

Über eine Synthese von nichthydrierten Isochinolinabkömmlingen

Von

Ernst Späth, w. M. d. Akad. d. Wiss., und Nikolaus Polgar

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 6. Dezember 1928)

Allgemeines.

Seit der Feststellung, daß viele Alkaloide den Isochinolin-kern enthalten, hat die Chemie dieses heterozyklischen Ring-systems erhöhte Bedeutung erlangt. Im Zusammenhang mit dieser Klasse von Naturstoffen erscheinen namentlich die α -substituierten Derivate des Isochinolins von besonderem Interesse.

Es ist verständlich, daß viele synthetische Versuche die Gewinnung von Isochinolinbasen zum Gegenstande hatten, als Hoogewerff und van Dorp¹ das Isochinolin im Steinkohlenteer auffanden. Während aber die Synthese der Chinolinabkömmlinge keine wesentlichen Schwierigkeiten bereitet, ist die künstliche Darstellung vieler Isochinoline nicht leicht durchführbar. Die von Gabriel und Mitarbeiter² angegebenen Synthesen haben nur prinzipielle Bedeutung. Für die praktische Darstellung der genannten Basen sind sie nur selten verwendbar, da die erforderlichen Ausgangsmaterialien, Phenyllessig-*o*-carbonsäuren oder *o*-Cyanbenzylcyanide, in der Regel schwer zugänglich und die erzielten Ausbeuten geringe sind. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Synthese von Pomeranz³, der Benzaldehyd mit Aminoacetal zum Benzylidenacetal umsetzte und diesen Stoff mittels Schwefelsäure zum Isochinolin kondensierte. Auch hier sind die Ausbeuten zumeist schlecht, da das Kondensationsprodukt bei der Einwirkung der Schwefelsäure an der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung leicht zerfällt. Immerhin konnte durch Fritsch⁴ nach diesem Verfahren das 6,7-Methyldioxyisochinolin erhalten werden. Während demnach die nichthydrierten Isochinoline schwerer zugängliche Verbindungen vorstellen, steht für die 3,4-Dihydroisochinoline, namentlich wenn dieselben an der Stelle 6 methoxyliert sind oder bei den

¹ R. 4, 125 (1885); 5, 306 (1886).

² B. 18, 3478 (1885); 19, 1653, 2361 (1886); 20, 2499 (1887); 25, 3563 (1892); 27, 827 (1894).

³ Monatsh. f. Ch. 14, 116 (1893); 15, 300 (1894); 18, 1 (1897).

⁴ A. 286, 2 (1895).

Stellen 6,7 zwei Methoxylreste oder eine Methylendioxygruppe tragen, in der Methode von Bischler und Napieralski⁵ eine sehr gute Darstellungsweise zur Verfügung. Diese Synthese wurde von Pictet⁶ und Decker⁷ weiter verbessert. Bei diesem wichtigen Verfahren werden Homoamine mit Säuren zum Amid kondensiert und diese Verbindung mittels Phosphorpentoxyd, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid in Benzol, Toluol oder Xylol zum entsprechenden Dihydro-isochinolinring geschlossen. Auf diese Weise wurde die Synthese einiger Naturstoffe erreicht. Durch Anwendung dieses Verfahrens gelang Pictet und Finkelstein⁸ die künstliche Darstellung des Laudanosins, während Späth und Lang⁹ die Synthese des Laudanins bewerkstelligten.

Wenn auch durch das Verfahren von Bischler und Napieralski die Synthese von partiell hydrierten Isochinolinen ermöglicht wurde, so blieb noch immer die wichtige Aufgabe, aus diesen Verbindungen die nichthydrierten Isochinolinabkömmlinge darzustellen. In einigen Fällen war wohl Pictet¹⁰ imstande, diese Umwandlung durch Kaliumpermanganat zu erzielen, doch meist trat tiefer greifende Oxydation unter Bildung unerwünschter Reaktionsprodukte ein. So konnten Pictet und Finkelstein¹¹ aus dem leicht zugänglichen Dihydro-papaverin kein Papaverin erhalten. Eine Möglichkeit, diese Schwierigkeit überwinden zu können, lag darin, die Doppelbindung bei 3,4 schon bei der Synthese entstehen zu lassen, indem an Stelle des einfachen Homoamins ein in der Seitenkette hydroxyliertes zur Anwendung gebracht wurde.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, ausgehend von den zumeist leicht zugänglichen Dihydro-isochinolininen durch katalytische Dehydrierung möglichst glatt zu den echten Isochinolinen zu gelangen und dadurch eine bequeme Darstellungsweise für diese Gruppe von Verbindungen zu schaffen. Vor kurzem haben Späth und Burger¹² die Möglichkeit dieser Umwandlungen durch die Synthese des Papaverins durch Dehydrierung des Dihydropapaverins mittels Palladiumasbest bewiesen.

Über die Dehydrierung von hydrierten zyklischen Verbindungen liegt bereits eine Anzahl von Arbeiten vor. Namentlich Zelinsky¹³ hat durch Dehydrierung von zyklischen

⁵ B. 26, 1903 (1893).

⁶ B. 42, 1973 (1909).

⁷ B. 42, 2075 (1909); A 395, 299 (1913).

⁸ Compt. rend. 148, 925 (1909); B. 42, 1979 (1909).

⁹ Monatsh. f. Ch. 42, 273 (1921).

¹⁰ B. 42, 1976 (1909).

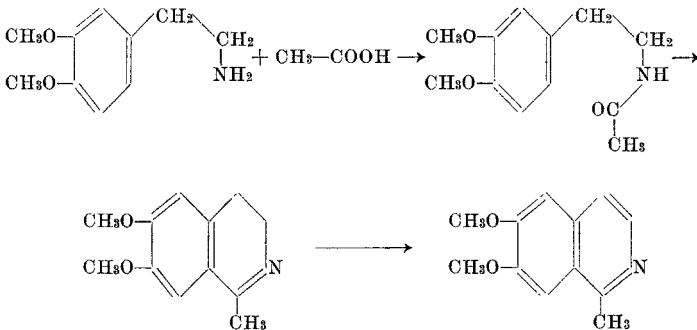
¹¹ B. 42, 1981 (1909).

¹² B. 60, 704 (1927).

¹³ B. 44, 3121 (1911).

Hexahydroverbindungen mit Palladiumschwarz aromatische Kohlenwasserstoffe erhalten. Schon bei 200° beobachtete er energische Dehydrogenisation, die bei 300° ihr Maximum erreichte. Ob die anlässlich unserer Papaverinsynthese geäußerte Meinung von Julius v. Braun¹⁴, daß die Dehydrierung von Hydro-isochinolinen auch durch Nickel mit guter Ausbeute hervorgerufen werden könne, wirklich richtig ist, wird wohl erst durch weitere Versuche geprüft werden müssen. Nach den Ergebnissen von Zelinsky bewährte sich Nickel nicht, da die Dehydrogenisation durch weiteren Zerfall der Verbindungen gestört wurde.

Die bei unserer Synthese vollzogenen Reaktionen lassen sich durch die folgenden Zwischenprodukte überblicken, wobei wir eines der im Versuchsteil durchgeführten Beispiele in Betracht ziehen.



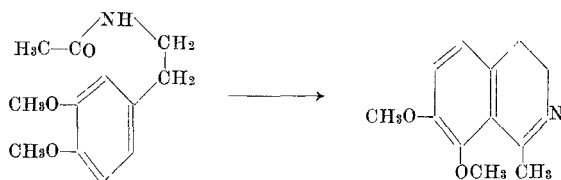
In der vorliegenden Arbeit haben wir ausschließlich solche Isochinoline dargestellt, welche an den Stellen 6,7 zwei Methoxygruppen oder einen Methylendioxyrest besitzen und bei 1 verschiedene Gruppen tragen. Als Ausgangsmaterialien basischer Natur verwendeten wir Homo-veratrylamin und Homopiperonylamin, die nach Rosenmund¹⁵ leicht erhalten werden können. Als Säurekomponenten gebrauchten wir Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure und *n*-Buttersäure. Die Darstellung der Säureamide gelang leicht durch mehrstündiges Erhitzen von Base und Säure auf 150—180° und darauffolgende Vakuumdestillation. Diese Säureamide wurden nun durch Erhitzen mit Phosphorpentoxyd in Toluol zum entsprechenden 3,4-Dihydro-isochinolin kondensiert, wobei in der Regel Ausbeuten von 85—95% erzielt wurden. Nur im Falle der Bildung von in α -Stellung nichtsubstituierten 3,4-Dihydro-isochinolinen war die Ausbeute etwas schlechter und betrug 60—70%. Die erhaltenen 3,4-Dihydro-isochinoline waren charakteristische, destillierbare, recht beständige Verbindungen. Sie

¹⁴ B. 60, 2609 (1927).

¹⁵ B. 42, 4778 (1909).

zeigten keine Neigung zur Autoxydation, wie sie von Perkin beim Dihydro-papaverin beobachtet werden konnte. In sehr verdünnter salzsaurer Lösung bewirkten diese Basen eine stark blaue Fluoreszenz, die bei den nichthydrierten Stoffen nicht zu beobachten war. Aus den 3,4-Dihydrobasen haben wir dann durch Dehydrierung die nichthydrierten Isochinoline dargestellt. Anfänglich verfahren wir wie bei der Synthese des Papaverins, indem wir 33%igen Palladiumasbest bei 200° einwirken ließen. Hierbei trat wohl Bildung der gewünschten Verbindungen ein, doch war die Ausbeute schlecht, da neben der Dehydrierung vielleicht durch die Einwirkung des Asbestes auch das Entstehen von leichter flüchtigen Aminen und stickstofffreien Verbindungen festgestellt werden konnte. Wir kamen besser zum Ziele, als wir reinen Palladiummohr bei Temperaturen von 150—180° auf die Dihydro-isochinoline einwirken ließen. Die günstigste Reaktionstemperatur ließ sich durch Vornahme weniger Versuche leicht ermitteln. Die erzielten Ausbeuten an den nichthydrierten Isochinolinabkömmlingen waren gut und schwankten bei den meisten der untersuchten Beispiele zwischen 70 und 87%. Das Palladium wird leicht quantitativ zurückgewonnen.

Die erhaltenen Basen werden durchwegs als 6,7-substituierte Isochinoline aufgefaßt. Immerhin wäre es auch denkbar, daß der Ringschluß zum Dihydro-isochinolin, durchgeführt an dem früher verwendeten Beispiel, in der folgenden anderen Weise vor sich geht:



Wir konnten aber beweisen, daß diese Möglichkeit ausgeschaltet werden darf. Das bei unseren Versuchen erhaltene Dimethoxy-isochinolin erwies sich identisch mit dem bereits bekannten 6,7-Dimethoxy-isochinolin, das Goldschmiedt¹⁶ bei der alkalischen Spaltung des Papaveraldins gewonnen hatte. Die Konstitution dieser Base war durch Oxydation derselben zur *m*-Hemipinsäure und zur Pyridin- β , γ -dicarbonsäure eindeutig ermittelt worden. Man konnte auf Grund dieses Ergebnisses annehmen, daß auch die anderen Säureamide den Ringschluß in analoger Weise geben wie das Formylprodukt des Homo-veratrylamins. Zur Sicherheit haben wir eine der synthetischen Verbindungen, das 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin, der Oxydation mit Kaliumpermanganat

¹⁶ Monatsh. f. Ch. 7, 494 (1886).

unterzogen und auch in diesem Falle das Auftreten von *m*-Hemipinsäure, die für die angenommene Konstitution beweisend ist, zeigen können. Die vorgenommenen Kondensationen verlaufen demnach durchaus in der *p*-Stellung zu einer Methoxylgruppe. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß untergeordnet auch Ringschluß in *o*-Stellung zu der einen Methoxylgruppe eintritt, was aber nur bei der Untersuchung größerer Substanzmengen festgestellt werden könnte.

Die dargestellten homologen Basen zeigten bemerkenswerte Schmelzpunktregelmäßigkeiten.

Vielleicht wird die eine oder die andere der beschriebenen Basen als Bestandteil von Pflanzen gelegentlich isoliert werden. Jedenfalls sind die Voraussetzungen für die Entstehung derartiger einfacher Basen in der Pflanze gegeben.

Die Synthese der Dihydro-isochinoline nach Bischler und Napieralski liefert zumeist nur geringe Ausbeuten, wenn an den Stellen 6, 7 keine sauerstoffhaltigen Reste angegliedert sind. Wir sind gegenwärtig beschäftigt, die Reaktionsbedingungen für diese viel häufigeren Fälle so zu gestalten, daß ein brauchbares Verfahren zur Darstellung der Dihydro-isochinoline verschiedenster Konstitution und damit auch der entsprechenden Isochinoline selbst hervorgeht.

Beschreibung der Versuche.

Bemerkungen zur Arbeitsweise.

Zur Darstellung der Säureamide, die für die mitgeteilten Synthesen Verwendung fanden, wurde das Amin mit etwas mehr als der berechneten Menge Säure in einem Kugelhörnchen, das etwa 30 cm lang war, 7 mm Durchmesser hatte und 3 Kugeln von 2½—3½ cm Durchmesser trug, 4—5 Stunden im Metallbade auf 150—180° erhitzt. Hiedurch wurde eine Verunreinigung der Substanzen durch Kork erspart, auch konnte anschließend ohne Umfüllung im 10 mm-Vakuum oder im Hochvakuum destilliert werden. Die Destillation haben wir zumeist bei 1 mm (Ölpumpe) vorgenommen, doch kann hierfür auch das Vakuum der Wasserstrahlpumpe herangezogen werden. Zur Durchführung des Dihydro-isochinolinringschlusses wurde das Säureamid in einem offenen Kölbchen in Toluol gelöst, die angegebene Menge P₂O₅ eingetragen und am Drahtnetz im gelinden Sieden erhalten, so daß der Toluoldampf nicht entwich. Das Reaktionsprodukt wurde zunächst mit wenig Wasser vorsichtig zersetzt, hierauf mit überschüssigem Wasser bis zum Auflösen der festen Bestandteile auf dem Wasserbade erwärmt und dann eine möglichst quantitative Trennung von Basen und Nichtbasen vorgenommen. Die Destillation der gewonnenen Basen (Dihydro- und nichthydrierte Basen) erfolgte stets in Kugelhörnchen der beschriebenen Art, die sich

auch bei präparativen Arbeiten im Hochvakuum im hiesigen Laboratorium sehr bewährt haben. Schließlich wurde die Dehydrierung der Dihydrobasen in den gleichen Röhren vorgenommen. Zur Dehydrierung wurde Palladiummohr verwendet. Zur Darstellung desselben wurde eine verdünnte Palladiumchlorürlösung mit Formaldehyd und Lauge versetzt und über Nacht stehen gelassen. Das ausgeschiedene fein verteilte Palladium wurde auf einer Glasfilternutsche abgesaugt, mit Wasser, dann mit verdünnter Essigsäure und schließlich wieder mit Wasser gut gewaschen. Das im Vakuum getrocknete Produkt ist nach einigem Stehen an der Luft verwendbar. Die Dehydrierungstemperaturen waren 150—180°. Die optimale Temperatur ist leicht zu bestimmen, indem man mit kleinen Substanzmengen bei verschiedenen Temperaturen dehydriert und hierbei die Mengen der bei der erwarteten Temperatur flüchtigen Basen und die Schmelzpunkte der daraus gebildeten Pikrate ermittelt. Die Schmelzpunkte der dargestellten Pikrate wurden in der Regel im Vakuumröhrchen bestimmt. Wurden niedriger schmelzende Verbindungen umgelöst, so wurde vor der Schmelzpunktbestimmung die Substanz im Vakuum einige Grade unterhalb des Schmelzpunktes getrocknet. Die Luftbadtemperaturen, bei welchen die untersuchten Basen übergangen, dürfen natürlich nicht als Siedepunkte angesehen werden.

6,7-Dimethoxy-isochinolin.

Zur Gewinnung dieser Base wurde zunächst die Formylverbindung des Homo-veratrylamins dargestellt.

1.7 g Homo-veratrylamin und 0.6 g wasserfreie Ameisensäure wurden durch 5 Stunden im Kugelröhrchen auf 170° erhitzt. Die während dieser Umsetzung im oberen Teile des Röhrchens sich kondensierenden Dämpfe wurden mit der freien Flamme vertrieben. Das fast farblose Reaktionsprodukt ging bei 0.01 mm Hg und 170° Luftbadtemperatur als vollkommen farblose Flüssigkeit über. Nach längerem Stehen erstarrte die Flüssigkeit kristallin und schmolz nach dem Abpressen auf Filtrierpapier bei 40—42°. Die Ausbeute war 1.93 g, war daher 98% der berechneten Menge. Die Methoxylbestimmung gab den erwarteten Wert.

2.410 mg Substanz gaben 5.400 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für $C_{11}H_{13}O_3N$: CH_3O 29.67%.

Gef.: CH_3O 29.60%.

Dieses Säureamid wurde mit Phosphorpentoxyd zum Dihydro-isochinolinring geschlossen.

1.6 g des Formyl-homo-veratrylamins wurden in 30 cm³ wasserfreiem Toluol gelöst, 6 g Phosphorpentoxyd eingetragen

und eine Viertelstunde zum gelinden Sieden erhitzt. Dann wurden noch 4 g P_2O_5 hinzugefügt und eine Viertelstunde weiter gekocht. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches wurde Wasser eingetragen und nach dem Ablauf der ersten heftigen Reaktion erwärmt, bis die ausgeschiedenen Salze völlig gelöst waren. Die Toluollösung wurde von der wässrigen Schicht getrennt und einmal mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Lösungen wurden einmal mit Äther ausgezogen, um die letzten Reste der indifferenten Bestandteile abzutrennen. Die wässrige Lösung wurde nun mit Ätzkali stark alkalisch gemacht und mit Äther völlig ausgezogen. Das vom Äther befreite Reaktionsprodukt wurde in ein Kugelrohr gebracht und im Vakuum destilliert. Bei 1 mm Hg und 155–160° Luftbadtemperatur ging die Dihydrobase als farblose Flüssigkeit rasch über. Die Ausbeute war 1.05 g, d. i. 72% der berechneten Menge.

4.550 mg Substanz gaben 11.530 mg CO_2 und 2.741 mg H_2O (Pregl).

Ber. für $C_{11}H_{13}O_2N$: C 69.07, H 6.86 %.

Gef.: C 69.11, H 6.74 %.

Zur Charakterisierung wurde das Pikrat aus der alkoholischen Lösung der Base durch Fällen mit alkoholischer Pikrinsäure zur Abscheidung gebracht. Die Verbindung bildete gelbe Kristalle, die roh bei 198–200°, nach dem Umlösen aus Alkohol bei 201–203° schmolzen.

4.250 mg Substanz gaben 4.670 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für $C_{17}H_{16}O_9N_4$: CH_3O 14.76 %.

Gef.: CH_3O 14.52 %.

Das erhaltene 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin hat bereits P y m a n¹⁷ durch Oxydation des N-Benzoyl-tetrahydropapaverins mittels Braunstein und Schwefelsäure dargestellt und durch ein bei 206–208° schmelzendes Pikrat charakterisiert. Es ist wahrscheinlich, daß die von P y m a n gewonnene Base nicht völlig rein war.

Zur Dehydrierung der synthetischen 3,4-Dihydrobase wurde vorerst 33%iger Palladiumasbest verwendet, doch wurden hierbei nur schlechte Ausbeuten an nicht hydriertem Produkt erzielt.

0.22 g der Dihydrobase wurden mit 0.22 g Palladiumasbest (33%ig) 2 Stunden auf 205–210° erhitzt. Dann wurde bei 1 mm destilliert, wobei die Badtemperatur auf 220° gesteigert wurde. Das erhaltene Destillat wurde bei 1 mm und 165–170° Luftbad nochmal übergetrieben. Die Ausbeute an roher nicht hydrierter Base war 0.035 g. Das daraus dargestellte Pikrat schmolz im Vakuumröhrchen bei 226–227° und gab beim Vermischen mit dem Pikrat des 6,7-Dimethoxy-isochinolins (nach Goldschmiedt) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Die erreichte Ausbeute war 16% der theoretischen.

¹⁷ Journ. Chem. Soc. London, 95, 1618 (1909).

Besser gelang die Dehydrierung mit Palladium allein.

0.43 g der 3,4-Dihydrobase wurden mit 0.2 g Palladiummohr eine Stunde im Kugelhöhrchen auf 182—185° erhitzt. Das bei 1 mm und 180° Luftbadtemperatur übergetriebene Reaktionsprodukt erstarrte bald und schmolz bei 72—77°, war also bereits ziemlich rein. Zur völligen Reinigung wurde die rohe Base in alkoholischer Lösung mit Pikrinsäure gefällt und hiedurch reines Pikrat vom Schmelzpunkt 225—226° erhalten. Die Ausbeute war 0.475 g, was 50% an dehydrierter Base entspricht.

3.180 mg Substanz gaben 3.470 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für $C_{17}H_{14}O_3N_4$: CH_3O 14.83%.

Gef.: CH_3O 14.41%.

Zur Darstellung der dem Pikrat entsprechenden Base wurde dieses Salz mit wenig Natronlauge bis zur Spaltung erwärmt, die Lösung mit Äther ausgeschüttelt und die erhaltene ätherische Lösung zur Entfernung von kleinen Mengen gelösten Pikrats mehrmals mit verdünnter Natronlauge ausgezogen. Dann wurde der Äther verdampft und der Rückstand im Höhrchen destilliert. Bei 1 mm und 160° Luftbadtemperatur ging die Base rasch über, erstarrte nach kurzer Zeit und schmolz bei 89—91°. Die Ausbeute an dieser Verbindung war fast quantitativ. Durch Umlösen aus Petroläther wurde der Schmelzpunkt auf 93—94° erhöht. Der Mischschmelzpunkt mit der nach Goldschmidt dargestellten Base derselben Konstitution gab denselben Wert. Beide Stoffe sind daher identisch. Auch die Pikrate zeigten den gleichen Schmelz- und Mischschmelzpunkt.

5.055 mg Substanz gaben 13.020 mg CO_2 und 2.750 mg H_2O (Pregl).

Ber. für $C_{11}H_{11}O_2N$: C 69.80, H 5.87%.

Gef.: C 70.25, H 6.09%.

1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin.

Das Acetylprodukt des Homo-veratrylamins entsteht leicht durch Erhitzen dieser Base mit etwas mehr als der berechneten Menge Essigsäure.

1.79 g Homo-veratrylamin wurden mit 0.8 g Eisessig 5½ Stunden im Kugelhöhrchen auf 170—175° erhitzt. Bei 170 bis 175° Luftbadtemperatur und 0.005 mm ging das Säureamid als völlig farblose Flüssigkeit über, die bald kristallinisch erstarrte. Die Verbindung schmolz bei 92—94°, nach dem Umlösen aus wenig Benzol bei 94—95°. Die Ausbeute war 2.17 g, das ist 98% der berechneten.

4.060 mg Substanz gaben 9.640 mg CO_2 und 2.960 mg H_2O (Pregl).

Ber. für $C_{12}H_{17}O_3N$: C 64.53, H 7.68%.

Gef.: C 64.75, H 8.16%.

Der Ringschluß wurde in der folgenden Weise durchgeführt:

2·045 g des Acetyl-homo-veratrylamins wurden in 30 cm³ heißen Toluols gelöst und 5 g P₂O₅ hinzugegeben. Nun wurde am Drahtnetz gelinde gekocht. Nach 15 Minuten wurden noch 5 g P₂O₅ hinzugefügt und 30 Minuten weiter gekocht. Die Verarbeitung geschah wie früher und lieferte 1·66 g des 1-Methyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolins, das bei 1 mm Hg und 165 bis 170° Luftbadtemperatur als farblose, bald erstarrende Flüssigkeit überging. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei 100—102°. Durch Umlösen aus Petroläther konnte er auf 106—107° erhöht werden. Der Mischschmelzpunkt mit dem Acetylprodukt zeigte starke Depression. Die verdünnte salzsaure Lösung der Base besitzt eine blaue Fluoreszenz. Die Ausbeute an der Dihydrobase ist 89% der berechneten.

4·170 mg Substanz gaben 10·680 mg CO₂ und 2·860 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₅H₁₅O₂N: C 70·20, H 7·37%.

Gef.: C 69·85, H 7·68%.

Diese Base wurde noch durch das Pikrat näher charakterisiert und hiebei eine in Alkohol schwer lösliche, bei 210—212° im Vakuumröhrchen unter Braunfärbung und Bläschenbildung schmelzende Verbindung erhalten.

Dieses Pikrat hat bereits Kaufmann¹⁸ aus Dimethoxybenzyl-acetoxim als eine bei 205° verkohlende Substanz gewonnen.

Die Dehydrierung der 3,4-Dihydroverbindung gelang glatt durch Verwendung von Palladiummohr.

0·31 g der Dihydrobase wurden mit 0·15 g Palladiummohr eine Stunde auf 180° erhitzt. Das bei 1 mm und 170—180° übertriebene Reaktionsprodukt wog 0·30 g und wurde aus alkoholischer Lösung als Pikrat kristallisieren gelassen. Es war sofort rein und schmolz im Vakuumröhrchen bei 247—249° unter Schwarzfärben und Aufschäumen. Die Ausbeute an Pikrat war 0·53 g, demnach 81% der berechneten.

5·210 mg Substanz gaben 5·520 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für C₁₈H₁₆O₆N₄: CH₃O 14·34%.

Gef.: CH₃O 14·00%.

Aus 0·46 g Pikrat wurde in der bereits früher beschriebenen Weise die freie Base erhalten. Dieselbe ging bei 1 mm und 170 bis 180° Luftbadtemperatur als farblose Flüssigkeit über. Sie erstarrte bald, schmolz bei 109—110° und nach dem Umlösen aus Petroläther bei 111—112°.

5·220 mg Substanz gaben 13·550 mg CO₂ und 3·130 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₅H₁₃O₂N: C 70·90, H 6·45%.

Gef.: C 70·80, H 6·71%.

¹⁸ B. 49, 683 (1916).

Zur Feststellung der Lage der beiden Methoxygruppen wurde die Dihydrobase oxydiert.

0.2 g derselben wurden in verdünnter Schwefelsäure gelöst, nach dem Verdünnen mit Wasser auf 200 cm³ so lange mit kleinen Mengen 1%igem KMnO₄ versetzt, bis 1 cm³ KMnO₄ durch einstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade nicht entfärbt wurde. Nun wurde SO₂ bis zum Lösen des Braunsteins eingeleitet, Salzsäure hinzugefügt und im Extraktor mit Äther ausgezogen. Der Auszug wurde in schon öfter beschriebener Weise auf Äthylimid verarbeitet und diese Verbindung durch Destillation im Vakuum und Umlösen aus Methylalkohol gereinigt. Schmelzpunkt 232°. Mischschmelzpunkt mit dem Äthylimid der *m*-Hemipinsäure gleichfalls 232°. Das Oxydationsprodukt dieser Base ist daher sicher *m*-Hemipinsäure.

1-Äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin.

Gemäß den früheren Versuchen wurde zunächst Homo-veratrylamin mit Propionsäure zum Säureamid kondensiert und diese Verbindung mit P₂O₅ zum Dihydro-isochinolinring geschlossen.

1.39 g Homo-veratrylamin wurden mit 0.7 g Propionsäure 5 Stunden auf 174—176° erhitzt. Das bei 1 mm und 175—180° destillierte Reaktionsprodukt erstarrte nach kurzem Stehen und schmolz bei 54—56°. Durch Umlösen aus Petroläther wurde der Schmelzpunkt auf 60—61° erhöht. Die Ausbeute war 1.78 g, das ist 98% der berechneten.

4.44 mg Substanz gaben 10.700 mg CO₂ und 3.240 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₅H₁₅O₃N: C 65.78, H 8.07%.

Gef.: C 65.72, H 8.17%.

1.73 g der Propionylverbindung wurden in 30 cm³ Toluol mit insgesamt 10 g P₂O₅ ähnlich wie früher kondensiert und bei der Aufarbeitung 1.50 g an Dihydrobase, das ist 94%, erhalten. Bei 170° Luftbadtemperatur und 1 mm ging sie als farblose, dickliche, nicht erstarrende Flüssigkeit über. Auch diese Verbindung gibt in salzsaurer Lösung blaue Fluoreszenz.

6.145 mg Substanz gaben 15.920 mg CO₂ und 4.430 mg H₂O (Pregl).

2.860 mg " " 6.060 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für C₁₃H₁₇O₂N: C 71.18, H 7.82; CH₃O 28.30%.

Gef.: C 70.65, H 8.07; CH₃O 27.99%.

Das Pikrat kristallisierte aus äthylalkoholischer Lösung sogleich rein in Kristallen, die im Vakuumröhrchen bei 195 bis 196° schmolzen.

Zur Dehydrierung wurden 0.87 g der Dihydrobase mit 0.4 g Palladiummohr eine Stunde auf 183—185° erhitzt. Das bei 1 mm und 180—185° übertriebene Dehydrierungsprodukt wog

0.81 g und stellte zunächst ein farbloses, dickliches Öl vor. Es wurde aus heißer methylalkoholischer Lösung mittels Pikrinsäure gefällt. Die hierbei erhaltene Fällung schmolz bei 213—214° und war das reine Pikrat der dehydrierten Base. Die Ausbeute betrug 1.48 g, das ist 83%.

Die aus dem Pikrat durch NaOH in Freiheit gesetzte Base wurde bei 1 mm und 170—175° Luftbadtemperatur destilliert, wobei fast quantitativ das 1-Äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin erhalten wurde. Es schmolz roh bei 69—71° und nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 75—76°. Die wässrige Lösung des Chlorhydrates dieser Base fluoreszierte nicht.

4.410 mg Substanz gaben 11.685 mg CO₂ und 2.750 mg H₂O (Pregl)

3.410 mg " " " 7.215 mg AgJ (Zeisel-Pregl),

Ber. für C₁₃H₁₅O₂N: C 71.85, H 6.96; CH₃O 28.57%.

Gef.: C 72.26, H 6.98; CH₃O 27.95%.

1-n-Propyl-6,7-dimethoxy-isochinolin.

Vorerst wurde das *n*-Butyryl-homo-veratrylamin dargestellt.

1.35 g Homo-veratryl-amin und 0.9 g reine *n*-Buttersäure wurden im Kugelrohr durch 5½ Stunden auf 175—180° erhitzt. Das bei 1 mm und 180—190° Luftbadtemperatur erhaltene Destillat erstarrte bald und schmolz ohne weitere Reinigung bei 48—50°. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther lag der Schmelzpunkt bei 54—55°. Die Ausbeute war 1.84 g, während sich 1.85 g berechnen.

4.050 mg Substanz gaben 9.930 mg CO₂ und 3.130 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₄H₂₁O₃N: C 66.88, H 8.43%.

Gef.: C 66.87, H 8.65%.

1.79 g des Säureamids wurden auf 1-*n*-Propyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin verarbeitet. Die Durchführung dieser Kondensation geschah analog wie früher und lieferte 1.544 g einer öligen, nicht kristallisierenden Base, die bei 1 mm und 170—175° Luftbadtemperatur übergang. Die Ausbeute betrug 93%.

5.510 mg Substanz gaben 14.500 mg CO₂ und 4.070 mg H₂O (Pregl)

4.085 mg " " " 8.085 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für C₁₄H₁₉O₂N: C 72.06, H 8.21; CH₃O 26.61%.

Gef.: C 71.77, H 8.27; CH₃O 26.15%.

Das dem beschriebenen Dihydroprodukt entsprechende Pikrat schmolz im Vakuumröhrchen bei 180—181°.

Zur Dehydrierung wurden 0.824 g des 1-*n*-Propyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-isochinolins mit 0.4 g Palladiummohr eine Stunde auf 182—185° erhitzt, hierauf bei 1 mm und 170—180° Luftbadtemperatur überdestilliert. Die Base erstarrte bald kristallin und schmolz roh bei 74—76°. Die Ausbeute an dieser

Verbindung betrug 0.80 g. Die Base wurde zur Reinigung in Methylalkohol gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. So erhielten wir 1.42 g (87%) derbe Kriställchen, welche im Vakuumröhrchen bei 186—187° schmolzen.

Aus dem Pikrat ließ sich quantitativ die freie Base erhalten und durch Destillation bei 1 mm und 170° Luftbad reinigen. Sie erstarrte bald und war sogleich rein. Schmelzpunkt 83—84°.

4.995 mg Substanz gaben 13.385 mg CO₂ und 3.370 mg H₂O (Pregl)
3.090 mg „ „ 6.175 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

Ber. für C₁₄H₁₁O₂N: C 72.68, H 7.42; CH₃O 26.84%.
Gef.: C 73.08, H 7.55; CH₃O 26.40%.

6,7-Methylen-dioxy-isochinolin.

Zur Gewinnung des Formyl-homo-piperonylamins wurden 1.36 g Homo-piperonylamin mit 0.5 g wasserfreier Ameisensäure durch 4½ Stunden auf 170° erhitzt. Die bei 1 mm und 180° Luftbadtemperatur übergegangene Flüssigkeit erstarrte bald zu einer bei 59—61° schmelzenden Kristallmasse. Umlösen aus Petroläther erhöhte den Schmelzpunkt auf 62—63°. Die Ausbeute war 1.53 g, das ist 96%.

4.150 mg Substanz gaben 9.360 mg CO₂ und 2.200 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₀H₁₁O₃N: C 62.15, H 5.74%.
Gef.: C 61.51, H 5.93%.

Zur Durchführung des Ringschlusses wurden 1.47 g des Säureamids in 30 cm³ Toluol gelöst, bei gelinder Temperatur 5 g P₂O₅ eingetragen und ¹/₄ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurden noch 4 g P₂O₅ hinzugefügt und ³/₄ Stunden auf dem Wasserbade weiter erhitzt. Die Verarbeitung des Reaktionsproduktes geschah wie bei den früheren Versuchen und lieferte 0.81 g, das ist 61%, an 3,4-Dihydro-6,7-methylen-dioxy-isochinolin. Dasselbe destillierte bei 1 mm und 170° Luftbadtemperatur rasch über, erstarrte zu einer bei 75—80° schmelzenden Kristallmasse, die nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 92—94° schmolz. Die Base löste sich in verdünnter Salzsäure mit grünlichblauer Fluoreszenz.

4.77 mg Substanz gaben 12.011 mg CO₂ und 2.232 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₀H₉O₂N: C 68.54, H 5.18%.
Gef.: C 68.66, H 5.23%.

Ein Teil der Dihydrobase wurde in das aus Alkohol gut kristallisierende Pikrat übergeführt, das im Vakuumröhrchen bei 230—232° schmolz. Die aus dem Pikrat in Freiheit gesetzte

Base schmolz nach dem Umlösen aus Petroläther bei 95—96°. Decker¹⁹ hat diese Verbindung auf demselben Wege, allerdings mit geringer Ausbeute, dargestellt.

Zur Dehydrierung wurden 0.2 g der rohen Dihydrobase mit 0.1 g Palladiummohr $1\frac{1}{4}$ Stunden auf 150° erhitzt. Bei 1 mm und 170° Luftbadtemperatur gingen 0.18 g über. Die kristallinisch erstarrte Base schmolz roh bei 100—105° und wurde über das aus Alkohol kristallisierende Pikrat gereinigt. Dasselbe schied sich sogleich rein aus und schmolz im Vakuum bei 240—241°. Die Ausbeute war 0.32 g, das ist 69%. Die aus dem Pikrat in Freiheit gesetzte Base schmolz nach dem Destillieren und Umlösen aus Petroläther bei 127—128°.

4.260 mg Substanz gaben 10.880 mg CO₂ und 1.670 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₆H₁₇O₂N: C 69.34, H 4.08%.

Gef.: C 69.66, H 4.39%.

1-Methyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin.

Das Acetylprodukt des Homo-piperonylamins wurde durch 4½ständiges Erhitzen von 1.49 g Homo-piperonylamin und 0.7 g Eisessig auf 170—175° und darauffolgende Destillation bei 1 mm als eine roh bei 99—100° schmelzende Kristallmasse erhalten. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther lag der Schmelzpunkt bei 105—106°. Die Ausbeute war 1.87 g, das ist 100%.

4.355 mg Substanz gaben 10.210 mg CO₂ und 2.570 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₁H₁₃O₃N: C 63.73, H 6.32%.

Gef.: C 63.94, H 6.60%.

1.80 g der Acetylverbindung wurden analog wie früher auf die Dihydrobase verarbeitet, nur wurde $\frac{3}{4}$ Stunden gekocht. Die Aufarbeitung gab 1.41 g, das ist 86%, 1-Methyl-3,4-dihydro-6,7-methylenedioxy-isochinolin, das roh bei 76—80° schmolz und aus Äther-Petroläther auf den Schmelzpunkt 89—91° gebracht werden konnte. Auch diese Verbindung fluoreszierte blau in salzsaurer Lösung²⁰.

4.825 mg Substanz gaben 12.305 mg CO₂ und 2.500 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₁H₁₁O₂N: C 69.80, H 5.87%.

Gef.: C 69.55, H 5.80%.

Das aus dieser Base gewonnene Pikrat schmolz im evakuierten Röhrchen bei 242—244°, wobei die Schmelze dunkel wurde und aufschäumte.

Zur Abspaltung von Wasserstoff wurden 0.315 g der Dihydrobase mit 0.15 g Palladiummohr $1\frac{1}{4}$ Stunden auf 150° erhitzt. Das durch Überdestillieren im Vakuum erhaltene rohe

¹⁹ A. 395, 315 (1911).

²⁰ A. Kaufmann, B. 49, 682 (1916).

Dehydrierungsprodukt schmolz bei 135—140°, wog 0.29 g und konnte durch Umlösen aus absolutem Äther leicht gereinigt werden. Es schmolz konstant bei 159—160°.

5.255 mg Substanz gaben 13.550 mg CO₂ und 2.350 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₁H₉O₂N: C 70.56, H 4.85 %.

Gef.: C 70.32, H 5.00 %.

Das aus der reinen Base gewonnene Pikrat schmolz im Vakuumröhrchen bei 263—264° unter Dunkelfärbung und Aufschäumen.

1-Äthyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin.

Das Propionyl-homo-piperonylamin wurde wie bei den früheren Acylierungen dargestellt und sogleich auf das 1-Äthyl-3,4-dihydro-6,7-methylenedioxy-isochinolin verarbeitet. Die Ausbeute an dieser Base war sehr gut. Sie kristallisierte und schmolz nach dem Umlösen aus Petroläther bei 75—76°. Auch diese Verbindung zeigte Fluoreszenz.

4.825 mg Substanz gaben 12.630 mg CO₂ und 2.690 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₂H₁₃O₂N: C 70.90, H 6.45 %.

Gef.: C 71.39, H 6.24 %.

Das aus dieser Base hergestellte Pikrat kristallisierte aus Alkohol und schmolz im Vakuumröhrchen bei 205—206° unter Dunkelwerden und Aufschäumen.

Zur Dehydrierung wurden 0.2 g der Dihydrobase mit 0.1 g Palladiummohr eine Stunde auf 180—183° erhitzt. Nun wurde bei 1 mm und 190° Luftbadtemperatur übergetrieben. Wir erhielten 0.19 g Base, die roh bei 75—80° schmolz. Durch Überführung in das bei 235—236° schmelzende Pikrat wurde die Base gereinigt und nach erfolgter Vakuumdestillation und Umlösen aus Methylalkohol und Wasser in Kristallen vom Schmelzpunkt 96—97° erhalten.

4.275 mg Substanz gaben 11.220 mg CO₂ und 2.180 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₂H₁₁O₂N: C 71.61, H 5.51 %.

Gef.: C 71.58, H 5.71 %.

1-n-Propyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin.

Bei der Darstellung dieser Base wurde wie bei dem vorangehenden Versuch vorgegangen. Die aus dem n-Butyryl-homopiperonylamin durch P₂O₅ erhaltene Dihydrobase schmolz nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 78—79°.

5.360 mg Substanz gaben 14.220 mg CO₂ und 3.470 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₃H₁₅O₂N: C 71.83, H 6.96 %.

Gef.: C 72.36, H 7.25 %.

Das Pikrat dieser Base schmolz im Vakuumröhrchen bei 183—184° und war in Alkohol leichter löslich als die meisten der hier beschriebenen Pikrate.

Zur Dehydrierung dieser Verbindung wurden 0·31 g der Base mit 0·16 g Palladiummohr $1\frac{1}{4}$ Stunden auf 185° erhitzt. Das übergetriebene Reaktionsprodukt wurde in das Pikrat übergeführt. Dasselbe schmolz bei $210\text{--}211^\circ$ und wog 0·43 g (67%). Das aus dem Pikrat gewonnene 1-*n*-Propyl-6,7-methylenedioxyisochinolin schmolz nach der Destillation bei 1 *mm* und nach dem Umlösen aus Methylalkohol und Wasser bei $88\text{--}89^\circ$.

4·100 mg Substanz gaben 10·930 mg CO_2 und 2·230 mg H_2O (Pregl).

Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: C 72·52, H 6·09%.

Gef.: C 72·71, H 6·09%.
