

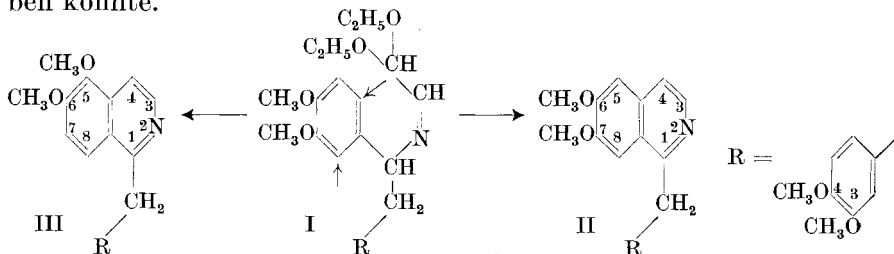
### 13. Synthese von 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)- 5,6-dimethoxy-isochinolin<sup>1)</sup>

von A. Lindenmann.

(7. XII. 48.)

Die Isochinolinsynthese von *Pomeranz-Fritsch*<sup>2)</sup> ist kürzlich von *Schlittler* und *Müller*<sup>3)</sup> methodisch modifiziert worden. Aber selbst auf diesem abgewandelten Synthesenweg gelang es den beiden Autoren nicht, Papaverin nach *Pomeranz-Fritsch* synthetisch aufzubauen<sup>4)</sup>. Nach Kondensation von Tetramethoxy-diphenyl-äthylamin mit Glyoxal-semiacetal zur *Schiff'schen* Base I und anschliessendem Ringschluss mit Schwefelsäure wurde von *Schlittler* und *Müller* eine Base isoliert, die wohl gleiche Löslichkeits- und Adsorptionsverhältnisse (an akt. Aluminiumoxyd) wie Papaverin zeigte und Verbrennungswerte für die Formel (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N) lieferte, deren Smp. (222—223<sup>0</sup>) aber von demjenigen des Papaverins (147<sup>0</sup>) völlig verschieden war.

Theoretisch kann der Ringschluss nach *Pomeranz-Fritsch* in zwei Richtungen erfolgen. Es war deshalb die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass die Synthese nicht zum 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin (II, Papaverin), sondern zum 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-5,6-dimethoxy-isochinolin (III) geführt haben könnte.



Die Verbindung III war in der Literatur noch unbekannt; sie wurde nun in vorliegender Arbeit aufgebaut und es zeigte sich, dass sie mit der von *Schlittler* und *Müller* beschriebenen Base nicht identisch ist.

Die Ausgangsmaterialien für die Synthese waren 3,4-Dimethoxyphenyl-essigsäurechlorid (V)<sup>5)</sup> und 2,3-Dimethoxy- $\beta$ -phenyl-äthyl-

<sup>1)</sup> Diese Arbeit bildet den 1. Teil der Diss. A. Lindenmann, Basel.

<sup>2)</sup> C. Pomeranz, M. **14**, 116, (1893); **15**, 299 (1894); **18**, 1 (1897).

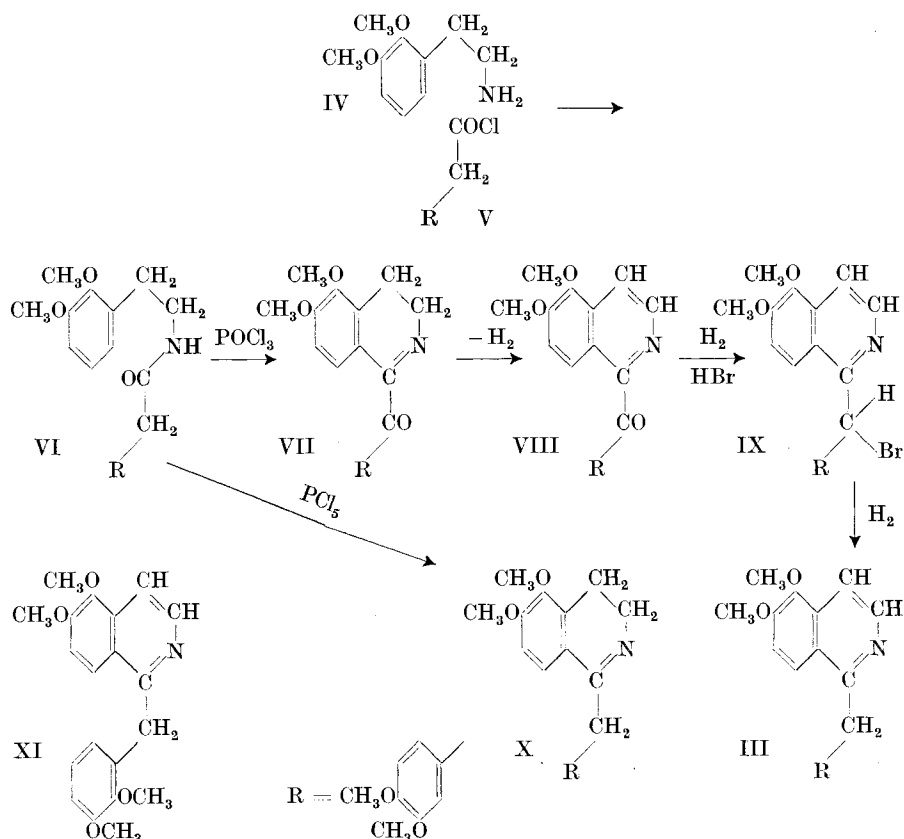
<sup>3)</sup> E. Schlittler und J. Müller, Helv. **31**, 914 (1948).

<sup>4)</sup> Vgl. dazu P. Fritsch, A. **329**, 37 (1903); J. Allen und J. S. Buck, Am. Soc. **52**, 310 (1930).

<sup>5)</sup> A. Pictet und M. Finkelstein, B. **42**, 1987 (1909); R. D. Haworth, W. H. Perkin und J. Rankin, Soc. **125**, 1686 (1924).

amin (IV)<sup>1</sup>). Beide Verbindungen sind schon bekannt. Das Amin haben wir uns einerseits durch Reduktion des entsprechenden Phenacetamids mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>2</sup>) und andererseits durch Reduktion von 2,3-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol hergestellt. Der Weg über das Nitrostyrol ist für andere Amine bereits beschrieben worden<sup>3</sup>). Währendem unsere Arbeit im Gange war, haben *Späth* *f*, *Riedl* und *Kubiczecz*<sup>4</sup>) nun auch die Reduktion unseres 2,3-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrols beschrieben. Aus methodischen Gründen war die direkte Reduktion des Nitrostyrols nach dem Verfahren der Fa. *Merck*<sup>5</sup>) nicht durchführbar.

Ausgehend von den beiden Verbindungen IV und V wurde die gesuchte Base auf folgendem Wege dargestellt.



<sup>1</sup>) R. D. Haworth, Soc. **1927**, 2281; J. S. Buck, Am. Soc. **54**, 3661 (1932).

<sup>2</sup>) A. Uffer und E. Schlittler, Helv. **31**, 1397 (1948).

<sup>3</sup>) Org. Synth. collect. vol. I, 405; K. Slotta und G. Szyska, J. pr. **137**, 339 (1935); B.I.O.S. Final Reports, Nr. 766, p. 119, 125.

<sup>4</sup>) E. Späth *f*, K. Riedl und G. Kubiczecz, M. **79**, 72 (1948).

<sup>5</sup>) B.I.O.S. Final Reports, Nr. 766, p. 119.

Den Isochinolin-Ringschluss nach *Bischler-Napieralski*<sup>1)</sup> haben wir durch Erhitzen der Verbindung VI mit Phosphoroxychlorid in Toluol vorgenommen. Zu unserem Erstaunen isolierten wir aber nicht die Verbindung X, sondern wir erhielten Verbindung VII mit einer Ketogruppe als „Brücke“. Ringschluss der Verbindung VI mit Phosphorpentachlorid in Chloroform lieferte dagegen die Substanz X.

Die Bildung von carbonylgruppenhaltigen Kondensationsprodukten beim *Bischler-Napieralski*-Ringschluss ist zwar nicht häufig, doch sind ähnliche Beobachtungen bereits von *Buck*<sup>2)</sup> und kürzlich von *Livshits*<sup>3)</sup> gemacht worden. Weiterhin stellten *Buck*, *Haworth* und *Perkin*<sup>4)</sup> bei substituierten 1-Benzyl-3,4-dihydro-isochinolin eine leichte Oxydierbarkeit der Methylengruppe fest. Durch Stehen in alkoholischer, ätherischer oder benzolischer Lösung an der Luft können so ohne weiteres substituierte 1-Benzoyl-3,4-dihydroisochinoline erhalten werden.

Die Reduktion der Base VIII zur Base III über die Bromverbindung geht aus den Formelbildern hervor. Sie verlief völlig normal.

Das erhaltene 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-5,6-dimethoxy-isochinolin (III) zeichnet sich gegenüber dem isomeren Papaverin durch seine grössere Löslichkeit aus. Es scheint sich in dieser Beziehung dem soeben von *Späth* †, *Riedl* und *Kubiczec*<sup>5)</sup> dargestellten 1-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-5,6-dimethoxy-isochinolin (XI) ähnlich zu verhalten.

Farbreaktionen mit konz. Schwefelsäure.

	Zimmer- temperatur	ca. 200—210°
Papaverin . . . . .	Farblos	Blau-violett
1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)- 5,6-dimethoxy-isochinolin . . . . .	Farblos	Blau-violett
Papaveraldin . . . . .	Gelb-rot	Rot-violett
1-(3,4-Dimethoxy-benzoyl)- 5,6-dimethoxy-isochinolin . . . . .	Gelb-rot	Rot-violett

*Späth* †, *Riedl* und *Kubiczec*<sup>5)</sup> erwähnen, dass ihre mit Papaverin isomere Base XI, im Gegensatz zur Beobachtung von *Pschorr*<sup>6)</sup> am Papaverin, mit  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  und Eisessig bei gewöhnlicher Temperatur

<sup>1)</sup> B. **26**, 1903 (1893).

<sup>2)</sup> J. S. *Buck*, Am. Soc. **52**, 3610 (1930).

<sup>3)</sup> R. S. *Livshits*, G. J. *Bazilevskaya*, M. S. *Bainova*, O. E. *Dobrovinskaya* und N. A. *Preobrashenskii*, Z. obšč. Chim. **17**, 1671 (1947); Chem. Abstr. **42**, 2606g (1948).

<sup>4)</sup> J. S. *Buck*, R. D. *Haworth* und W. H. *Perkin*, Soc. **125**, 2176 (1924).

<sup>5)</sup> Loc. cit.

<sup>6)</sup> R. *Pschorr*, B. **37**, 1936 (1904).

nicht oxydiert werden kann. Wie jedoch schon *Oberlin*<sup>1)</sup> feststellte, und wie in vorliegender Arbeit bestätigt werden konnte, kann auch Papaverin, im Widerspruch zu den Angaben von *Pschorr*, bei Zimmertemperatur nicht oxydiert werden. Die Oxydation des Papaverins muss bei 85° durchgeführt werden, da bei tieferer Temperatur nur die Bildung von chromsaurem Papaverin erfolgt.

Der Fa. *Hoffmann-La Roche*, Basel, danke ich für die freundliche Überlassung von o-Vanillin, das als Ausgangsmaterial für die Darstellung des 2,3-Dimethoxy- $\beta$ -phenyl-äthylamin diente.

Ebenso möchte ich Herrn P.-D. Dr. *E. Schittler* für die Anregung zu dieser Arbeit und seine wertvollen Ratschläge bestens danken.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze:  $\pm 2^\circ$ .

#### A. Herstellung von 2,3-Dimethoxy- $\beta$ -phenyl-äthylamin (IV).

##### 1. 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd (o-Veratrumaldehyd).

Zur Methylierung des Orthovanillins wurde eine Vorschrift von *Barger* und *Silberschmidt*<sup>2)</sup> zur Bereitung von Veratrumaldehyd verwendet. Der 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd scheidet sich nach beendeter Reaktion krystallin ab und kann ohne weitere Reinigung direkt weiterverwendet werden. Smp. 52—54°<sup>3)</sup>. Ausbeute: Beinahe quantitativ.

##### 2. 2,3-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol.

Eine Lösung von 16,8 g 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd in 24 cm<sup>3</sup> Alkohol wird mit 6,8 cm<sup>3</sup> Nitromethan versetzt, unter heftigem Rühren auf 0° abgekühlt und dazu eine ebenfalls auf 0° abgekühlte Lösung von 8 g Kaliumhydroxyd in 8 cm<sup>3</sup> Wasser und 16 cm<sup>3</sup> Methylalkohol in die gekühlte Aldehyd-Nitromethan-Lösung langsam eingetropf<sup>4)</sup>. Nach halbstündigem Stehen bei 0° wird das Reaktionsgemisch in eine Kältemischung aus 8 g konz. Salzsäure und Eis unter Rühren eingetropf<sup>5)</sup>. Temperatur: ca. -10°. Man saugt vom ausgeschiedenen Nitrostyrol ab, wäscht gut mit Wasser und krystallisiert das 2,3-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol aus Äthanol um. Smp. 88°<sup>5)</sup>. Ausbeute: 82%.

Zur Analyse wurde 5 Stunden über Phosphorperoxyd und Paraffin bei 0,01 mm und 20° getrocknet.

4,570 mg Subst. gaben 0,264 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 735 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N Ber. N 6,69 Gef. N 6,46%

##### 3. 2,3-Dimethoxy-phenyl-acetaldoxim.

10 g 2,3-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol werden in 100 cm<sup>3</sup> reinem Pyridin mit 1 g Pd-Tierkohle<sup>6)</sup> (20-proz.) als Katalysator hydriert<sup>7)</sup>. Temperatur: 50°. Zeit: 2 Stunden. Wasserstoff-Aufnahme: 92%. Nach beendeter Hydrierung wird vom Katalysator abgenutscht, und das Filtrat mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert (kongosauer). Die Lösung wird trübe, und es scheidet sich ein Öl ab. Darauf wird mit total 300 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert und die vereinigten ätherischen Auszüge mit 100 cm<sup>3</sup> gesättigter Sodalösung zur Entfernung

<sup>1)</sup> *M. Oberlin*, Arch. Pharm. **265**, 256 (1927).

<sup>2)</sup> Soc. **1928**, 2924.

<sup>3)</sup> *E. Rupp*, Arch. Pharm. **253**, 35 (1915).

<sup>4)</sup> Vgl. *K. Stotta* und *G. Szyska*, J. pr. **137**, 339 (1935).

<sup>5)</sup> *E. Späth* †, *K. Riedl* und *G. Kubiczec*, M. **79**, 72 (1948).

<sup>6)</sup> *C. Mannich* und *E. Thiele*, Arch. Pharm. **253**, 183 (1915).

<sup>7)</sup> *B. Reichert* und *W. Koch*, Arch. Pharm. **273**, 266 (1935).

von Schwefelsäure ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert. Das Oxim bleibt als gelbes Öl zurück, das bei Zimmertemperatur kristallinisch erstarrt. Es wird aus viel Wasser umkristallisiert. Smp. 99–100<sup>0</sup> 1). Ausbeute: 89%. Zur Analyse wurde das Oxim 24 Stunden über Schwefelsäure im Vakuumexsikkator und 5 Stunden im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd bei 35<sup>0</sup> getrocknet.

4,076 mg Subst. gaben 0,258 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20<sup>0</sup>, 741 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N Ber. N 7,18 Gef. N 7,19%

#### 4. 2, 3-Dimethoxy-β-phenyl-äthylamin<sup>2</sup>).

a) Reduktion mit Natriumamalgam.

5 g Oxim (Rohprodukt) werden mit 400 g Natriumamalgam (3-proz.) in Eisessig und Alkohol nach Angaben von *K. W. Rosenmund*<sup>3</sup>) und *E. Späth*<sup>4</sup>) reduziert. Kp. 12 mm: 142–144<sup>0</sup>. Ausbeute: 40%.

b) Katalytische Reduktion mit Palladium<sup>5</sup>).

0,3 g PdO<sub>2</sub> (frisch dargestellt nach *Adams*<sup>6</sup>) werden in einer Mischung von 30 cm<sup>3</sup> Eisessig und 5 cm<sup>3</sup> konz. reiner Schwefelsäure vorhydriert. Zu dieser Suspension von Pd-Katalysator in Eisessig-Schwefelsäure wird innerhalb 2 Stunden eine Lösung von 3,4 g Oxim in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig bei Zimmertemperatur zuge tropft und hydriert. Es wurde eine Apparatur verwendet, die in Anlehnung an die von *Schales*<sup>7</sup>) beschriebene konstruiert wurde. Wasserstoffaufnahme: quantitativ.

Es wird vom Katalysator abfiltriert und die Schwefelsäure mit der berechneten Menge 50-proz. Kalilauge neutralisiert. Nachdem das entstandene Kaliumsulfat abgesaugt worden ist, wird das Filtrat mit 150 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und zur Entfernung nicht-basischer Anteile sauer mit 100 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert. Darauf wird die Lösung mit 50-proz. Kalilauge stark alkalisch gemacht und wieder mit total 100 cm<sup>3</sup> Äther ausgezogen. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum entfernt. Rückstand: Gelbes Öl. Kp. 11 mm: 140–143<sup>0</sup>. Ausbeute: 80%.

#### 5. 2, 3-Dimethoxy-phenyl-essigsäure.

Diese Säure wurde in der von *S. N. Chakravarti* und *M. Swaminathan*<sup>8</sup>) beschriebenen Weise dargestellt.

#### 6. 2, 3-Dimethoxy-phenyl-essigsäureamid.

10 g 2,3-Dimethoxy-phenyl-essigsäure werden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform gelöst und in kleinen Portionen mit 20 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid versetzt. Sobald die Salzsäureentwicklung etwas nachgelassen hat, wird das Reaktionsgemisch noch während 2 Stunden auf 50<sup>0</sup> erwärmt. Darauf wird das Chloroform und das überschüssige Thionylchlorid am Vakuum entfernt und das zurückbleibende Säurechlorid in 40 cm<sup>3</sup> 34-proz. wässriges Ammoniak eingerührt. Man nimmt das Amid in Chloroform auf, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Chloroform am Vakuum. Das Amid wird aus viel Äther umkristallisiert. Smp. 120–121<sup>0</sup>. Ausbeute: 8,9 g (90%).

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,203 mg Subst. gaben 9,525 mg CO<sub>2</sub> und 2,530 mg H<sub>2</sub>O

4,374 mg Subst. gaben 0,282 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23<sup>0</sup>, 728 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 61,56 H 6,67 N 7,17%  
Gef. „ 61,84 „ 6,74 „ 7,12%

1) *E. Späth* †, *K. Riedl* und *G. Kubiczec*, *M.* **79**, 72 (1948); Smp. 105–106<sup>0</sup> Vak.

2) *R. D. Haworth*, *Soc.* **1927**, 2281; *J. S. Buck*, *Am. Soc.* **54**, 3661 (1932).

3) *K. W. Rosenmund*, *B.* **42**, 4778 (1909).

4) *E. Späth*, *M.* **40**, 144 (1919).

5) *O. Schales*, *B.* **68**, 1943 (1935).

6) *R. Adams* und *R. L. Shriner*, *Am. Soc.* **46**, 1684 (1924).

7) *G. Hahn* und *O. Schales*, *B.* **67**, 1486 (1934); *O. Schales*, *B.* **68**, 1579 (1935).

8) *S. N. Chakravarti* und *M. Swaminathan*, *J. Ind. chem. Soc.* **11**, 107 (1934).

7. 2, 3-Dimethoxy- $\beta$ -phenyl-äthylamin.

9,8 g 2,3-Dimethoxy-phenacetamid wurden nach dem Verfahren von *Uffer* und *Schlittler*<sup>1)</sup> mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Äther zum 2,3-Dimethoxy- $\beta$ -phenyl-äthylamin reduziert. Kp. 10 mm: 138—141°. Ausbeute: 46%.

**B. Herstellung von 3, 4-Dimethoxy-phenyl-essigsäurechlorid (V).**

## 1. 3, 4-Dimethoxy-phenyl-essigsäure.

Diese Säure wurde in der von *Perkin*, *Rankin* und *Haworth*<sup>2)</sup> beschriebenen Weise dargestellt.

2. 3, 4-Dimethoxy-phenyl-essigsäurechlorid<sup>3)</sup>.

10 g Säure werden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform gelöst und portionenweise mit 35 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird darauf noch 2 Stunden auf 50° erwärmt, wobei lebhaftere Salzsäureentwicklung eintritt. Nach beendeter Reaktion wird das Thionylchlorid und das Chloroform am Vakuum entfernt und das zurückbleibende Säurechlorid am Hochvakuum destilliert. Kp. 0,2 mm: 118—119°. Ausbeute: 81%.

**C. Synthese von 1-(3, 4-Dimethoxy-benzyl)-5, 6-dimethoxy-isochinolin (III).**1.  $\beta$ -(2, 3-Dimethoxy-phenyl)-äthyl-3, 4-dimethoxy-phenacetamid (VI).

Zu einer Lösung von 3,77 g 2,3-Dimethoxy- $\beta$ -phenyläthylamin in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol werden innerhalb 10 Minuten 4,02 g 3, 4-Dimethoxy-phenyl-essigsäurechlorid in 8,5 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol in kleinen Portionen zugefügt. Es tritt eine Erwärmung von ca. 15° auf. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung noch eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Darauf wird mit der berechneten Menge 2-n. Kalilauge ausgeschüttelt, die benzolische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Benzol im Vakuum abdestilliert. Der gelbliche, glasartige Rückstand wird mit 200 cm<sup>3</sup> Petroläther versetzt und auf dem Wasserbad kurz erwärmt. Beim Stehen über Nacht krystallisiert das Kondensationsprodukt in farblosen Nadeln. Smp.: 79—80°. Ausbeute: 85%. Zur Analyse wurde viermal aus viel Petroläther umkrystallisiert und 5 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,956 mg Subst. gaben 9,630 mg CO<sub>2</sub> und 2,497 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 66,83 H 7,01% Gef. C 66,43 H 7,06%

## 2. 1-(3, 4-Dimethoxy-benzoyl)-5, 6-dimethoxy-3, 4-dihydro-isochinolin (VII).

5 g Phenacetamid VI und 25 cm<sup>3</sup> Phosphoroxychlorid werden in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol 1½ Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Es tritt lebhaftere Salzsäureentwicklung auf. Nach Beendigung der Reaktion wird das Toluol und das überschüssige Phosphoroxychlorid am Vakuum abdestilliert. Darauf wird der gelbbraune, schmierige Rückstand mit 30 cm<sup>3</sup> Petroläther und mit 30 cm<sup>3</sup> Äther gewaschen. Die letzten Spuren von Äther werden am Vakuum entfernt. Die schmierige Masse (Phosphorsalz der ringgeschlossenen Dihydrobase) wird nun in 20 cm<sup>3</sup> Wasser auf dem Wasserbad gelöst, mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit total 150 cm<sup>3</sup> Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther am Vakuum entfernt und das zurückbleibende Öl in 20 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst, mit Tierkohle kurz erwärmt, abfiltriert und die benzolische Lösung auf 5 cm<sup>3</sup> eingengt. Nach 24-stündigem Stehen beginnt die Base in farb-

<sup>1)</sup> *A. Uffer* und *E. Schlittler*, *Helv.* **31**, 1397 (1948).

<sup>2)</sup> *R. D. Haworth*, *W. H. Perkin* und *J. Rankin*, *Soc.* **125**, 1686 (1924).

<sup>3)</sup> *A. Pictet* und *M. Finkelstein*, *B.* **42**, 1987 (1909); *R. D. Haworth*, *W. H. Perkin* und *J. Rankin*, *Soc.* **125**, 1686 (1924).

losen, zu Büscheln vereinigten Nadeln zu kristallisieren. Smp. 130—131°. Ausbeute: 88% (Rohprodukt).

Zur Analyse wurde 3 mal aus Benzol umkristallisiert und 8 Stunden über Phosphor-pentoxyd und Paraffin bei 0,005 mm und 35° getrocknet.

4,092 mg Subst. gaben 10,153 mg CO<sub>2</sub> und 2,163 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 67,59 H 5,96% Gef. C 67,69 H 5,92%

Pikrat (aus Äthanol). Smp.: 184—186°. Gelbe Nadeln. Zur Analyse wurde 5 Stunden über Phosphor-pentoxyd bei 0,005 mm und 25° getrocknet.

2,970 mg Subst. gaben 0,266 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 741 mm)

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub> Ber. N 9,58 Gef. N 9,97%

### 3. 1-(3, 4-Dimethoxy-benzyl)-5, 6-dimethoxy-3, 4-dihydro- isochinolin (X).

50 mg Phenacetamid VI werden mit 60 mg Phosphor-pentachlorid in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform 50 Stunden stehen gelassen. Nach Entfernen des Chloroforms im Vakuum wird der Rückstand in 30 cm<sup>3</sup> Wasser auf dem Wasserbade gelöst, mit 10-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit total 60 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die Dihydro-base wurde nicht isoliert.

Pikrat (aus Äthanol). Smp.: 200—202°. Feine gelbe Nadeln. Zur Analyse wurde 5 Stunden im Hochvakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

2,300 mg Subst. gaben 0,202 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 748 mm)

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>11</sub>N<sub>4</sub> Ber. N 9,82 Gef. N 9,97%

### 4. 1-(3, 4-Dimethoxy-benzoyl)-5, 6-dimethoxy-isochinolin (VIII).

6 g 1-(3, 4-Dimethoxy-benzoyl)-5, 6-dimethoxy-3, 4-dihydroisochinolin (Rohprodukt) werden in 150 cm<sup>3</sup> Dekalin mit 600 mg Pd-Tierkohle<sup>1)</sup> 8 Stunden im CO<sub>2</sub>-Strom unter Rückfluss auf 230° erhitzt. Die heisse Lösung wird vom Katalysator abfiltriert und langsam abgekühlt. Dabei scheidet sich die dehydrierte Base z. T. flockig, z. T. als schmieriges Produkt ab. Das ganze Gemisch wird mit total 200 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure erschöpfend ausgezogen, mit 50-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit total 150 cm<sup>3</sup> Chloroform extrahiert. Die Lösung wird über Pottasche getrocknet, das Chloroform im Vakuum vollständig entfernt und die Base aus absolutem Methanol umkristallisiert. Farblose, lange Nadeln. Smp. 160—161°. Ausbeute: 60%.

Zur Analyse wurde 4 mal aus Methanol umkristallisiert und 5 Stunden bei 0,005 mm und 27° über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

3,924; 3,702 mg Subst. gaben 9,754; 9,160 mg CO<sub>2</sub> und 1,895; 1,850 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 67,98 H 5,42% Gef. C 67,84; 67,84 H 5,41; 5,59%

Pikrat (aus Äthanol). Smp. 180—181°. Gelbe Nadeln. Zur Analyse wurde 3 Stunden über Phosphor-pentoxyd bei 0,001 mm und 25° getrocknet.

3,386 mg Subst. gaben 0,305 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 738 mm)

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub> Ber. N 9,62 Gef. N 9,95%

### 5. 1-(3, 4-Dimethoxy- $\alpha$ -brom-benzyl)-5, 6-dimethoxy-isochinolin (IX).

200 mg Base (VIII) werden in 8 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 500 mg Zinkstaub während 4 Stunden auf dem Wasserbad reduziert<sup>2)</sup>. Man filtriert heiss, wäscht mit heissem Wasser und verdünnt das Filtrat mit Wasser auf 60 cm<sup>3</sup>. Sodann wird das Zink mit Schwefelwasserstoff in der Wärme ausgefällt, abfiltriert und der Niederschlag mit ver-

<sup>1)</sup> C. Mannich und E. Thiele, Arch. Pharm. **253**, 183 (1915).

<sup>2)</sup> Vgl. L. Stuchlik, M. **21**, 813 (1900); J. S. Buck, W. H. Perkin und T. S. Stevens, Soc. **127**, 1462 (1925).

dünnter Essigsäure gewaschen. Man engt das Filtrat im Vakuum auf 10 cm<sup>3</sup> ein, fällt die Base mit 10-proz. Kalilauge und schüttelt sie mit total 50 cm<sup>3</sup> Chloroform aus. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat entfernt man das Chloroform am Vakuum und nimmt den Rückstand in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig auf. Diese Lösung wird mit trockenem Bromwasserstoff gesättigt und 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschliessend wird noch 30 Minuten auf 35° erwärmt, mit Soda abgestumpft, mit 10-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und mit total 70 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die ätherischen Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkrystallisiert. Smp. 126°. Ausbeute: 120 mg (50%).

Zur Analyse wurde 5 mal aus Äthanol umkrystallisiert und 3 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,023 mg Subst. gaben 8,473 mg CO<sub>2</sub> und 1,864 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>NBr Ber. C 57,43 H 4,82% Gef. C 57,48 H 5,18%

Hydrochlorid (aus Methanol-Äther). Smp. 238—240°. Farblose Nadeln.

Pikrat (aus Äthanol). Smp. 199—201°. Gelbe Nadeln.

#### 6. 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-5,6-dimethoxy-isochinolin (III).

30 mg Kaliumhydroxyd und 100 mg *Raney*-Nickel werden in 8 cm<sup>3</sup> Äthanol vorhydriert und darauf 50 mg der bromierten Base IX zugegeben. Nach 45 Minuten ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden. Man filtriert vom Katalysator ab und entfernt den Alkohol am Vakuum. Der ölige Rückstand wird mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und die Base mit total 60 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Das 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-5,6-dimethoxy-isochinolin kann aus Äther oder wenig Äthanol umkrystallisiert werden. Smp. 89—91°.

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,686 mg Subst. gaben 9,538 mg CO<sub>2</sub> und 2,054 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 70,78 H 6,24% Gef. C 70,62 H 6,24%

Pikrat (aus Äthanol). Smp. 204—205°. Rhomben. Zur Analyse wurde 5 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,791 mg Subst. gaben 0,325 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 748 mm)

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>11</sub>N<sub>4</sub> Ber. N 9,86 Gef. N 9,73%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *E. Thomen*) der chemischen Anstalt ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wurde das 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-5,6-dimethoxy-isochinolin synthetisiert; dabei zeigte es sich, dass es mit der von *E. Schlittler* und *J. Müller* dargestellten Base (Smp. 222—223°; Pikrat, Smp. 233—234°) nicht identisch ist.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.