im Gange. Die freie Phenol-oxygruppe ließ sich auch leicht veräthern, mit 1 Mol. Benzylchlorid wurde der Benzyläther X, mit 1 Mol. Veratrylchlorid das 1,3-Dimethyl-6-methoxy-7-[3,4-dimethoxy-benzyl-oxy]-isochinolin (XII) erhalten, dessen Darstellung als Beispiel für die Weiterentwicklung der Synthese dienen kann.

Beschreibung der Versuche.

Isoeugenolbenzyläther (I): a) *Aus Eugenol*: 200 g Eugenol wurden in 600 ccm Alkohol gelöst, mit 70 g KOH in 70 ccm Wasser versetzt und 160 g Benzylchlorid rasch hinzugetroppt, das Gemisch zeitweise bei 20° umgeschüttelt und schließlich 2 Stdn. im Dampfbad erhitzt. Dann wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit 500 ccm Wasser versetzt, die wäbr. Schicht ausgeäthert und die mit dem abgetrennten Öl vereinigte Ätherlösung durch wiederholtes Ausschütteln mit 2-n. NaOH vom Eugenol befreit. Der Eugenolbenzyläther ist ein bei 154°/0.2 mm destillierbares Öl; es wurde in 1.3 l Alkohol gelöst, 500 g gepulvertes KOH hinzugesetzt, etwa 17—20 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen versetzte man die Lösung mit Wasser; das ausgefallene Rohprodukt war zur weiteren Arbeit genügend rein. Auf diese Weise wurden 260 g I vom Schmp. 54—58° erhalten (84% d. Th. auf Eugenol bez.). Es kann sowohl aus der fünffachen Menge niedrigsiedenden Petroläthers umgelöst als auch ohne Zersetzung bei 160°/0.2 mm destilliert werden.

Dibromid: 0.85 g I in 10 ccm CCl₄ gelöst, 13.8 ccm 4-proz. Bromlösung in CCl₄ tropfenweise unter Eiskühlung hinzugefügt, die Lösung im Vak. trocken gedampft. 1.4 g, farblos. Schmp. 118—120°¹⁶⁾.

b) *Aus Isoeugenol*²¹⁾: 100 g Isoeugenol in 300 ccm Alkohol wurden mit 35 g KOH in 50 ccm Wasser und 80 g Benzylchlorid 3 Stdn. gekocht, eingedampft, der Rückstand mit Wasser und Äther behandelt und die Ätherschicht so lange mit 2-n. NaOH ausgezogen, bis die angesäuerte Lauge keine Fällung von Isoeugenol mehr lieferte. Von dem Ätherrückstand (146 g) destillierten bei 1 mm ein Vorlauf von 8.5 g Öl, dann 128 g farbloser Isoeugenolbenzyläther bei 169—173°, der sofort erstarrte. Ausb. 91% d. Theorie (zurückgewonnenes Isoeugenol berücksichtigt).

Isoeugenolbenzyläther-ψ-nitrosit²¹⁾ (II): 100 g I in 1000 ccm Äther werden mit einer Aufschlammung von 280 g NaNO₂ in 150 ccm Wasser überschichtet. In 5 bis 6 Stdn. werden 1 l 20-proz. Schwefelsäure hinzugetroppt. Man läßt über Nacht stehen, leitet einige Stdn. CO₂ durch, um im Äther gelöste nitrose Gase völlig zu entfernen, nutsch ab und wäscht mit Wasser, Alkohol und Äther. Das farblose Nitrosit ist zur acetylierenden Zersetzung genügend rein. In den gebräuchlichen Lösungsmitteln fast unlöslich. Schmp. 125—126° (Zers.). Ausb. 99.2 g, d. s. 76.8% d. Theorie.

C₁₇H₁₈O₄N₂ (330.16). Ber. N 8.40. Gef. N 7.92.

α-[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]-α-acetoxy-β-nitro-propan²¹⁾ (III): Eine Aufschlammung von 33 g ψ-Nitrosit und 90 ccm Essigsäureanhydrid wurde unter Eiskühlung bei etwa +8° bis +10° Innentemp. mit 2 Tropfen konz. H₂SO₄ versetzt. Unter lebhafter Entwicklung von NO₂ erfolgte allmähliche Lösung; man ließ die Temperatur nur bis zu 20° ansteigen. In 15 Min. erhielt man eine klare Lösung, die beim weiteren Rühren kristallisierte. Es wurde mit 1 l Wasser bis zur Zersetzung des überschüss. Anhydrids turbiniert. Die alsbald krystallinisch ausgeschiedene Acetoxy-nitro-Verbindung wurde mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen 36 g hellgelbes Krystallpulver (III) vom Schmp. 123°. Dieses gab aus 300 ccm Alkohol (Tierkohle) umgelöst 28.5 g fast farbloser Krystalle vom Schmp. 130° (80% d. Th.). Aus Eisessig-Alkohol (1:2) besonders rein bei gleichem Schmelzpunkt.

²¹⁾ Vergl. a. S. Tonelli, Dissertat. in ungar. Sprache, Szeged, 1941.

$C_{16}H_{21}O_6N$ (359.17). Ber. C 63.50, H 5.89, N 3.88. Gef. C 64.18, H 6.08, N 3.90.

β -Nitro-isoeugenolbenzyläther (IIIa): a) *Aus dem Pseudonitrosit*: 5 g II wurden in 100 ccm 8 g KOH enthaltendem 75-proz. Alkohol bei 50° gelöst, mit Essigsäure neutralisiert, im Vak. eingedampft, das citronengelbe Öl in Äther aufgenommen und bei 0.2 mm destilliert. Um 190° ging ein gelbes Öl über. Aus Methanol 0.7 g kanariengelbe Krystalle vom Schmp. 92°.

$C_{17}H_{17}O_4N$ (299.14). Ber. N 4.68. Gef. N 4.50.

b) *Aus der Acetoxy-nitro-Verbindung III*: 5 g III wurden wie zuvor in alkohol. Kalilauge gelöst. Nachher wurde mit Essigsäure neutralisiert, eingedampft, der ölige Rückstand mit Äther isoliert. Gelbe Krystalle vom Schmp. 91—92°; Mischprobe mit dem nach a) gewonnenen Produkt ergab keine Schmelzpunktniedrigung.

α -[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]- α -oxy- β -acetamino-propan (VII):

a) *Reduktion an einer Pb-Kathode*: Die Apparatur ist schon öfters beschrieben¹⁻⁶⁾. 14.5 g Acetoxy-nitro-Verbindung III wurden in 100 ccm Eisessig und 200 ccm Alkohol bei 60° gelöst und bei 50—60° reduziert. Zur Stromleitung dienten 10 ccm konz. Salzsäure, die nach und nach zur Kathodenflüssigkeit hinzugefügt wurden. Die Oberfläche des als Kathode dienenden rotierenden Bleizylinders betrug rund 1 qdm; Stromdichte = 0.07 A/qcm. Ber. Strommenge 6.4 A-Stdn., angew. 12 A-Stdn. Nach dem Reduktionsgang wurde die farblose Lösung mit kryst. Natriumacetat versetzt, filtriert, im Vak. auf etwa 50 ccm eingedampft, mit Wasser verdünnt, sodaalkalisch gemacht, das teilweise ölig ausgeschiedene Aminoderivat mit Chloroform ausgezogen und der Chloroform-Rückstand aus Benzol ungelöst. Es wurden 11 g eines farblosen Rohproduktes erhalten, das aber noch erhebliche Mengen Hydroxylaminderivat enthielt. Schmp. 125—140°. Zur Reinigung wurde seine Lösung in 250 ccm Essigester mit *n*-NaOH so lange ausgeschüttelt, bis der letzte alkal. Auszug beim Neutralisieren keine Ausscheidung der Hydroxylaminverbindung mehr zeigte. Die Acetaminoverbindung VII (4.2 g = 32% d. Th.) ohne Fehling-Reaktion, mit $FeCl_3$ wieder Violettfärbung, war also frei von der Hydroxylaminverbindung VI. Aus Benzol wiederholt ungelöst farblose Krystalle vom Schmp. 138°. Die alkalischen Auszüge der Essigesterlösung (s. o.) wurden mit 20-proz. H_2SO_4 genau neutralisiert, wobei das Hydroxylaminderivat VI als farbloses Krystallpulver ausfiel. 5.25 g (38% d. Th.) α -[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]- α -oxy- β -*N*-acetyl-hydroxylamino-propan (VI) wurden so als Nebenprodukt erhalten. Schmp. 144—147°.

b) *Reduktion an einer Quecksilberkathode*: Die Versuchsanordnung war der beschriebenen^{5) 6)} ähnlich. Als Kathode diente eine Schicht einmal destillierten Quecksilbers (50—60 ccm), die sich am Boden eines Filtrierstutzens von 1 l Inhalt (12 cm Durchm.) befand, die Anode bestand aus einer horizontal stehenden Bleiplatte und aus einer, mit ihr verbundenen, auf ein vertikales Glasrohr aufgewickelten, passenden Bleidrahtspirale von etwa 2—3 mm Durchm., die in 1—1.5 mm Abstand in ein zylindrisches Tondiaphragma eingesetzt waren. Das Diaphragma wurde in den Stutzen auf ein Glasdreieck gestellt, das etwa 1 mm aus dem Hg herausragte. Als Stromquelle diente ein 12-Volt-Akkumulator. Arbeitsweise: 12 g Acetoxy-nitro-Verbindung III wurden in 315 ccm Eisessig-Alkohol (1:2) bei 60° gelöst, mit 3 ccm konz. Salzsäure versetzt und in den Kathodenraum eingefüllt. Als Anodenflüssigkeit dienten 250 ccm 20-proz. Schwefelsäure. Kathodenoberfläche 1 qdm; Stromdichte 0.07 A/qcm. Temp. 60°. Ber. Strommenge 5 A-Stdn., angew. 10 A-Stdn. Nach einer halben Stde. konnte nur mehr eine ganz schwache Ferrichlorid-Reaktion beobachtet werden, nach 1½ Stdn. war weder diese Reaktion, noch eine Reduktion Fehlingscher Lösung mehr zu beobachten. Im Laufe der Reduktion wurden allmählich nochmals 3 ccm konz. Salzsäure, zum Schluß 6 g kryst. Natriumacetat hinzugesetzt, bei Unterdruck eingengt und mit *n*-NaOH unter Rühren schwach phenolphthalein-alkalisch gemacht. Der anfangs klebrig ausgefallene Niederschlag zerfiel alsbald in ein feines Krystallpulver. Rohausb. 8.62 g Acetamin VII, frei von der Hydroxylaminverbindung, vom Schmp. 138° (60% d. Th. auf III bez.).

$C_{19}H_{23}O_4N$ (329.17). Ber. N 4.26. Gef. N 4.24.

α -[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]- α -acetoxy- β -amino-propan-hydrochlorid (V). *Acetylverschiebung N* \rightarrow *O*: 1.65 g Acetaminoverbindung VII wurden im Wasserbad bei 30—40° mit 1.1 ccm 5-n. absol. alkohol. HCl zerknetet und die Lösung mit 2 ccm absol. Äther versetzt. Beim Abkühlen erfolgte in wenigen Min. Krystallisation. Ausb. 1.5 g V, Schmp. 193°.

$C_{19}H_{23}O_4N, HCl$ (365.64). Ber Cl 9.73. Gef. Cl 9.60.

Acetylverschiebung O \rightarrow *N*: 1 g Hydrochlorid V in 20 ccm Wasser wurde mit 4 ccm *n*-NaOH versetzt. Aus Benzol 0.41 g Krystalle. Schmp. 137°. Mischschmp. mit VII scharf 138°.

α -[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]- α -oxy- β -amino-propan bzw. 3-Methoxy-4-benzyloxy-norephedrin (VIII): a) 4.82 g Acetaminoverbindung VII wurden in 29 ccm *n*-HCl und 18 ccm Wasser 3 Stdn. im Dampfbad erwärmt. Die blaßgelbe Lösung wurde mit Tierkohle entfärbt, filtriert und tropfenweise mit 43 ccm *n*-NaOH versetzt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen. 1.77 g Aminoverbindung VIII (42% d. Th.). Die Mutterlauge lieferte beim Extrahieren mit Chloroform 1.05 g wasserlösliches, bisher nicht krystallisierbares Öl. Der erste Anfall lieferte aus der 6-fachen Menge Benzol umgelöst farblose Krystalle vom Schmp. 129°. Zur Analyse wurden 0.38 g nochmals aus 10 ccm 30-proz. Äthanol umgelöst: 0.31 g, Schmp. wie oben. Eine Mischprobe mit VII schmolz unscharf bei 120—123°.

$C_{17}H_{21}O_3N$ (287.17). Ber. N 4.89. Gef. N 4.92.

Gibt mit der ber. Menge absol. alkohol. Salzsäure das Hydrochlorid vom Schmp. 210°.

b) 6.58 g Acetaminoverbindung VII in 20 ccm Alkohol wurden mit 4.8 ccm 4.2-n. absol. alkohol. Salzsäure versetzt, die Lösung des Hydrochlorids V mit 35 ccm Wasser versetzt, 6 Stdn. rückfließend gekocht, 12 Stdn. stehengelassen, im Vak. trocken gedampft und mit 25 ccm absol. Alkohol zur Krystallisation gebracht: 3.20 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-norephedrin-hydrochlorid. Aus der 5-fachen Menge Methanol-Essigester von 1.4 g etwa 1 g Reinprodukt vom Schmp. 210°. Eine Mischprobe mit dem Hydrochlorid V schmolz bei 176°.

$C_{17}H_{21}O_3N, HCl$ (322.58). Ber. Cl 10.90. Gef. Cl 10.80.

0.65 g Hydrochlorid lieferten mit 0.4 ccm 5-n. NaOH und 2 ccm H_2O 0.57 g Base vom Schmp. 129°.

3-Methoxy-4-oxy-norephedrin (IX). a) *Base*: 1.15 g Oxyamin VIII wurden in 20 ccm absol. Methanol gelöst und in Gegenwart von 0.20 g Pd-Tierkohle bei Zimmertemp. bis zur Sättigung mit Wasserstoff geschüttelt. In 10 Min. wurden 98 *n*-ccm absorbiert und die Hydrierung kam zum Stillstand (für 1 Mol. H_2 ber. 90 *n*-ccm). Die deutlich nach Toluol riechende Lösung wurde unter völligem Luftabschluß in einer Wasserstoffatmosphäre von der Pd-Tierkohle abfiltriert, das farblose Filtrat im Vak. (H_2 -Strom durch die Capillare geleitet) bei 20° eingedampft. Der farblose, feste schaumartige Rückstand wurde über Nacht über Paraffin und konz. H_2SO_4 bei 0.5 mm aufbewahrt; dabei wurde er gewichtskonstant und zerfiel in ein feines amorphes Pulver (0.80 g), das sofort den richtigen Analysenwert für IX lieferte. Ausb. theoretisch.

$C_{10}H_{16}O_3N$ (197.13). Ber. OCH_3 15.74. Gef. OCH_3 16.11 (nach Zeisel).

0.6 g der amorphen Base wurden mit 2 ccm absol. Methanol verrieben, in Eis gestellt, abgenutscht und bei 0.6 mm über $CaCl_2$ und Schwefelsäure 2 Tage getrocknet. 0.30 g farblose Prismen vom Schmp. 149—150°. Zur Analyse aus wenig Methanol mehrfach umgelöst.

$C_{10}H_{16}O_3N$ (197.13). Ber. C 60.87, H 7.67, OCH_3 15.74.
Gef. „ 60.37, „ 8.03, „ 15.70.

b) *Hydrochlorid*: 2.50 g Hydrochlorid VIII (Schmp. 210°) wurden in 49 ccm absol. Methanol gelöst und in Gegenwart von 0.7 g Pd-Tierkohle hydriert. Wasserstoffaufnahme genau 1 Mol. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft (25°/30 mm), der Rückstand über CaCl_2 und Paraffin bei 1 mm getrocknet. 1.66 g rohes Hydrochlorid von IX, Schmp. 202°, erhalten. 1.32 g davon wurden aus 30 ccm Essigester-Methanol (5:1) umgelöst: 1.05 g farblose Krystalle vom Schmp. 206° (Zers.). Zur Analyse wie oben mehrfach umgelöst.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}, \text{HCl}$ (233.59). Ber. C 51.37, H 6.90, N 5.99, Cl 15.18, OCH_3 13.28.
Gef. „ 51.00, „ 7.10, „ 5.98, „ 15.20, „ 13.40.

Dasselbe Hydrochlorid wurde auch aus der Base IX, Schmp. 150°, durch Versetzen mit absol. alkohol. Salzsäure erhalten.

Methylierung der Base IX zum α -[3.4-Dimethoxy-phenyl]- β -amino-propanol (VIIIa): 0.20 g Base IX wurden in 2 ccm absol. Alkohol tropfenweise mit 2 ccm einer etwa 0.5-n. Benzol-Diazomethanlösung²²⁾ versetzt, wobei die Lösung sich entfärbte; weitere Tropfen der Diazomethanlösung wurden nicht mehr entfärbt. Die Lösung wurde bei Raumtemp. trocken gedampft. Der schmierige Rückstand wurde beim Animpfen mit einem Kryställchen α -[3.4-Dimethoxy-phenyl]- β -amino-propanol¹⁹⁾ sofort krystallinisch. Aus Benzol 0.1 g farblose Krystalle vom Schmp. 126—128°¹⁸⁾. Die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat¹⁹⁾ schmolz ebenso.

Entacetylierung und Entbenzylierung von VII: 1.65 g VII wurden, in 8 ccm 3-n. HCl im Wasserbad gelöst, in V übergeführt und 70 Min. gekocht. Bereits nach einigen Min. setzte die Ausscheidung öligler Tropfen (Benzylchlorid) ein, und die anfangs farblose Lösung färbte sich allmählich braun. Nach dem Abkühlen wurde mit peroxydfreiem Äther ausgeschüttelt, die wäbr. Lösung im Vak. eingedampft, der sirupöse Rückstand bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wobei er in ein gelbliches, amorphes Pulver zerfiel (0.98 g). Schmp. unscharf von 80° bis 120°. Sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton. Bei der Halogenbestimmung lieferte das Produkt den richtigen Cl-Wert für IX-Hydrochlorid. In sehr konz. Lösung grüne Ferrichlorid-Reaktion, die beim Verdünnen verschwindet.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}, \text{HCl}$. Ber. Cl 15.18. Gef. Cl 15.10 (Volhard).

α -[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]- β -[N-acetyl-hydroxylamino]-propanol (VI): Es wurde, wie bei VII beschrieben, erhalten. Aus Alkohol wurde es zur Analyse mehrfach umgelöst. Schmp. 145—146°. Es reduziert die Fehlingsche Lösung schon bei Zimmertemp. und färbt FeCl_3 -Lösung tief violett, gemäß der Hydroxamsäurestruktur.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (345.19). Ber. N 4.06. Gef. N 3.80.

α -[3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl]- α -acetoxy- β -hydroxylamino-propan-hydrochlorid (IV). *Acetylwanderung N* \rightarrow *O*: 0.7 g VI. wurden in 10 ccm absol. Alkohol gelöst, 1 ccm 6-n. HCl in absol. Alkohol hinzugefügt und 2 Stdn. stehengelassen; das Hydrochlorid schied sich allmählich in farblosen Nadeln aus. 0.57 g Acetoxy-hydroxylamin-Verbindung IV. Schmp. 163°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}, \text{HCl}$ (381.66). Ber. Cl 9.30. Gef. Cl 9.10.

Acetylwanderung O \rightarrow *N*: 0.38 g Acetoxy-hydroxylamin-Verbindung IV wurden in 10 ccm Wasser gelöst, mit konz. Sodalösung alkalisch gemacht. Die N-Acetyl-hydroxylamin-Verbindung schied sich sofort krystallinisch aus (0.32 g). Schmp. 145—146°.

1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (X): 1.65 g Acetaminoverbindung VII wurden in 17 ccm CHCl_3 gelöst, mit 1.5 ccm POCl_3 versetzt und 3 Stdn. gekocht. Die rötlichbraune Lösung wurde mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, bei Unterdruck eingedampft, das bräunlichrote, rohe Hydrochlorid in 30 ccm

²²⁾ Nach F. Arndt u. J. Amende, Ztschr. angew. Chem. 43, 444 [1930] bereitet.

Wasser warm gelöst, mit Tierkohle geklärt, filtriert und mit 2-n. NaOH alkalisch gemacht. Die Isochinolinbase schied sich schon in der Wärme in weißen, fein verfilzten Nadeln aus (1.02 g = 69 % d. Th.). Schmp. 142°. Zur Analyse wurde entweder aus 7 R.-Tln. Benzol-Petroläther (1:6) oder aus 3 R.-Tln. Methanol umgelöst. Schmp. 150°.

$C_{19}H_{19}O_2N$ (293.16). Ber. N 4.76. Gef. N 4.80.

Hydrochlorid: 1.42 g Acetaminoverbindung VII wurden in 15 ccm absol. reinem Toluol warm gelöst, die siedende Lösung mit 1.4 ccm $POCl_3$ 15 Min. im Ölbad gekocht. Nach 5 Min. setzte Ausscheidung gelber Krystalle ein. Nach dem Abkühlen wurde mit heißem Wasser extrahiert. Aus der wäbr. Lösung schieden sich farblose, glänzende Nadeln des Hydrochlorids aus. 0.80 g (57 % d. Th.) (Schmp. 245°). Aus der Mutterlauge fielen durch Lauge noch etwa 0.15 g rohe Base aus.

$C_{19}H_{19}O_2N, HCl$ (329.63). Ber. Cl 10.75. Gef. Cl 10.50.

Nitrat: Wird die heiße wäbr. Lösung von 0.1 g Hydrochlorid mit verd. Salpetersäure im Überschuß versetzt, so krystallisiert das Nitrat (frei von Cl') sofort aus. Schmp. 215° (Zers.).

1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-oxo-isochinolin (XI): 1.65 g 1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (X) wurden in 5 ccm reinem Toluol im Wasserbad gelöst, mit 20 ccm Alkohol verdünnt und in Ggw. von 0.2 g vorhydrierter Pd-Tierkohle bei Zimmertemp. hydriert. Wasserstoffaufnahme 113 n.-ccm; berechnet für 1 Mol. H_2 112 n.-ccm. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung zeigte eine grünliche Fluoreszenz. Beim Eindampfen im Vak. wurden 0.90 g eines schaumartigen Rohprodukts erhalten, das beim Aufbewahren im Exsiccator allmählich krystallisierte. Aus Alkohol-Äther farblose Krystalle vom Schmp. 175°.

Hydrochlorid: Wird die rohe Base mit 3-n. HCl in absol. Alkohol im Überschuß versetzt, so fällt das Hydrochlorid als weißes Krystallpulver aus. Schmp. 265° (Zers.).

$C_{13}H_{13}O_2N, HCl$ (239.57). Ber. N 5.85, Cl 14.80. Gef. N 5.63 (Mikro-Dumas). Cl 14.60 (Volhard).

Benzylierung: 0.35 g Base in 3 ccm Alkohol wurden mit 0.35 ccm 5.2-n. KOH in Wasser und 0.25 g Benzylchlorid versetzt und im Wasserbad 3 Stdn. gekocht. Zum Schluß wurde mit Wasser verdünnt. Der Niederschlag wog 0.40 g (80 % d. Th.): 1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin vom Schmp. 145°. Aus 3 ccm Methanol umgelöst Schmp. 150°.

1.3-Dimethyl-6.7-dimethoxy-isochinolin (Xa). Eine Lösung von 0.4 g Oxyisochinolin XI in 10 ccm Alkohol wurde bei +5° mit 12 ccm einer 0.5-n. Diazomethanlösung in Äther versetzt. Die N_2 -Entwicklung war nach 20 Min. beendet. Die Lösung wurde eingedampft, der krystallisierte Rückstand mit n-NaOH zerknetet: 0.33 g farblose Krystalle vom Schmp. 119—120°. Mit einem auf anderem Wege¹⁾ erhaltenen 1.3-Dimethyl-6.7-dimethoxy-isochinolin vom gleichen Schmp. keine Erniedrigung.

$C_{13}H_{16}O_2N$ (217.13). Ber. N 6.52. Gef. N 6.46.

1.3-Dimethyl-6-methoxy-7-[3.4-dimethoxy-benzyloxy]-isochinolin (XII): 0.90 g Oxyisochinolinbase XI wurden in 10 ccm Alkohol mit 1.18 ccm 4.25-n. wäbr. KOH versetzt, die braune Lösung mit 1 g rohem 3.4-Dimethoxy-benzylchlorid²⁾ behandelt. KCl schied sich augenblicklich aus. Nach 1-stdg. Erwärmen im Dampfbad wurde im Vak. eingedampft, mit Wasser digeriert, abgenutscht: 0.55 g Base XII vom Schmp. 180—181° (33 % d. Th.).

$C_{21}H_{23}O_4N$ (353.19). Ber. N 3.97. Gef. N 4.02.

Für die Ausführung der Analysen sei Frl. Dr. M. Kovács-Oskolás und Herrn Dr. Z. Somogyi auch an dieser Stelle bestens gedankt.

²⁾ Nach K. Kindler u. G. Gehlhaar, Arch. Pharmaz. 1936, 385, dargestellt.