

# Synthetische Versuche in der Isochinolinreihe I.

Von

A. Dobrowsky, Wien.

(Eingelangt am 2. Okt. 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 9. Nov. 1950.)

Das vor mehr als hundert Jahren entdeckte Papaverin<sup>1</sup> ist das bekannteste Spasmolyticum. Längere Zeit glaubte man, daß die Benzylgruppe<sup>2</sup> der wesentliche Faktor der physiologischen Wirkung sei, da auch andere Benzylderivate, wie das einfach gebaute Benzylbenzoat<sup>3</sup>, spasmolytisch wirken. Später zeigte es sich indes, daß sich in den verschiedensten chemischen Körperklassen Stoffe von spasmolytischer Wirkung finden, beispielsweise in der aliphatischen Reihe das Octin,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C} : \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CH}(\text{NHCH}_3) \cdot \text{CH}_3$ , in der isocyclischen Reihe das Syntropan,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{CH}_2\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , oder in der heterocyclischen das Dolantin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{N} \begin{matrix} (\text{CH}_2)_2 \\ (\text{CH}_2)_2 \end{matrix} \cdot \text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5) \cdot (\text{C}_6\text{H}_5)$ . Immerhin steht das Papaverin auch heute noch als Lähmungsmittel der gesamten glatten Muskulatur an erster Stelle.

Im folgenden berichte ich über langjährige Versuche, die ich in der Firma *E. Merck*-Darmstadt unternommen habe, um die spasmolytische Wirkung verschiedener Isochinolinderivate zu prüfen, wobei das Papaverin als Vorbild diente<sup>4</sup>. In dem vorliegenden I. Teil der Arbeit werden beschrieben:

## I. 1-Benzyl-isochinoline:

- |  |           |
|--|-----------|
| a) mit Alkoxygruppen im Benzylrest ..... | I—VII     |
| b) ohne „ „ „ „ .....                    | VIII—XIII |

<sup>1</sup> *G. Merck*, Ann. Chem. **73**, 50 (1848). Zur Geschichte siehe „100 Jahre Papaverin“ in *E. Mercks* Jahresberichte, Doppelband LXI/LXII (1947/48).

<sup>2</sup> *D. J. Macht*, Chem. Zbl. **1919** III, 24, 202; vgl. auch *H. Kreitmair*, Arch. exp. Path. Pharm. **164** (1932).

<sup>3</sup> *D. J. Macht*, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **11** (1918).

<sup>4</sup> Der Firma *E. Merck* danke ich für die Einwilligung zur Veröffentlichung.

2. 1-Phenyl-isochinoline:

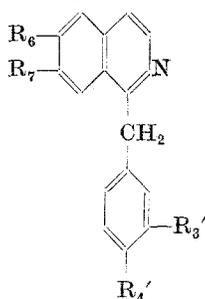
- a) mit Alkoxygruppen im Phenylrest ..... XIV  
 b) ohne " " " ..... XV

3. 1-Benzyl-3-methyl-isochinoline:

- a) mit Alkoxygruppen im Benzylrest ..... XVI—XXI  
 b) ohne " " " ..... XXII—XXVI

1a. 1-Benzyl-isochinoline mit Alkoxygruppen im Benzylrest.

Hierher gehört das Papaverin (I) und diejenigen Stoffe, die sich durch Variation der Alkoxygruppen von ihm unterscheiden.



	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R' <sub>3</sub>	R' <sub>4</sub>	Wirksamkeit	Giftigkeit	Therap. Index
Papaverin (I) ..	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1	1	1
Perparin (II) ..	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	2			
(III) ..	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	O · CH <sub>2</sub> · O		1	1/3	3
(IV) ..	O · CH <sub>2</sub> · O		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1 1/2	1/2	3
(V) ..	O · CH <sub>2</sub> · O		O · CH <sub>2</sub> · O		1	3	1/3

*Papaverin (I)*. Die erste Papaverinsynthese wurde von *Pictet* und *Gams*<sup>5</sup> veröffentlicht. Diese in jedem Lehrbuch beschriebene Synthese geht vom Veratrol aus und führt schließlich zum Homoveratroyl-oxyhomoveratrylamin, das in Xylol gelöst, durch Kochen mit Phosphor-pentoxyd Papaverin geben soll. Bei einer Nacharbeitung konnte ich die Ausbeuteangaben von *Pictet* und *Gams* bestätigen. Bei der obigen Endstufe jedoch konnte ich nur Spuren eines Stoffes mit basischen Eigenschaften nachweisen und auffälligerweise geben *Pictet* und *Gams* gerade für diese Endstufe keine Ausbeute an. Auch Änderungen (Tetralin, Dekalin, Cumol an Stelle von Xylol, Phosphoroxychlorid oder mehr Pentoxyd, längere Kochdauer) führten zu demselben negativen Ergebnis.

Hingegen läßt sich die Papaverinsynthese *Mannichs*<sup>6</sup> ohne weiteres

<sup>5</sup> A. *Pictet* und A. *Gams*, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 2943 (1909).

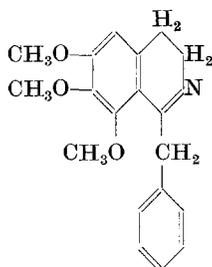
<sup>6</sup> C. *Mannich* und O. *Walter*, Arch. Pharmaz. **265**, 1 (1927). — Desgl. K. W. *Rosemund*, *Margarethe Nothmager* und *Hermine Riesenfeldt*, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 392 (1927).

nacharbeiten, für eine technische Darstellung kommt sie jedoch kaum in Frage. Dagegen bildet die *Späthsche*<sup>7</sup> Papaverinsynthese die Grundlage für die technische Herstellung. Das als Öl beschriebene 3,4-Dihydropapaverin<sup>8</sup>, eine Zwischenstufe der Synthese, konnte in schönen Kristallen (Schmp. 102°) erhalten werden, die ziemlich luftempfindlich sind und leicht in 3,4-Dihydro-papaveraldin (Schmp. 195°) übergehen.

Die Papaverinsynthese von *Eistert*<sup>9</sup> geht von Homoveratrylamin und einem Diazoketon aus, das aus Veratrumsäurechlorid und Diazomethan erhalten wird. Obgleich die Veratrumsäure<sup>10</sup> auch technisch in sehr guter Ausbeute aus Veratrumaldehyd hergestellt werden kann, wird diese Synthese kaum eine technische Verwendung finden.

*Papaverolin-tetraäthyläther (II)*<sup>11</sup>. Da die Äthylgruppe sich in manchen sedativ wirkenden Stoffen, wie z. B. im Veronal, Sulfonal, Urethan, Anästhesin, besser bewährt als die Methylgruppe, war die Herstellung von II von Interesse. Hierzu wurde Papaverin nach *Goldschmiedt*<sup>12</sup> in Papaverolin übergeführt. Es erwies sich aber als vorteilhaft, die Fällung des Phenolkörpers nicht mit Natriumbicarbonat, sondern mit Natriumsulfit vorzunehmen. Die Äthylierung verläuft mit Diäthylsulfat glatt, mit Nitrosoäthylurethan nicht so gut.

Die Verbindungen III bis V wurden nach dem *Mannichschen* Verfahren<sup>13</sup> hergestellt.



VI

Es wurde auch versucht, ein fünf Methoxygruppen tragendes Benzylisoquinolin aufzubauen. Zu diesem Zweck wurde Mezcalin mit Homoveratrylchlorid acyliert und das Amid zum *8-Methoxy-3,4-dihydro-*

<sup>7</sup> *E. Späth* und *A. Burger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 704 (1927).

<sup>8</sup> *A. Pictet* und *M. Finkelstein*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1979 (1909).

<sup>9</sup> *B. Eistert*, Angew. Chem. **54**, 124 (1941).

<sup>10</sup> Siehe experimenteller Teil bei Verbindung XXVI. Die dort beschriebene Oxydation des Piperonals läßt sich auf Veratrumaldehyd übertragen.

<sup>11</sup> Das Präparat wurde von der ungarischen Firma Chinoin unter dem Namen Perparin in den Handel gebracht.

<sup>12</sup> *G. Goldschmiedt*, Mh. Chem. **6**, 966 (1885); **11**, 351 (1890).

<sup>13</sup> *C. Mannich* und *O. Walter*, loc. cit.

*papaverin* (VI) ringgeschlossen. Es gelang aber nicht, diese Base mit Pd zu dehydrieren, da die Zersetzungstemp. dieses Stoffes unterhalb der zur Dehydrierung notwendigen (180°) lag.

Bei der pharmakologischen Prüfung zeigte VI eine Umkehrung der Papaverinwirkung, es ist krampferregend und 20mal giftiger als Papaverin. Wie später gezeigt wird, ist dieser Umschlag von der Papaverinwirkung zur Strychninwirkung eine allgemeine Eigenschaft der pyhydrierten Isochinoline.

Ein derartiger Wirkungswechsel von dehydrierten und hydrierten Pyridinringen ist aber durchaus nicht immer die Regel. So kann z. B. Nicotylamid als Wuchsstoff für Diphtherie-, Dysenteriebazillen, *Staphylococcus aureus* usw. durch Tetrahydro- oder Hexahydronicotinsäure ersetzt werden.

Endlich wurde auch das schon von *Goldschmiedt*<sup>14</sup> beschriebene *Papaverinol* (VII) (—CHOH an Stelle der Methylengruppe des Papaverins) hergestellt und untersucht. In ihm ist die typische Papaverinwirkung verlorengegangen. Hinsichtlich der narkotischen Wirkung steht es zwischen Papaverin und Codein, es bewirkt keine Anästhesie.

In diesem Zusammenhang sei erinnert, daß *E. Späth*, *K. Riedel* und *G. Kubiczek*<sup>15</sup> das 1-(2',3'-Dimethoxybenzyl)-5,6-dimethoxy-isochinolin synthetisiert haben, einen Stoff, der sich vom Papaverin lediglich durch die Anordnung der Methoxygruppen unterscheidet.

#### 1b. 1-Benzyl-isochinoline ohne Alkoxygruppen im Benzylrest.

Die Untersuchung des *1-Benzyl-isochinolin*s (VIII) brachte die Erkenntnis, daß die typische Papaverinwirkung nicht an Alkoxygruppen gebunden ist.

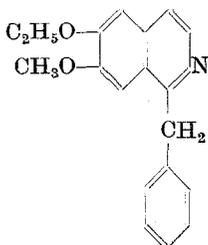
Aus VIII wurde durch Hydrierung und Methylierung das *1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-isochinolin* (IX) hergestellt. Es gleicht dem Papaverin an Wirksamkeit und Giftigkeit. An diesem Beispiel konnte erstmals eine Erfahrung gewonnen werden, die sich auch später bestätigte: Während dehydrierte Isochinolinderivate oftmals eine Papaverinwirkung erkennen lassen, wirken Dihydro- oder Tetrahydro-isochinoline strychninartig. Wird aber in einem Tetrahydro-isochinolin der Stickstoff alkyliert, so stellt sich wieder eine gewisse Papaverinwirkung ein.

Aus Homoveratrylamin und Phenylelessigsäure wurde das *1-Benzyl-6,7-dimethoxy-isochinolin* (X) aufgebaut.

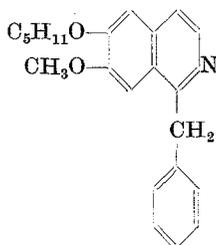
<sup>14</sup> *G. Goldschmiedt*, *Mh. Chem.* **6**, 372 (1885); **7**, 485 (1886); **9**, 349 (1888). — *L. Stuchlik*, ebenda **21**, 813 (1900).

<sup>15</sup> *Mh. Chem.* **79**, 72 (1948).

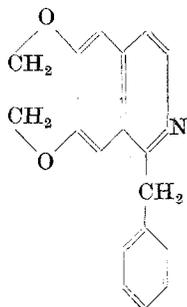
Zur Herstellung von



1-Benzyl-6-äthoxy-  
7-methoxy-iso-  
chinolin (XI).



1-Benzyl-6-isoamyl-  
oxy-7-methoxy-  
isochinolin (XII).



1-Benzyl-6,7-  
äthylendioxy-iso-  
chinolin (XIII).

wurden die entsprechenden Aldehyde in die Zimtsäuren übergeführt, die zu Dihydrozimtsäurederivaten reduziert wurden. Die Amide ergaben nach dem *Hofmann*schen Abbau Phenyl-äthylamin-derivate, aus denen die Isochinoline aufgebaut wurden. Die Zimtsäuren wurden nicht nach der üblichen *Perkins*chen Methode hergestellt, die durchwegs nur geringere Ausbeuten ergab, sondern in folgender Weise:

Molekulare Mengen Aldehyd und Malonsäure wurden am Wasserbad zusammengeschmolzen und mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Sodann wurde evakuiert und am Wasserbad erhitzt, wobei sich unter Kohlendioxidabspaltung die Bildung des Zimtsäurederivats vollzieht. Der Rückstand wurde mit Wasser und Ammoniak aufgenommen und nicht in Reaktion getretener Aldehyd ausgeäthert. Aus der ammoniakalischen Lösung wurde die Säure mit Salzsäure ausgefällt.

Die Herstellung des von *Gattermann*<sup>16</sup> erstmalig beschriebenen Brenzcatechin-äthylendioxyäthers wurde, wie im exper. Teil ausgeführt wird, verbessert.

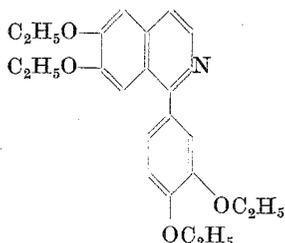
Verbindung	Wirksamkeit	Giftigkeit	Index
X .....	2	geringer	> 2
XI .....	2	geringer	> 2
XII .....	geringer	stärker	< 1
XIII .....	2	geringer	> 2

Zusammenfassend kann man sagen, daß auch sauerstofffreie Isochinolinderivate Papaverinwirkung zeigen können (VIII, IX). Zu große Alkoxygruppen sind ungünstig (XII). Die in Naturstoffen nicht vorkommende Äthylendioxygruppe hat keine aus dem üblichen fallende Wirkung (XIII).

<sup>16</sup> L. *Gattermann*, Liebigs Ann. Chem. **357**, 373 (1907).

## 2a. 1-Phenyl-isochinoline mit Alkoxygruppen im Phenylrest.

Das 1-Phenyl-3',4',6,7-tetraäthoxy-isochinolin (XIV) ist das niedrigere



Homologe des früher beschriebenen Papaverolin-tetraäthyl-äthers (II). Die Synthese ging über den Acetyl-brenzcatechin-diäthyläther, der nitrosiert wurde. Wie im exper. Teil ausgeführt, wurde auch hier die Erfahrung gemacht, daß die Nitrosierung nur in kleinsten Ansätzen (zirka 50 g) erträgliche Ausbeuten liefert. Es wurde in Anlehnung an das *Pictet-Gamssche* Verfahren gearbeitet, der Ringschluß gelang, wenn auch in schlechter Ausbeute, mit Phosphoroxychlorid.

(XIV) ist ebenso wirksam wie die entsprechende Benzylverbindung (II) und nur halb so giftig.

## 2b. 1-Phenyl-isochinoline ohne Alkoxygruppen im Phenylrest.

Die Prüfung des 1-Phenyl-isochinolins (XV) zeigte, daß es stärker wirksam ist als Papaverin, aber giftiger.

Die Papaverinwirkung ist also nicht an die Benzylgruppe gebunden.

## 3a. 1-Benzyl-3-methyl-isochinoline mit Alkoxygruppen im Benzylrest.

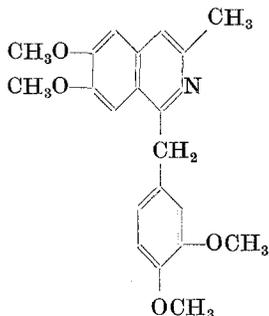
Zu den für die Synthese von papaverinartigen Stoffen notwendigen 3,4-Dialkoxy- $\beta$ -phenyl-äthylaminen führen verschiedene Wege, die zum Teil bei den bisher beschriebenen Versuchen erwähnt wurden. Letztthin waren die Ausgangsstoffe irgendwelche Brenzcatechin-dialkyläther oder 3,4-Dialkoxy-benzaldehyde.

Daneben gibt es nun zwei leicht beschaffbare Naturprodukte, das Safrol und das Eugenol, die leicht in  $\beta$ -Phenyl-äthylamine übergeführt werden können, indem man an die Doppelbindung Bromwasserstoff anlagert und das Brom gegen die Aminogruppe austauscht. Man erhält so das Safrylamin<sup>17</sup> bzw. aus Eugenolmethyläther den Eugenylaminmethyläther, deren Acylverbindungen sich zu 3-Methyl-3,4-dihydro-

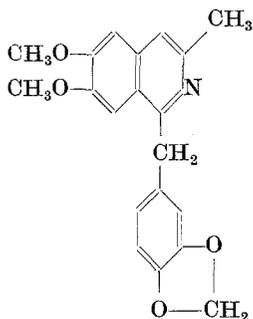
<sup>17</sup> E. Merck, D. R. P. 274350; Frdl. 12, 768; Chem. Zbl. 1914 I, 2079.

isochinolinen ringschließen lassen. Es zeigte sich, daß bei der Pd-Dehydrierung die 3-Methylgruppe nicht stört.

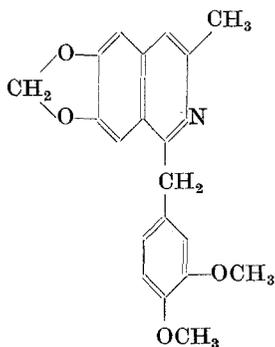
Zunächst wurden die den Verbindungen I, III bis V analogen 3-Methyl-derivate hergestellt.



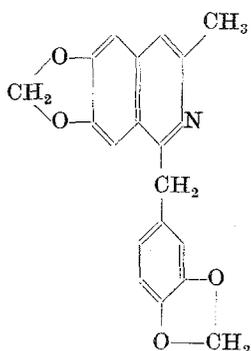
Das *3-Methyl-papaverin* (XVI) [1-(3',4'-Dimethoxy-benzyl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin] wurde aus Eugenylamin-methyläther und Homoveratrumsäure aufgebaut und in ähnlicher Weise das 1-(3',4'-



*Dioxymethylen-benzyl*-3-methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XVII), das Analogon zu (III) und das dazu Stellungsisomere 1-(3',4'-Dimethoxy-



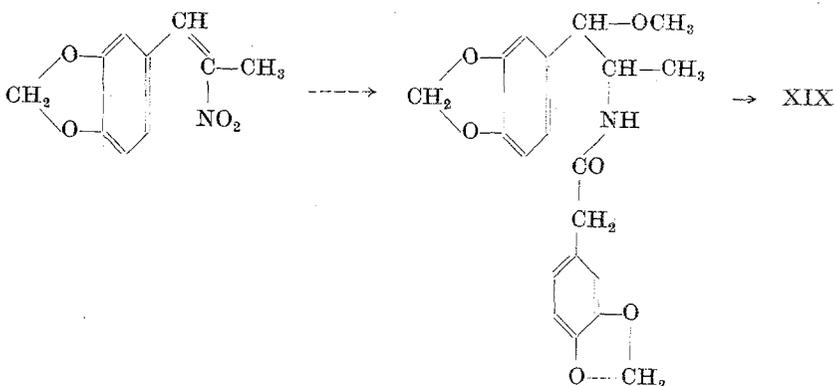
*benzyl*)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin (XVIII) aus Safrylamin und Homoveratrumsäure.



Als besonders günstig erwies sich das 1-(3',4'-Dioxymethylen-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin (XIX), es ist unter dem Namen Eupaverin im Handel.

Verbindung	Wirk- samkeit	Giftigkeit	Therap. Index
XVI .....	1	< 1	> 1
XVII .....	1 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	3
XVIII .....	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}$	1
XIX .....	2	$\frac{1}{2}$	4

(XIX) wurde auch aus Nitroäthan<sup>18</sup>, dessen Herstellung verbessert wurde, und Piperonal aufgebaut, wobei sich die Dehydrierung erübrigt:

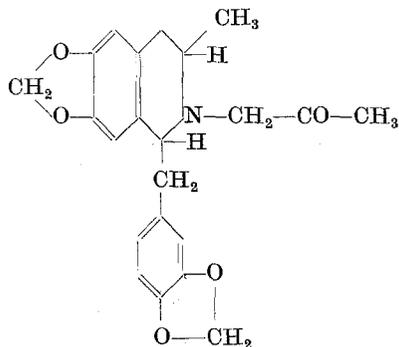


Hingegen gelang es nicht, Safrolhydrobromid mit der Natriumverbindung des Homopiperonylsäureamids umzusetzen. Es bildet sich keine N-Acylverbindung, sondern unter Abspaltung von Bromwasserstoff Isosafrol. Mit anderen Halogenverbindungen, z. B. Benzylchlorid, reagiert das Natrium-homopiperonylsäureamid aber glatt.

<sup>18</sup> M. V. Auger, Bull. Soc. chim. France (3) 23, 333 (1900).

Das Homopiperonylsäureamid wurde von *Tiemann*<sup>19</sup> (Schmp. 173°) richtig, von *Decker*<sup>20</sup> (Schmp. 118 bis 120°) falsch beschrieben.

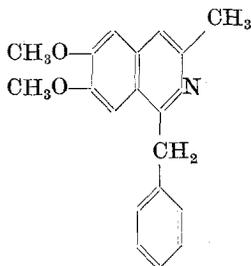
Im Tetrahydro-eupaverin (XX) ist jede Papaverinwirkung verlorengegangen, es ist sehr giftig und wirkt strychninartig. Wiederum hat die Umwandlung des sekundären Stickstoffes in tertiären (siehe IX) eine völlige Umwandlung des pharmakologischen Bildes verursacht, denn das



*N*-Acetyl-tetrahydro-eupaverin (XXI) besitzt wieder die volle Papaverinwirkung bei allerdings erheblicher Giftigkeit.

### 3b. 1-Benzyl-3-methyl-isochinoline ohne Alkoxygruppen im Benzylrest.

Das 1-Benzyl-3-methyl-isochinolin (XXII) wurde aus Norephedrin<sup>21</sup> und Phenyl-acetyl-chlorid synthetisiert. Wirkung und Giftigkeit sind geringer als beim Papaverin.



Das 1-Benzyl-3-methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XXIII) hat doppelte Papaverinwirksamkeit und besitzt eine lokalanästhetisch wirkende Komponente.

Auch das 1-Benzyl-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-isochinolin (XXIV),

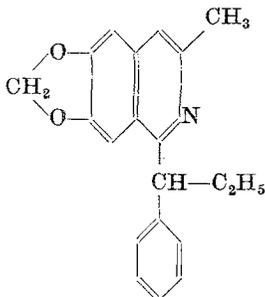
<sup>19</sup> *F. Tiemann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 2885 (1891).

<sup>20</sup> *H. Decker*, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 432 (1895).

<sup>21</sup> *E. Merck* und *O. Wolfes*, Über das Vorkommen von Norephedrin in europäischer Ephedra. Arch. Pharmaz. **268**, 377 (1930).

erhalten aus Safrylamin und Phenyl-acetyl-chlorid, hat die doppelte Papaverinwirkung bei stark herabgesetzter Giftigkeit.

Endlich wurden noch Stoffe synthetisiert, die in der Methylengruppe des Benzylrestes substituiert waren. Erwähnt seien das



1-( $\alpha$ -Äthyl-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin (XXV), in dem Wirkung und Giftigkeit gegenüber Papaverin herabgesetzt ist und das

1-( $\alpha$ -Phenyl-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin (XXVI), dessen pharmakologische Eigenschaften mit XXV übereinstimmen. XXVI wurde aus Safrylamin und Diphenylelessigsäure bereitet, der Ringschluß mit Phosphoroxchlorid in Toluol erfordert ein längeres Erhitzen und geht schwieriger vonstatten.

### Experimenteller Teil.

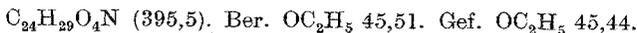
#### I.

Das 3,4-Dihydro-papaverin ist von Pictet und Finkelstein<sup>8</sup> und Späth und Burger<sup>7</sup> als Öl erhalten worden. Es kristallisiert aber, wenn genügend rein, aus Äther in weißen, großen Kristallen vom Schmp. 102°. In festem Zustand ist es ziemlich haltbar, in Lösung geht es leicht in 3,4-Dihydro-papaveraldin über, kurze Prismen, Schmp. 195° (aus Alkohol). In Methanol schwerer löslich als Papaverin. Das mit Kristallwasser kristallisierende Chlorhydrat ist gelb und schmilzt nicht sehr scharf bei 180° (Zers.). Dehydriert man 3,4-Dihydro-papaverin statt mit Pd mit Pd-Kohle, so treten größere Mengen 3,4-Dihydro-papaveraldin im Dehydrierungsgemisch auf.

#### II.

35 g Papaverolin werden mit 600 ccm abs. Alkohol versetzt, worauf 114 g Diäthyl-sulfat (6 Mole) unter Rühren tropfenweise zugefügt werden. Man hält durch alkohol. NaOH stets alkalisch. Die Temp. soll auf 40° steigen, aber nicht darüber.

Man engt ein, nimmt den Rückstand in Äther auf und trennt die Phenole durch Abschütteln mit Lauge ab. Der Ätherrückstand wird aus Äther mit wenig Petroläther umgelöst. Schmp. 102°, 13,4 g.



#### VI.

Homoveratroyl-mezealin



50 g Mezealin-sulfat, entsprechend 41 g Base, wurden mit wäßr. Alkali zerlegt, die Base wurde in 200 ccm Benzol aufgenommen. 41 g Homoveratroyl-

chlorid in 500 ccm Benzol wird zugegeben. Unter Kühlung wird allmählich Alkali zugefügt und geschüttelt. Das bald ausfallende Amid wird nach Ablauf der Reaktion durch Erwärmen in Lösung gebracht und die warme Benzollösung mit warmer Salzsäure und dann mit warmer Natronlauge abgeschüttelt. Nach dem Erwärmen der Benzollösung mit Calciumchlorid wird im Vak. eingengt. Das Amid wird in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Schmp. 138° (aus Benzol).

$C_{21}H_{27}O_6N$  (389,4). Ber. C 64,77, H 6,99, N 3,60.

Gef. C 64,79, H 7,20, N 3,80.

*8-Methoxy-3,4-dihydro-papaverin* wurde aus dem Amid in üblicher Weise mit Phosphoroxychlorid in Toluol erhalten. Hierbei ist es merkwürdig, daß nach der Kondensation die erkaltete Lösung klar bleibt, daß sich also das Chlorhydrat der Dihydrobase nicht ölig abscheidet. Die Base kristallisiert in schönen Prismen, Schmp. 140°, und läßt sich nicht mit Palladium dehydrieren, da sie sich schon bei ungefähr 160° zersetzt.

#### IX.

*1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-isochinolin*. 33,4 g 1-Benzyl-3,4-dihydro-isochinolin wurden mit 125 g Jodmethyl im Rohr 2 Stdn. auf 70° gehalten. Nach dem Erkalten hat sich das Jodmethylat fast quantitativ in gelben Kristallen abgeschieden. 50 g Jodmethylat wurden in Methanol gelöst und mit  $PtO_2$  ohne Druck bei 60° hydriert. Erhalten wurden 26,8 g Base, gelbes Öl, Sdp. 215 bis 218°/14 mm.

$C_{17}H_{19}N$  (237,3). Ber. N 5,90. Gef. N 5,95.

Pikrat, Schmp. 168° (aus Alkohol).

#### X.

*Hesperetinsäure-äthyl-äther*  $(CH_3O)(C_2H_5O) \cdot C_6H_3 \cdot CH : CH \cdot COOH$

wurde nach der im allgemeinen Teil geschilderten Methode hergestellt. Es wurden so aus 73,5 g Iso-vanillin-äthyl-äther und 42,5 g Malonsäure 50,0 g Hesperetinsäure-äthyl-äther erhalten. Schmp. 176°, schwer löslich in kaltem Alkohol. 23,6 g unveränderter Aldehyd wurden zurückgewonnen, damit beträgt die Ausbeute 81,2% d. Th.

$C_{12}H_{14}O_4$  (222,2). Ber. C 64,86, H 6,35. Gef. C 64,98, H 6,42.

*Dihydro-hesperetinsäure-äthyl-äther* erhält man durch Hydrierung der obigen Säure mit Palladiumoxyd in Feinsprit, Schmp. 104°.

*Dihydro-hesperetinsäure-äthyl-äther-amid*

$(CH_3O) \cdot (C_2H_5O) \cdot C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$

wurde über das Ammoniumsalz der obigen Säure hergestellt. Schmp. 122°.

*(N-Phenyl-acetyl)-(p-methoxy-m-äthoxy-β-phenyl)-äthylamin*

$(3-C_2H_5O)(4-CH_3O) \cdot C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ .

Das Amid wurde nach Hofmann abgebaut und das Amin mit Phenylacetylchlorid nach Schotten-Baumann acyliert. Schmp. 103°.

*1-Benzyl-6-äthoxy-7-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin*. Sehr leicht löslich in Äther, zerfließlich in Methanol. Schmp. 61° (aus Äther-Petroläther).

*1-Benzyl-6-äthoxy-7-methoxy-isochinolin*. Schwer löslich in kaltem Alkohol und in Äther, Schmp. 127°.

$C_{19}H_{19}O_2N$  (293,3). Ber. C 77,80, H 6,53, N 4,78.

Gef. C 77,98, H 6,77, N 4,89.

Das Chlorhydrat schmilzt bei  $140^\circ$  unter Kristallwasserabgabe.

## XII.

*Isovanillin-isoamyl-äther*. 23 g Natrium wurden in 400 ccm abs. Alkohol gelöst und 152 g Isovanillin und 200 g Isoamyl-jodid hinzugefügt. Nach 6stünd. Kochen unter Rückflußkühlung wurde vom Niederschlag abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther aufgenommen und der Äther zur Entfernung des unveränderten Isovanillins alkalisch abgeschüttelt. Der Ätherrückstand ergab bei der Vakuumdestillation 57 g Isovanillin-isoamyl-äther, Sdp.  $186$  bis  $187^\circ/15$  mm.

*m-Isoamyloxy-p-methoxy-zimtsäure* aus dem obigen Aldehyd und Malonsäure, Schmp.  $172^\circ$  (aus Alkohol).

*m-Isoamyloxy-p-methoxy-hydrozimtsäure* bildet, aus Benzol umgelöst, salicylsäureartige, weiche, glitzernde Blättchen vom Schmp.  $100^\circ$ . Leicht löslich in Alkohol, schwerer in Benzol.

$C_{15}H_{22}O_4$  (266,4). Ber. C 67,62, H 8,32. Gef. C 67,84, H 8,55.

*m-Isoamyloxy-p-methoxy-dihydrozimtsäure-amid*. Die geschmolzene Säure wurde bei  $180^\circ$  mit gasförmigem Ammoniak behandelt. Das Amid wurde aus 50% Alkohol umgelöst und dann aus Methanol, bis es den konstanten Schmp.  $114^\circ$  zeigte.

Der Hofmannsche Abbau zum *m-Isoamyloxy-p-methoxy- $\beta$ -phenyl-äthylamin* ging nur mit schlechter Ausbeute. 19 g Amid wurden mit 20%iger NaOH (17,2 g NaOH, 6 Mole) und 11,5 g Brom (2 Atome) kalt geschüttelt und dann mit einer heißen Lösung von 160 g NaOH in 240 ccm Wasser unter Rückflußkühlung 1 Std. verkocht. Das isolierte Amin ging bei Sdp.  $192$  bis  $195^\circ/15$  mm als helles Öl über. Ausbeute 4,1 g.

*(N-Phenyl-acetyl)-(m-isoamyloxy-p-methoxy- $\beta$ -phenyl)-äthylamin*

$(i-C_5H_{11}O)(CH_3O) \cdot C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ .

Schmp.  $102^\circ$  (aus Alkohol).

$C_{22}H_{29}O_3N$  (355,4). Ber. C 74,34, H 8,22, N 3,94.

Gef. C 74,55, H 8,48, N 4,09.

*1-Benzyl-6-isoamyloxy-7-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin*. 5,4 g Amid wurden in 50 ccm Toluol mit 4 ccm  $POCl_3$  durch 2stünd. Kochen kondensiert, es wurden 2,8 g Dihydrobase erhalten. Sehr leicht löslich in Äther oder Methanol, unlöslich in Petroläther, Schmp.  $82^\circ$ .

Durch die übliche Dehydrierung mit 3% Pd-Mohr wurde das *1-Benzyl-6-isoamyloxy-7-methoxy-isochinolin* erhalten, Schmp.  $87^\circ$ , im Mischschmp. mit der Dihydrobase starke Depression.

$C_{22}H_{25}O_2N$  (335,4). Ber. C 78,78, H 7,51, N 4,18.

Gef. C 78,79, H 7,87, N 4,28.

## XIII.

*Brenzcatechin-äthylenäther*. Zur Darstellung bewährte sich folgendes vereinfachtes Verfahren:

500 g Brenzcatechin werden in einem 3-Literkolben mit der noch heißen Lösung von 260 g KOH in 300 ccm Wasser versetzt. Zu dieser Lösung

fügt man 940 g Äthylenbromid hinzu und verbindet den Kolben rasch mit einem gut wirkenden Rückflußkühler und erwärmt am Baboblech. Die Masse reagiert sehr heftig und nach etwa 90 Min. ist die Reaktion beendet. Man treibt den Äthylenäther mit Wasserdampf über und fraktioniert. Sdp. 103 bis 105°, farbloses Öl. Ausbeute 220 g, 36% d. Th.

Der daraus herstellbare *Protocatechu-aldehyd-äthylenäther* ist ebenfalls von *Gattermann*<sup>16</sup> beschrieben worden, jedoch ohne Ausbeuteangabe. Aus 215 g Brenzcatechin-äthylenäther wurden 103 g Aldehyd erhalten, das ist 40% d. Th.

*Kaffeesäure-äthylenäther*. Ein Versuch zur Herstellung nach der *Perkin*-schen Methode verlief fast ergebnislos.

Deswegen wurden 221 g Protocatechu-aldehyd-äthylenäther mit 140 g Malonsäure (1 Mol) am Wasserbad zusammengeschmolzen und dann mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Sodann wurde evakuiert und weiter am Wasserbad erhitzt, wobei eine gleichmäßige Entwicklung von CO<sub>2</sub> vonstatten geht. Der Rückstand wurde in wäßr. verd. Ammoniak aufgenommen, filtriert und das Filtrat mit HCl gefällt. Man erhält so den Kaffeesäure-äthylenäther, der aus Alkohol umgelöst, gelbliche Kristalle vom Schmp. 182° bildet. Schwer löslich in kaltem, leicht in heißem Alkohol. Ausbeute 158 g, 57% d. Th.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (206). Ber. C 64,08, H 4,85. Gef. C 64,22, H 4,87.

*Dihydro-kaffeesäure-äthylenäther* (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> · CH<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub> · COOH durch Hydrierung der Säure in Methanol mit Pd bei 40°, weiße Kristalle, Schmp. 65°.

*Dihydro-kaffeesäure-äthylenäther-amid*, Schmp. 117°.

*β-Phenyl-äthylamin-3,4-dioxy-äthylenäther*

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> · CH<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub> · NH<sub>2</sub>.

33,4 g Amid wurden kalt mit einer Lösung von 39 g NaOH in 120 ccm Wasser und 9 ccm Brom geschüttelt und dann mit einer Lösung von 250 g NaOH in 350 ccm Wasser verkocht. Es wurden 5,6 g Dihydrosäure zurückgewonnen und 20,1 g Amin, Sdp. 170 bis 173°/15 mm, als farbloses Öl erhalten.

*(N-Phenyl-acetyl)-β-phenyl-äthylamin-3,4-dioxyäthylen-äther*

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> · CH<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub> · NH · CO · CH<sub>2</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

24,7 g Amin wurden in 50 ccm Benzol gelöst und mit 28 g Phenylacetylchlorid (1,3 Mole) in 60 ccm Benzol versetzt und unter Kühlung langsam mit einer 10%igen Lösung von 12 g NaOH (2 Mole) zur Reaktion gebracht. Am Ende wurde durch Erwärmen das Amid in Benzol gelöst und die Benzollösung in einem vorgewärmten Scheidetrichter mit NaOH durchgeschüttelt. Die Benzollösung wurde am Wasserbad mit CaCl<sub>2</sub> getrocknet und filtriert. Beim Abkühlen kristallisierte 30,2 g Amid vom Schmp. 92° aus.

*1-Benzyl-6,7-äthylendioxy-3,4-dihydro-isochinolin*. Aus 27 g Amid wurden in üblicher Weise 23,6 g Rohbase erhalten. Umlösen aus Benzol mit wenig Petroläther, Schmp. 100°. Methanol eignet sich nicht zum Umlösen.

*1-Benzyl-6,7-äthylendioxy-isochinolin*. Die Dehydrierung verläuft mit nur mäßiger Ausbeute. 4,4 g Dihydrobase mit 2 g Pd-Mohr geben während eines 2stünd. Erhitzens auf 180° eine stetige H<sub>2</sub>-Entwicklung. Nach dem Auskochen mit Methanol wurde nur 1,4 g Dehydrobase erhalten, schöne, weiße Kristalle, Schmp. 135°. Wegen der Schwerlöslichkeit des Sulfats und Chlorhydrats kam die Base in Form ihres leicht wasserlöslichen methanolsulfosauren Salzes zur pharmakologischen Untersuchung.

## XIV.

*Acetyl-brenzcatechin-diäthyläther*  $(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_3$  wurde durch *Friedel-Crafts*sche Reaktion aus Brenzcatechin-diäthyläther und Acetylchlorid gewonnen. Sdp. 188 bis 192°/15 mm. Aus Äther mit Petroläther fällbar, glänzende Kristalle, Schmp. 53°. Die Herstellung der *Isonitroso*-Verbindung (69 g Keton in 250 ccm abs. Alkohol, 10 g Na in 250 ccm abs. Alkohol und 50 g Amylnitrit) gelang nur mit schlechter Ausbeute (16 g). Weitere Versuche zeigten, daß die relativen Ausbeuten bei kleineren Ansätzen günstiger sind.

*3,4-Diäthoxy-amino-aceto-benzol*  $(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_2$ . 86 g der Na-isonitroso-Verbindung wurden mit 250 g Zinnchlorür in 250 ccm konz. HCl reduziert. Das Chlorhydrat der Ketoamin-Base (31 g) kristallisiert vorzüglich und zersetzt sich bei 178° unter Rotfärbung.

*3,4-Diäthoxy-amino-acetoxy-benzol*  $(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH_2$  aus dem Ketoamin durch Hydrierung in Feinsprit mit PdO<sub>2</sub>. Das Chlorhydrat schmilzt bei 146° u. Zers. und Rotfärbung.

*(3,4-Diäthoxy-phenacetaminomethyl)-(3,4-diäthoxy-phenyl)-carbinol*



aus dem obigen Amin und Diäthoxy-benzoylchlorid, Schmp. 144° (aus Alkohol).

$C_{23}H_{31}O_6N$  (345,5). Ber. N 4,06. Gef. N 4,11.

*1-Phenyl-3',4',6,7-tetraäthoxy-isochinolin*. Der Ringschluß verläuft auffallend schlecht. 6,5 g Amid in 35 ccm Toluol liefert mit 6,5 ccm POCl<sub>3</sub> nur 0,8 g Dehydrobase, Schmp. 107°, ziemlich schwer löslich in Äther.

$C_{23}H_{27}O_4N$  (381,5). Ber. C 72,41, H 7,13, N 3,67.

Gef. C 72,66, H 7,38, N 3,77.

Das Chlorhydrat kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser und schmilzt bei 205° unter Aufschäumen. Derbe, gelbe Kristalle, zu etwa 1% in Wasser löslich.

## XVI.

*3-Methyl-3,4-dihydro-papaverin*. 103 g Eugenylamin-methyläther wurden mit 106 g Homoveratrumsäure unter Durchleiten von Stickstoff 6 Stdn. lang im Ölbad auf 190° erhitzt.

Dann wurde die heiße Schmelze, ohne also das Amid zu isolieren, in 1800 ccm Toluol gelöst und mit 130 g POCl<sub>3</sub> 2 Stdn. lang am Wasserbad erhitzt. Es wurden 110 g, das ist 57% d. Th., Dihydrobase als orangefarbener, dicker Sirup gewonnen.

*3-Methylpapaverin* wurde in normaler Weise durch Dehydrierung in 65% Ausbeute erhalten. Schmp. 136°.

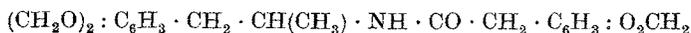
$C_{31}H_{23}O_4N$  (353,4). Ber. C 71,37, H 6,56, N 3,96.

Gef. C 71,48, H 6,75, N 4,25.

Die weißen Nadeln des kristallwasserhaltigen Chlorhydrats schmelzen bei raschem Erhitzen zwischen 90 bis 95°. Das kristallwasserfreie Chlorhydrat schmilzt scharf bei 234°.

## XVII.

*N-Homopiperonyl-eugenylamin-methyläther*



wurde durch Zusammenschmelzen von Homopiperonylsäure und Eugenylamin-methyläther erhalten. Schmp. 110° (aus Alkohol).

*1-(3',4'-Dioxy-methylen-benzyl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin*. Base: Schmp. 114° (aus Äther); Chlorhydrat: Schmp. 144° (aus Alkohol).

*1-(3',4'-Dioxy-methylen-benzyl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin*. Base 168 bis 169° (aus Äther), Chlorhydrat mit 1 Mol Kristallwasser Schmp. 159 bis 160° unter Aufschäumen, wasserfrei Schmp. 233°.

### XVIII.

*N-Homoveratroyl-safrylamin* aus Homoveratrumsäure und Safrylamin, Schmp. 123° (aus Alkohol).

*1-(3',4'-Dimethoxy-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-3,4-dihydro-isochinolin*, orangefarbenes Öl, gibt bei der Dehydrierung mit Pd-Mohr in 80% Ausbeute das

*1-(3',4'-Dimethoxy-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-isochinolin*, Schmp. 125° (aus Äther).

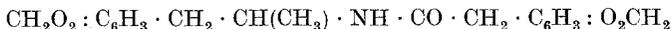
$C_{20}H_{19}O_4N$  (337,4). Ber. C 71,19, H 5,68, N 4,15.

Gef. C 71,31, H 5,80, N 4,22.

Das Chlorhydrat schmilzt bei 220°.

### XIX a.

*N-Homopiperonyl-safrylamin*



wurde durch Erhitzen gleicher Teile von Homopiperonylsäure, Safrylamin und Dekalin erhalten. Schmp. 128° (aus Alkohol).

*1-(3',4'-Dioxy-methylen-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-3,4-dihydro-isochinolin*. Das Chlorhydrat der öligen Base schmilzt bei 237°.

*1-(3',4'-Dioxy-methylen-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-isochinolin*. Aus Methanol fast weiße, seidenglänzende Nadeln, Schmp. 140°. Sehr leicht löslich in Chloroform, Methylenchlorid, Aceton, löslich in Benzol und in Schwefelkohlenstoff. Schwer löslich in kaltem Methanol und Alkohol, unlöslich in Petroläther.

$C_{19}H_{15}O_4N$  (321,3). Ber. C 71,02, H 4,71, N 4,36.

Gef. C 71,22, H 4,88, N 4,23.

Chlorhydrat (wasserfrei), Schmp. 255°, zunächst leicht löslich in Wasser, aus dem es nach Aufnahme von Kristallwasser in der Hydratform auskristallisiert, Schmp. 160°.

Tartrat aus molekularen Mengen Base und Weinsäure, Schmp. 118°.

### XIX b.

*Nitroäthan*. Die Darstellung nach *Auger* gibt eine Ausbeute von 6% der angewendeten Menge  $\alpha$ -Brompropionsäure. Eine Steigerung auf 14% erreicht man in folgender Weise: 306 g  $\alpha$ -Brompropionsäure werden mit einer kaltgesättigten Lösung von 140 g Pottasche neutralisiert und mit 300 g Natriumnitrit versetzt.

Nach Zugabe von 900 ccm Wasser wird am absteigenden Kühler destilliert, wobei der Vorstoß in die mit zerkleinertem Eis beschickte Vorlage eintaucht.

Es werden 42 g Nitroäthan erhalten.

Weiter darf man mit der Wassermenge nicht heruntergehen, da es sonst zu stürmischer, ja explosionsartiger Reaktion kommt.

*Piperonyliden-nitroäthan* wurde nach *Knoevenagel*<sup>22</sup> hergestellt, die Reinigung erfolgt jedoch am besten durch Destillation, Sdp. 208 bis 213°/15 mm.

*1-(β-Nitro-α-methoxy-propyl)-3,4-dioxy-methylen-benzol*. 23,4 g *Knoevenagel*-sches Kondensationsprodukt (1 Mol) wurden mit einer Auflösung von 3,8 g Na (1,5 Mole) in 100 ccm Methanol versetzt, worauf beim Umschütteln alles in Lösung ging. Nach mehrstünd. Stehen wurde mit Eisessig angesäuert, im Vak. eingengt und mit viel Wasser und Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand wurde im Vak. destilliert, Sdp. 185 bis 190°/13 mm. Ausbeute 18,3 g, 68% d. Th.

*1-(β-Amino-α-methoxy-propyl)-3,4-dioxy-methylen-benzol*. 18 g Nitroäther wurden in 90 ccm 85% Ameisensäure gelöst und in kleinen Mengen mit 36 g verkupferten Zinkstaub unter Eiskühlung reduziert. Der verkupferte Zinkstaub wird am besten so bereitet: Zinkstaub wird mit Wasser durchgerührt und nun  $\frac{1}{10}$  derjenigen Menge Kupfersulfatlösung hinzugegeben, die zur vollständigen Ausfällung des Zinks notwendig wäre. Nach oftmaligem Aufgießen mit Wasser und Dekantieren wird das Wasser durch Methanol verdrängt und dieses dann durch Äther. Man hält immer mit Äther bedeckt und verwendet den darunter befindlichen Zinkstaub direkt.

Nach dem Eintragen des Zinkstaubes wird durch 90 Min. im Wasserbad auf 55 bis 60° gehalten, filtriert und der Zinkstaub mit Methanol angerührt. Die vereinigten Methanollösungen werden im Vak. eingengt und mit viel Wasser aufgenommen. Nach Zufügen von Alkali und Äther wird der Äther abgetrennt und durch HCl das Amin herausgeholt. Das aus der alkalischen Lösung durch Äther ausgeschüttelte Amin siedet bei 160 bis 165°/12 mm. Farbloses, viskoses Öl, 9,0 g, 57% d. Th.

*1-(N-Homopiperonyl-β-amino-α-methoxy-propyl)-3,4-dioxy-methylen-benzol*



Benzollösungen von 2 Molen Amin und 1 Mol Homopiperonylsäurechlorid werden vermischt. Nach 30 Min. beginnt eine gallertige Abscheidung des Aminchlorhydrats. Nach 24 Stdn. wird die Ausscheidung abfiltriert und die Benzollösung eingengt. Der Rückstand ergibt, aus Alkohol umgelöst, weiße Kristalle, Schmp. 150°. Löslich in Chloroform, unlöslich in Äther.

*1-(3',4'-Dioxy-methylen)-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-isochinolin*. 1 Teil Amid wird in 8 Teilen Toluol heiß gelöst und mit 2 Teilen Phosphoroxchlorid gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 58 Gew.-% = 64% d. Th. an Dehydrobase, Schmp. 140°.

Die Base gibt mit der nach XIXa erhaltenen keine Schmelzpunktsdepression.

*Homopiperonylsäureamid*. 1 kg Homopiperonylsäure wurde mit 3 l Wasser übergossen und mit konz. Ammoniak im Überschuß versetzt. Nach dem Aufkochen wurde eingengt, nochmals mit  $\frac{1}{4}$  l Ammoniak versetzt und zur Trockene eingedampft. Das gepulverte Ammoniumsalz wurde in einem offenen Kolben im Ölbad 3 Stdn. auf 160° und 5 Stdn. auf 175° gehalten. Die Schmelze wurde mit Wasser und Tierkohle ausgekocht, Ammoniak zugefügt und heiß filtriert.

Das Amid kristallisierte aus, während die nicht in Reaktion getretene Homopiperonylsäure zur Gänze aus der wäbr. Lösung durch HCl ausgefällt werden konnte.

<sup>22</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 4508 (1904).

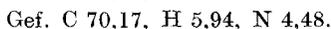
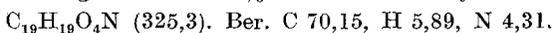
Das Homopiperonylsäureamid wurde aus Xylol umgelöst. Weiße Kristalle, Schmp. 173°, Ausbeute 162 g.

Das Natrium-homopiperonyl-amid reagiert mit Benzylchlorid im indifferenten Lösungsmittel glatt, das N-Benzyl-homopiperonylamid wird in nahezu quantitativer Ausbeute gewonnen, Schmp. 120°. Mit Bromhydro-safrol erhält man eine Fällung von NaBr und daneben Isosafrol.

## XX.

*1-(3',4'-Dioxy-methylen-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* durch katalytische Hydrierung von Eupaverinbase oder Dihydro-eupaverinbase.

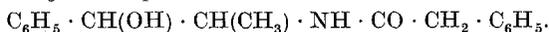
Aus Äther weiße, gut ausgebildete Kristalle, Schmp. 118°, in heißem Methanol leicht löslich, sehr schwer löslich in Petroläther. Gibt mit Pd-Mohr bei 2stünd. Erhitzung auf 180° in 50% Ausbeute die Dehydrobase XIX zurück.



Das Chlorhydrat der Tetrahydrobase schmilzt bei 255°, gibt aber mit dem bei derselben Temp. schmelzenden Chlorhydrat der Dehydrobase im Mischschmp. starke Depression.

## XXII.

*N-Phenyl-acetyl-l-nor-ephedrin*



60 g l-Norephedrin (2 Mole) vom Schmp. 50° wurden in 400 ccm Eiswasser gelöst und unter mechanischem Rühren tropfenweise mit 1 Mol Phenyl-acetyl-chlorid versetzt, wobei durch Eintragen von Eisstückchen gekühlt wurde.

Nach Ablauf der Reaktion wurden die weißen, flockigen Kristalle abfiltriert und in heißem Alkohol aufgenommen. Durch Zugabe von Wasser schied sich das Amid zuerst als Öl aus, welches jedoch bald kristallisierte. Schmp. 133° (aus Toluol).

Aus der alkalisierten wäbr. Lösung wurde durch Äther die Hälfte des angewendeten l-Norephedrins zurückgewonnen.

*1-Benzyl-3-methyl-isochinolin*. Der Ringschluß wurde mit Phosphor-pentoxyd in Tetralin vorgenommen. Die ölige Base bildet ein schön kristallisierendes Chlorhydrat vom Schmp. 222° (aus verd. Salzsäure).

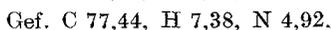
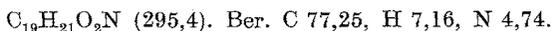
## XXIII.

*N-Phenyl-acetyl-eugenylamin-methyl-äther*



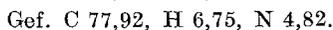
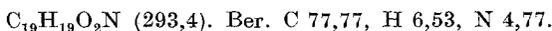
Schmp. 118° (aus Alkohol).

*1-Benzyl-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin*. Base Schmp. 62° (aus Äther).

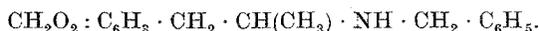


Das kristallwasserhaltige Chlorhydrat schmilzt bei 178° unter Aufschäumen.

*1-Benzyl-3-methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin*. Base Schmp. 110°.



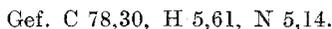
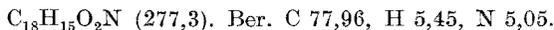
## XXIV.

*N-Phenyl-acetyl-safrylamin*

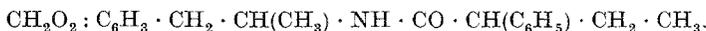
Weißer Kristalle, Schmp. 101° (aus Alkohol).

*1-Benzyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin*. Die Reinigung der öligen Base erfolgt am besten über das Oxalat, Schmp. 208°. Das Chlorhydrat schmilzt bei 184°.

*1-Benzyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin*. Base: Schmp. 116°, Chlorhydrat: Schmp. 265°.



## XXV.

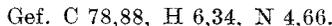
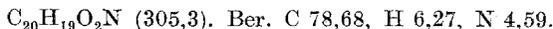
*N-(α-Phenyl-butryl)-safrylamin*

Phenyl-äthyl-essigsäure-chlorid wurde aus der Säure mittels Thionylchlorid erhalten, Sdp. 135 bis 137°/12 mm.

Das Amid schmilzt bei 138° (aus Alkohol).

*1-(α-Äthyl-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin*. Aus 200 g Amid wurden 143 g Dihydrobase erhalten. Schmp. 125° (aus Alkohol).

*1-(α-Äthyl-benzyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin*. Schöne weiße, blättrige Kristalle, Schmp. 143°.



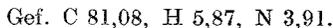
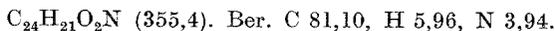
Das kristallwasserhaltige Chlorhydrat ist in Wasser kaum zu 1% löslich und bildet feine, weiße Nadeln vom Schmp. 80°.

## XXVI.

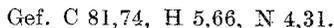
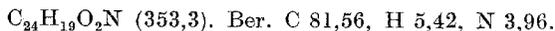
*N-Diphenylacetyl-safrylamin*

erhalten durch Zusammenschmelzen von Diphenylessigsäure und Safrylamin, ist in Alkohol auffallend leicht löslich. Schmp. 158° (aus 70% Alkohol).

*1-Diphenylmethyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin*. Der Ringschluß des vorstehenden Amids mit POCl<sub>3</sub> in Toluol vollzieht sich träge. Schmp. 156° (aus Alkohol).



*1-Diphenylmethyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin*. Durch Palladiumdehydrierung, Schmp. 182°.



Das Chlorhydrat kristallisiert sehr langsam unter Aufnahme von 1 Mol Kristallwasser, weiße, büschelförmige Prismen, Schmp. 121 bis 122° unter Aufschäumen.