

## Synthetische Versuche in der Isochinolinreihe II.

Von

A. Dobrowsky, Wien.

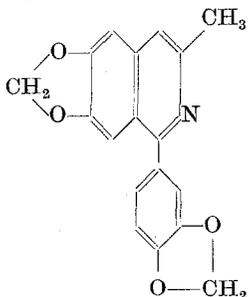
(Eingelangt am 2. Okt. 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 9. Nov. 1950.)

In diesem II. Teil der Arbeit<sup>1</sup> werden beschrieben:

4. 1-Phenyl-3-methyl-isochinoline:
    - a) mit Alkoxygruppen im Phenylrest ..... XXVII—XXX
    - b) ohne       "       "       "       " ..... XXXI—XXXVIII
  5. 3-Methyl-isochinoline, die in 1-Stellung aliphatisch oder nicht substituiert sind ..... XXXIX—XLI
  6. Derivate des 1-Styryl-isochinolins ..... XLII—XLIII
  7.       "       " Fluorenyl-isochinolins ..... XLIV—XLV
  8. Derivat des Pyridyl-isochinolins ..... XLVI
- 4a. 1-Phenyl-3-methyl-isochinoline mit Alkoxygruppen im Phenylrest.

Nachdem die Erkenntnis gewonnen wurde, daß die Papaverinwirkung nicht an die Benzylgruppe gebunden ist und die in 3-Stellung befindliche Methylgruppe günstig wirkt, wurde versucht, aus dem leicht zugänglichen Safrylamin und Benzoesäure(derivaten) Isochinoline herzustellen. Dabei muß freilich ein präparativer Nachteil in Kauf genommen werden. Homoamine geben mit Phenylelessigsäuren beim Zusammenschmelzen Amide. Mit Benzoesäuren geht dies nicht, hier muß die Amidbildung über die Säurechloride nach *Schotten-Baumann* erfolgen.

Das niedrigere Homologe von (XIX), das



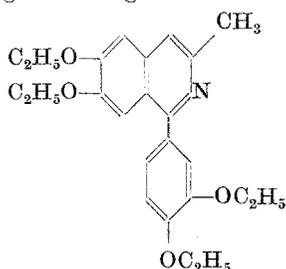
<sup>1</sup> I. Teil: Mh. Chem. 82, 122 (1951).

1-*Piperonyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin* (XXVII), wurde aus Safrylamin und Piperonylsäurechlorid bereitet. Bei stark herabgesetzter Giftigkeit hat es die doppelte spasmolytische Kraft des Papaverins. Auffallend ist die gelbe Farbe des Chlorhydrats.

Das *N-Methyl-1-piperonyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin* (XXVIII) ist gleich wirksam wie XXVII, aber 3mal giftiger.

Hierher gehört noch das

1-(3',4'-Diäthoxy-phenyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin (XXIX), das mit Hilfe von Diäthoxybenzoylchlorid hergestellt wurde und in den pharmakologischen Eigenschaften mit XIX übereinstimmt.

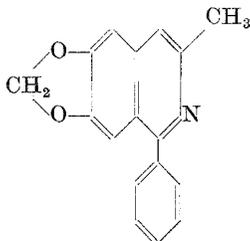


Das 1-(3',4'-Diäthoxy-phenyl)-3-methyl-6,7-diäthoxy-isochinolin (XXX) wurde auf einem etwas umständlichen Weg aus Brenzcatechin-diäthyläther und Propionsäurechlorid aufgebaut, Wirksamkeit und Giftigkeit bleibt gegenüber XXVII zurück.

Noch einfacher gebaut sind die Stoffe von

#### 4b. 1-Phenyl-3-methyl-isochinoline ohne Alkoxygruppen im Phenylrest.

Aus Safrylamin und Benzoylchlorid wurde das



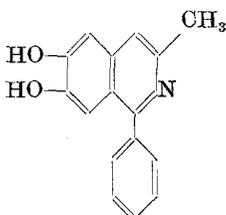
1-*Phenyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin* (XXXI) hergestellt. An Wirksamkeit übertrifft es XIX um das doppelte, dabei ist die Giftigkeit noch geringer.

Wiederum läßt die Tetrahydroverbindung, das 1-*Phenyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* (XXXII), jeden spasmolytischen Effekt vermissen, es ist ein schweres Krampfgift. Von diesem Stoff wurde die *N-Methylverbindung* (XXXIII) hergestellt, die bei

ganz geringer Wirkungsbreite eine deutliche Papaverinwirkung zeigt. Die Salze dieser Base sind außerordentlich schwer löslich, mit Isäthion-säure ist XXXIII jedoch leicht in Lösung zu bringen.

XXXII vermag nicht Propylbromid zu addieren, auch die Dihydro-base oder XXXI reagieren entweder nicht oder bilden quartäre Basen. Allylbromid addiert sich leicht an XXXI, das *Bromallylat* (XXXIV) ist 250mal giftiger als Papaverin und stark reizend, ohne jede spasmo-lytische Wirksamkeit. Es bildet bei der katalytischen Reduktion oder mit Zink und Essigsäure unter Abspaltung der Allylgruppe die ursprüngliche Base zurück. Dies steht auch mit analogen Beobachtungen von *J. v. Braun*<sup>2</sup> in Übereinstimmung.

Wie im exper. Teil beschrieben, entsteht beim Ringschluß zur Base XXXI durch Abspaltung der Dioxymethylengruppe auch bei milden Kondensationsbedingungen mindestens 5% Phenolkörper, nämlich das

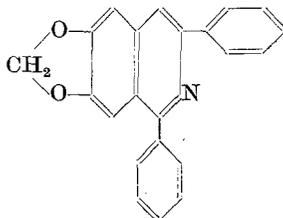


*1-Phenyl-3-methyl-6,7-dioxy-isochinolin* (XXXV). Dieses Phenol wirkt schwach narkotisch, ist nicht analgetisch und pharmakologisch ohne Interesse.

Durch Äthylierung mit Diäthylsulfat wurde das *1-Phenyl-3-methyl-6,7-diäthoxy-isochinolin* (XXXVI) erhalten, es hat nur die halbe Wirksamkeit der Verbindung XXVII und ist 4mal so giftig. Abweichend von der sonstigen Erfahrung (z. B. II) bewähren sich hier die Äthoxygruppen nicht.

Das *1-Phenyl-3-methyl-isochinolin* (XXXVII) wurde aus Nor-ephedrin und Benzoylchlorid erhalten. Es ist wirksamer als XIX, aber giftiger.

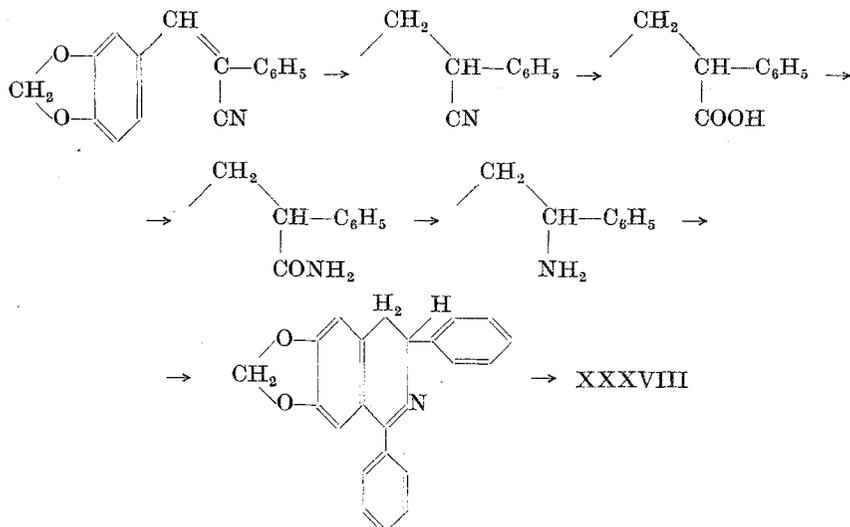
Hier sei auch noch das



*1,3-Diphenyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin* (XXXVIII) angeführt,

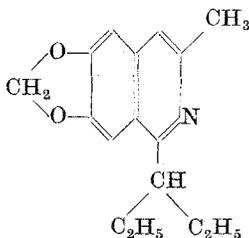
<sup>2</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 501, 1283, 2613 (1916); 50, 50 (1917).

das über das schon bekannte<sup>3</sup> Piperonyliden-benzyl-cyanid hergestellt wurde.



Der Ringschluß verläuft auffallend schlecht, die Dehydrierung besonders glatt, wofür wohl die 3-Phenylgruppe verantwortlich ist. An Wirksamkeit gleicht die Base der Verbindung XXVII, ist jedoch mindestens 4mal so giftig.

5. 3-Methyl-isochinoline, die in 1-Stellung aliphatisch oder nicht substituiert sind.



*1-Isoamyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin (XXXIX)* wurde aus Safrylamin und Diäthyllessigsäure hergestellt.

Die Wirkung erreicht die der Verbindung XIX, ist jedoch 6mal giftiger. Dieses Prüfungsergebnis zeigt, daß die Papaverinwirkung nicht einmal an das Vorhandensein eines aromatischen Substituenten in 1-Stellung geknüpft ist.

*1,3-Dimethyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin (XL)* wurde aus dem Acetylderivat des 1-( $\beta$ -Amino- $\alpha$ -methoxy-propyl)-3,4-dioxymethylen-ben-

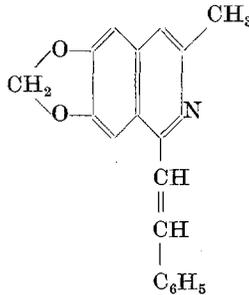
<sup>3</sup> R. v. Walther und A. Wetzlich, J. prakt. Chem. 61, 190 (1900).

zol, einem Zwischenprodukt einer bei XIX angeführten Synthese, gewonnen.

Aus demselben Amin wurde über die Formylverbindung das *3-Methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin* (XLI) hergestellt.

Die beiden letzten Stoffe haben eine merkliche, aber schwache Papaverinwirkung.

#### 6. Derivate des 1-Styryl-isochinolins.



Aus Safrylamin und Zimtsäurechlorid wurde das *1-Styryl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin* (XLII) gewonnen. Es ist mehr als doppelt so wirksam als Papaverin, seine Giftigkeit ist unklar.

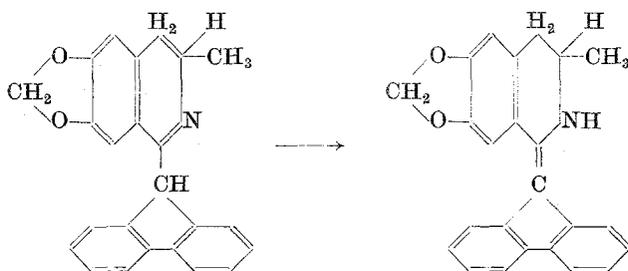
In ähnlicher Weise wurde aus Hydrozimtsäure das *1-( $\omega$ -Phenyl-äthyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin* (XLIII) gewonnen, das sich nicht dehydrieren ließ. Als Dihydroverbindung ist es in der Wirkung auch qualitativ von Papaverin abweichend, es wirkt lokal-anästhetisch und bewirkt keine Pupillenveränderung. Der Unterschied in der Dehydrierbarkeit der letztgenannten Verbindungen dürfte darin begründet sein, daß nur bei der Dehydrierung der Styrylverbindung eine konjugierte Doppelbindung entsteht.

#### 7. Derivate des 1-Fluorenyl-isochinolins.

##### *1-(9'-Fluorenyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin* (XLIV).

Das Amid kann nicht durch Zusammenschmelzen von Safrylamin und Fluorencarbonsäure erfolgen, da die Fluorencarbonsäure bei der zur Amidbildung erforderlichen Temperatur ( $180^\circ$ ) schneller  $\text{CO}_2$  abspaltet als ein Amid bildet. Die Darstellung muß über das Säurechlorid erfolgen. Die Dihydrobase läßt sich nicht dehydrieren, sie ist schwächer wirksam, aber auch ungiftiger als Papaverin und gibt Vitalfärbung.

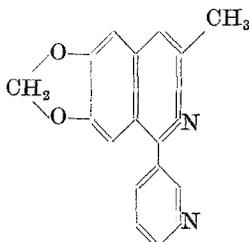
Macht man eine Lösung des farblosen Chlorhydrats der Dihydrobase alkalisch, so färbt sie sich tiefrot. Man könnte dabei an die Bildung einer fulvenartigen Struktur denken:



Die ätherischen oder alkoholischen Lösungen der freien Base hinterlassen diese beim Verdampfen des Lösungsmittels als rote Kristallblättchen von chinizarinartigem Aussehen. Schmp. 160°. Diese Base bildet wieder das farblose Chlorhydrat zurück.

Lösungen der roten Base vom Schmp. 160° in Äther oder Alkohol werden beim Stehen an der Luft farblos. In einigen Tagen bilden sich weiße Kristalle vom Schmp. 181°; die Analyse zeigt, daß ein Sauerstoffatom aufgenommen wurde, es mag wohl das tertiäre C-Atom eine Hydroxylgruppe tragen. Dieses Oxydationsprodukt hat die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie XLIV.

#### 8. Derivat des 1-Pyridyl-isochinolins.



1-(3'-Pyridyl)-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-isochinolin (XLV) wurde aus Nicotinsäurechlorid und Safrylamin hergestellt. Die Dehydrierung der Dihydrobase erfolgt sehr träge und erfordert eine Mindesttemperatur von 210 bis 220°. Am isolierten Kaninchendarm ist XLV 20mal wirksamer als Papaverin bei gleicher Giftigkeit, jedoch sind Anzeichen von Reizerscheinungen zu beobachten.

Zum Schluß mögen noch einige Bemerkungen zur *Palladium-Dehydrierung* folgen. Dehydrierungen von Ringsystemen sind schon seit sehr langer Zeit bekannt. So hat schon *Tafel*<sup>4</sup> das Nicotin zu Nicotyrin dehydriert, wozu er Silberacetat nahm und die gleiche Reaktion gelang *Blau*<sup>5</sup> mit Silberoxyd und *Cahours* und *Étard*<sup>6</sup> mit Ferricyankalium.

<sup>4</sup> *J. Tafel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 1619 (1892).

<sup>5</sup> *F. Blau*, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 326 (1891); **26**, 628, 1029 (1893); **27**, 2535 (1894).

<sup>6</sup> *A. Cahours* und *A. Étard*, C. r. Acad. Sci. Paris **88**, 999 (1879); **90**, 275 (1880); **92**, 1079 (1881).

Späterhin hat sich die Selendehydrierung von *Diels* in sehr zahlreichen Fällen bewährt.

Versucht man mit derlei oxydierenden Stoffen 6,7-Dialkoxy-3,4-dihydro-isochinoline zu dehydrieren, so ist das Ergebnis negativ. Nur die *Späthsche*<sup>7</sup> Methode mit Pd-Mohr hat Erfolg, wobei man mit der Katalysatormenge bis auf 3% heruntergehen kann. Als Dehydrierungstemperatur hat sich in allen Fällen 180° als notwendig und meist auch als hinreichend erwiesen. Um Luft abzuhalten, kann man Wasserstoff oder Stickstoff durch- oder aufleiten.

Während bei gewöhnlicher Temperatur Wasserstoff bei Gegenwart von Pd hydrierend wirkt, tritt bei höherer Temperatur unter allen Umständen Dehydrierung ein. Aus  $G=H-TS$  folgt, daß mit steigender Temperatur das Glied  $TS$  reaktionsbestimmend wird, wenn ein entstehendes Gas im Sinne zunehmender molekularer Unordnung zur Vermehrung der Entropie beiträgt.

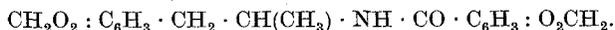
Als Katalysatoren wurden z. B. Nickel, Kupfer-Palladium, Platin-Palladium, Osmium-Palladium und viele andere Mischungen versucht. Das beste bleibt jedoch Palladium, am ehesten könnte noch ein auf Bimsstein niedergeschlagener Rhodium-Palladium-Katalysator in Frage kommen, der 10% Metallgehalt hat, wobei das Verhältnis Rhodium : Palladium = 1 : 8 ist.

Zur Erzielung besserer Ausbeuten, Herabsetzung der Dehydrierungstemperatur und -dauer wurde versucht, leicht hydrierbare Stoffe beizufügen, die die Rolle von Wasserstoffakzeptoren übernehmen sollten. Trotz vielfacher Versuche wurde auf diesem Wege keine Verbesserung erzielt. Als Akzeptoren wurden Stoffe mit Doppelbindungen versucht, wie Safrol, Isosafrol, Maleinsäure, Leinöl, Crotonsäure, Ölsäure und auch sonst leicht hydrierbare Stoffe, wie Naphthalin und Cymol. Das Ergebnis von über 100 Versuchen, wobei auch Konzentration, Dauer und Temperaturen geändert wurden, war vollkommen negativ. Safrol und Isosafrol verhinderten jede Dehydrierung, Leinöl verminderte die Ausbeute auf die Hälfte, desgleichen Ölsäure, während z. B. Naphthalin sogar zu einer teilweisen Hydrierung führt, da aus 100 g Dihydrobase XIX und 50 g Naphthalin mit 3 g Pd-Mohr bei 205° und 2stündiger Dauer 58 g Dehydrobase und 12 g Tetrahydrobase erhalten wurden.

### Experimenteller Teil.

#### XXVII.

*N-Piperonoyl-β-methyl-homopiperonylamin*



In 134 g Safrylamin, gelöst in 2 l Benzol, wurde unter mechanischem Rühren

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

eine Auflösung von 69 g Piperonylsäurechlorid in 1 l Benzol langsam eingetragen. Das Safrylamin-chlorhydrat fiel bald in weißen Flocken aus, das Amid blieb in Lösung. Die mit Wasser und Sodalösung ausgeschüttelte Benzollösung hinterließ nach dem Eindampfen das Amid. Schmp. 110° (aus Alkohol). 93 g, 75% d. Th.

*1-Piperonyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin.* 67 g Amid wurden mit 25 ccm POCl<sub>3</sub> in 300 ccm Toluol 10 Min. lang gekocht. Das Toluol wurde dekantiert, das abgeschiedene Öl mit Wasser aufgeköcht und nach dem Alkalisieren mit Äther aufgenommen. Schöne weiße Kristalle, Schmp. 124° (aus Methanol). 44 g, 70% d. Th.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N (309,3). Ber. C 69,89, H 4,89, N 4,53.

Gef. C 69,75, H 5,08, N 4,38.

*1-Piperonyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin.* Durch Dehydrierung mit 5% Pd-Mohr erhielt man in nur mäßiger Ausbeute (zirka 40%) die Dehydrobase. Schmp. 189° (aus Benzol oder Methanol), schwer löslich in Alkohol.

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N (307,3). Ber. C 70,35, H 4,26, N 4,56.

Gef. C 70,09, H 4,48, N 4,66.

Das Chlorhydrat bildet gelbe Kristalle, die unter Aufschäumen bei 169° schmelzen.

### XXVIII.

*1-Piperonyl-2,3-dimethyl-6,7-dioxymethylen-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin.* 20 g Dihydrobase XXVII wurden in 40 ccm Methanol mit 10 g Dimethylsulfat 4 Stdn. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde die unveränderte Dihydrobase mit 50 ccm Sodalösung 7% gefällt, filtriert, die Sodalösung mit 5 ccm Eisessig angesäuert, mit Tierkohle geschüttelt, filtriert und mit 10% Pd-Kohle in der Kälte hydriert.

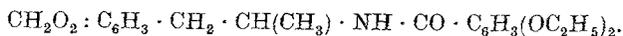
Das Filtrat wurde mit dem halben Volumen konz. HCl über Nacht stehen gelassen, das auskristallisierte Chlorhydrat der Tetrahydrobase mit NaOH und Methylenchlorid zerlegt, die eingeengte Methylenchloridlösung mit dem gleichen Volumen Äther versetzt und die nach eintägigem Stehen auskristallisierte Base aus Toluol mit Aktivkohle umgelöst. Schmp. 143°, 13,7 g Base, 65% d. Th.

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N (325,3). Ber. C 70,15, H 5,89, N 4,31.

Gef. C 70,34, H 6,09, N 4,44.

### XXIX.

*N-(3',4'-Diäthoxybenzoyl)-β-methyl-homopiperonylamin*



Aus Diäthoxybenzoesäure und Thionylchlorid wurde das Diäthoxybenzoylchlorid vom Sdp. 195 bis 197°/15 mm erhalten. Weiße Kristalle. Das Amid aus diesem Chlorid und Safrylamin schmilzt bei 135°.

*1-(3',4'-Diäthoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin,* weiße Kristalle, Schmp. 69°.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N (353,4). Ber. C 71,37, H 6,56, N 3,96.

Gef. C 71,58, H 6,80, N 4,03.

*1-(3',4'-Diäthoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dioxyäthylmethylen-isochinolin.* Durch Pd-Dehydrierung in 70% Ausbeute. Schmp. 96°.

Leicht löslich in Äther, Benzol und Alkohol. Beste Reinigung durch Lösen in Äther und Fällen mit Petroläther.

$C_{21}H_{21}O_4N$  (351,4). Ber. C 71,78, H 6,02, N 3,98.

Gef. C 71,88, H 6,33, N 4,08.

Das Chlorhydrat bildet gelbgrüne Kristalle, Schmp. 234° unter Aufschäumen und Kristallwasserabgabe.

### XXX.

*Propionsäurechlorid.* Unbefriedigend ist die Herstellung aus Säure und Thionylchlorid, die in der Literatur beschriebene Trennung mit Petroläther versagt. Auch Fraktionierung ist wegen der Gleichheit der Siedepunkte (Propionsäurechlorid Sdp. 80°, Thionylchlorid Sdp. 78°) nicht durchführbar.

Es wurden daher 2,5 Mole Propionsäure mit 1 Mol Phosphortrichlorid 1 Std. lang unter Rückflußkühlung gekocht, wobei sich bald phosphorige Säure als klares, schweres Öl abschied. Das Säurechlorid wird in nahezu quantitativer Ausbeute als leichtbewegliche Flüssigkeit vom Sdp. 75 bis 82° erhalten.

*3,4-Diäthoxy-phenyl-äthyl-keton*  $(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_3$ . 166 g Brenzcatechin-diäthyläther (1 Mol) wurden mit 92 g Propionsäurechlorid (1,1 Mole) in 300 ccm  $CS_2$  und 176 g  $AlCl_3$  (1,3 Mole) nach *Friedel-Crafts* zur Reaktion gebracht. Es wurden 122 g, das sind 55% d. Th., an Keton als farbloses Öl vom Sdp. 195 bis 198°/15 mm erhalten.

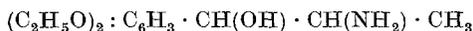
*Isonitroverbindung.* 14,6 g Keton wurden unter Eiskühlung in Natriumalkoholat (aus 50 ccm abs. Alkohol und 2 g Na, entsprechend 1,3 At. Na) eingetragen und langsam mit 10 g Amylnitrit (1,3 Mole) versetzt. Da auch nach längerem Stehen das Natriumsalz der Isonitrosoverbindung nicht ausfiel, wurde mit 1200 ccm Wasser versetzt, mit Essigsäure angesäuert und ausgeäthert. Der Äther wurde mit verd. NaOH ausgeschüttelt, worauf die Isonitrosoverbindung aus der alkalischen Lösung unter Eiskühlung mit verd. HCl ausgefällt wurde. Ausbeute 14,7 g oder 89% d. Th. Schmp. 115° (aus Methanol). Führt man den Versuch in größerem Maßstab aus, so sinkt die Ausbeute rasch.

*1-(3',4'-Diäthoxyphenyl)-2-amino-propan-1-on*



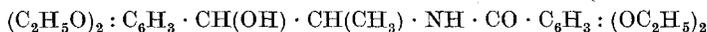
wurde aus 24 g Isonitrosoverbindung durch Reduktion mit 64 g Zinnchlorür in 125 ccm konz. HCl erhalten, wobei die Temp. bis auf 55° stieg. Das Zinn-doppelsalz (34,8 g) fällt erst nach 4 Tagen vollständig aus. Durch Zerlegen mit  $H_2S$  wurden 11,7 g Amino-keton-chlorhydrat erhalten, das bei 205° unter Rotfärbung und Gasentwicklung schmolz.

*1-(3',4'-Diäthoxyphenyl)-2-amino-propanol-(1)*



durch Hydrierung des Ketons in 50% Feinsprit mit Pd.-Chlorhydrat, aus wenig Wasser umgelöst, Schmp. 203° ohne Zers.

*1-(3',4'-Diäthoxyphenyl)-2-amino-N-(3',4'-diäthoxy-benzoyl)-propanol-(1)*



aus obigem Aminoalkohol und Diäthoxybenzoylchlorid nach *Schotten-Baumann*. Schmp. 132° (aus Toluol).

*1-Phenyl-3',4',6,7-tetraäthoxy-3-methyl-isochinolin.* 7 g Amid wurden in 35 ccm Toluol gelöst und mit 7 ccm  $\text{POCl}_3$  3 Stdn. lang auf  $120^\circ$  gehalten. Es wurden 2 g Base gewonnen. Schmp.  $94^\circ$ , weiße Kristalle (aus Äther).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$  (395,5). Ber. C 72,89, H 7,39, N 3,54.

Gef. C 73,08, H 7,56, N 3,55.

Das Chlorhydrat bildet hellgelbgrüne Kristalle, die bei  $190^\circ$  unter Kristallwasserabgabe schmelzen.

## XXXI.

*N-Benzoyl-safrylamin*  $\text{CH}_2\text{O}_2 : \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ .  
Hergestellt wie bei XXVII beschrieben, Ausbeute 90% d. Th. Schmp.  $105^\circ$  (aus Alkohol).

*1-Phenyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin.* Der in üblicher Weise vollzogene Ringschluß geht mit 75% d. Th. vonstatten. Schmp.  $102^\circ$ , etwas gelbliche Kristalle, die Reinigung geschieht am besten durch Lösen in Methanol und Ausfällen mit der doppelten Wassermenge, endlich Umlösen aus Alkohol. Daneben entstand durch Aufspaltung der Dioxymethylengruppe etwa 10% Phenolbase, siehe XXXV und XXXVI.

*1-Phenyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin.* 120 g Dihydrobase gaben, mit 10 g Pd-Mohr bei  $220^\circ$  1 Std. lang erhitzt, unter starkem Schäumen 99 g Dehydrobase entsprechend 83% d. Th. Weiße Kristalle, Schmp.  $138^\circ$  (aus Methanol). Die ätherische Lösung fluoresziert stark blau.

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$  (263,3). Ber. C 77,54, H 4,98, N 5,32.

Gef. C 77,48, H 5,10, N 5,38.

Die Base löst sich leicht in Salzsäure, doch fällt in kurzer Zeit das kristallwasserhaltige Chlorhydrat aus, weiße Kristalle, Schmp.  $175^\circ$  unter Aufschäumen.

## XXXIII.

*1-Phenyl-2,3-dimethyl-6,7-dioxymethylen-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin.*  
126 g Dihydrobase-methosulfat XXXI nahmen analog, wie bei XXVIII beschrieben, bei der Hydrierung mit 3 g  $\text{PtO}_2$  bei 6 atü in 3 Min. 11,5 l Wasserstoff auf (theor. 10,4 l) und ergaben 72,5 g N-Methyl-tetrahydrobase, 54% d. Th. Schmp.  $111^\circ$  (aus Alkohol).

Isäthionsaures Salz, Schmp.  $160^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N} + \text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$  (407).

Ber. C 58,97, H 6,14, N 3,50, S 7,87.

Gef. C 58,76, H 6,37, N 3,42, S 7,66.

## XXXIV.

n-Propylbromid läßt bei  $130^\circ$  die Base XXXI unverändert, die Dihydrobase reagiert bei  $140^\circ$ , bildet aber größtenteils eine quartäre Verbindung. Ebenso verhält sich die Tetrahydrobase. Leichter reagiert Allylbromid.

25 g Dehydrobase XXXI wurden mit 45 g Allylbromid im Rohr 6 Stdn. lang auf  $100^\circ$  erhitzt. Das Bromallylat bildet weiße Kristalle, die aus Wasser umgelöst, bei  $176^\circ$  schmelzen. Ausbeute 26 g. Die Kristalle sind in Wasser ziemlich löslich und daraus durch Ammoniak nicht ausfällbar.

50 g Bromallylat wurden in 1200 ccm Wasser mit 6 g  $\text{PtO}_2$  und 6 atü bei  $80^\circ$  hydriert. In 6 Stdn. wurden 6,4 l Wasserstoff aufgenommen. Es wurden bei der Aufarbeitung 21,4 g Tetrahydrobase und 8 g Dehydrobase

aufgefunden. Bei einer Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig wurde nur Dehydrobase zurückgebildet.

Ein ähnliches Verhalten von Halogenallylaten wurde schon von *v. Braun*<sup>8</sup> beobachtet. So gibt Methyl-allyl-tetrahydro-isochinoliniumchlorid bei der Reduktion mit Natriumamalgam Kairolin. Auch hier zeigt sich die geringe Haftfestigkeit der Allylgruppe.

#### XXXVI.

*1-Phenyl-3-methyl-6,7-diäthoxy-3,4-dihydro-isochinolin*. 10 g der beim Ringschluß zur Dihydrobase XXXI entstandenen rotbraunen Phenolbase wurden in 100 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 4 g NaOH in 25 ccm Wasser versetzt. Dann wurden 18,4 g Diäthylsulfat (3 Mole) zugesetzt und 4 Stdn. lang mechanisch gerührt. Nach Abtrennung der unveränderten Phenolbase wurden 5,5 g Dihydro-diäthoxy-Base erhalten. Zur Reinigung wurde aus 80% Methanol umgelöst, Schmp. 101°, sehr leicht löslich in Äther, Methanol und auch Petroläther.

$C_{20}H_{23}O_2N$  (309,2). Ber. C 77,67, H 7,45, N 4,53.

Gef. C 77,74, H 7,65, N 4,46.

Das gelbe Chlorhydrat der Dihydrobase ist in Wasser leicht löslich, Schmp. 221° (Zers.).

*1-Phenyl-3-methyl-6,7-diäthoxy-isochinolin*. Die mit Pd dehydrierte Base schmilzt bei 128°. Das Chlorhydrat kristallisiert in seidenglänzenden, kleinen Sternchen, die unter Aufschäumen bei 240° schmelzen.

#### XXXVII.

*1-Phenyl-3-methyl-isochinolin*. Diese Verbindung wurde auf zwei Wegen hergestellt:

1. *N-Benzoyl-1-nor-ephedrin* wurde durch Benzoylierung des natürlichen Alkaloids nach *Schotten-Baumann* erhalten. Schmp. 170°, schwer löslich in kaltem Alkohol.

Zum Ringschluß zur Base XXXVII wurden je 10 g Benzoylverbindung in 240 ccm siedendem Dekalin während 1stünd. Kochen allmählich mit 60 g  $P_2O_5$  versetzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser zersetzt und alkalisch mit Äther extrahiert. Die Base ging beim Sdp. 208 bis 212°/12 mm über und erstarrt sogleich zu weißen Kristallen, die aus Alkohol umgelöst, bei 90° schmolzen.

Ausbeute wechselnd, etwa 1,5 bis 2,5 g, größere Ansätze geben verhältnismäßig schlechtere Ausbeuten. Sehr leicht löslich in Benzol und Äther, schwerer in kaltem Alkohol.

$C_{16}H_{13}N$  (219,3). Ber. C 87,62, H 5,97, N 6,39.

Gef. C 87,58, H 6,08, N 6,39.

Das Chlorhydrat wurde durch Fällung einer ätherischen Lösung der Base mit ätherischer HCl erhalten. Schmp. 228° (aus Alkohol). Weiße Nadeln, leicht löslich in Wasser.

2. *Phenyl-1-methoxy-N-benzoyl-2-aminopropan*

$C_6H_5 \cdot CH(OCH_3) \cdot CH(CH_3) \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$ ,

erhalten aus dem entsprechenden Amin vom Sdp. 111 bis 112°/15 mm und

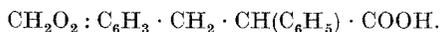
<sup>8</sup> *J. v. Braun*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 50 (1917).

Benzoylchlorid, zeigt den Schmp.  $151^{\circ}$  (aus abs. Alkohol). 5 g Benzoyl-derivat wurden in 100 ccm Tetralin durch allmähliche Zugabe von 15 g  $P_2O_5$  während 1stünd. Kochens ringgeschlossen. Die Base wurde in dicken Prismen vom Schmp.  $89$  bis  $90^{\circ}$  gewonnen, die mit der vorhin erhaltenen im Mischschmp. keine Depression ergaben.

## XXXVIII.

$\alpha$ -Phenyl-3,4-dioxy-methylen-hydrozimtsäure-nitril. 135 g Piperonyliden-benzyl-zyanid (loc. cit.) wurden in 1500 ccm Feinsprit suspendiert und mit 2 g Pd-Mohr unter leichter Aufnahme der theor.  $H_2$ -Menge hydriert. Der Alkoholrückstand wurde mit Äther aufgenommen und zur Entfernung von eventuell entstandenem Amin mit etwas HCl abgeschüttelt. Das Nitril bildet rein weiße Kristalle vom Schmp.  $57^{\circ}$ , leicht löslich in Äther, etwas schwerer in Alkohol. Ausbeute 106 g.

$\alpha$ -Phenyl-3,4-dioxy-methylen-hydrozimtsäure

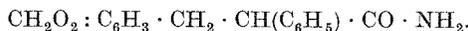


Die Cyangruppe wurde in alkohol.-alkal. Lösung verseift. Die Säure bildet nach dem Umlösen aus Alkohol hübsche, weiße Kristalle vom Schmp.  $124^{\circ}$ .

$C_{16}H_{14}O_4$  (270,3). Ber. C 71,09, H 5,22. Gef. C 70,98, H 5,30.

Die Säure wurde in das Ammoniumsalz übergeführt. Aus 106 g Nitril wurden 115 g Ammoniumsalz erhalten, 73% d. Th.

$\alpha$ -Phenyl-3,4-dioxy-methylen-hydrozimtsäure-amid

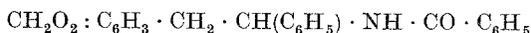


99 g Ammoniumsalz wurden 6 Stdn. lang unter langsamem Durchleiten von trockenem Ammoniakgas auf  $180^{\circ}$  gehalten. Die Schmelze wurde mit wäbr.  $NH_3$  aufgenommen und der unlösliche Anteil aus Alkohol umgelöst. Weiße, derbe Kristalle, Schmp.  $144^{\circ}$ , unlöslich in Wasser und in Äther, schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht in heißem. Ausbeute 55 g oder 59% d. Th.

$\alpha$ -Phenyl-homopiperonyl-amin  $CH_2O_2 : C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot CH(C_6H_5) \cdot NH_2$ . Zum Hofmannschen Abbau wurden 16 g Amid einer Mischung von 9,5 g Brom und 13,5 g KOH in 250 ccm Wasser zugefügt. Erst wurde kalt geschüttelt, dann 1 Std. gekocht. Bald fiel ein brauner, käsiger Niederschlag aus, der später sandig wurde. Nach dem Ausschütteln der Lösung mit Äther konnten aus diesem mit Säure 3,5 g Amin herausgeholt werden.

Aus dem sandigen Niederschlag wurde nach dem Umlösen aus Alkohol 5,2 g unverändertes Amid gewonnen. Ausbeute 37% d. Th. bei Berücksichtigung des teilweise wiedergewonnenen Ausgangsmaterials.

$\alpha$ -Phenyl-N-benzoyl-homopiperonyl-amin



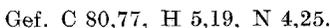
durch Benzoylierung nach Schotten-Baumann, Schmp.  $177^{\circ}$  (aus Alkohol).

1,3-Diphenyl-6,7-dioxy-methylen-3,4-dihydro-isochinolin. Der Ringschluß verläuft schlecht. 2 g Amid wurden in 40 ccm Toluol und 2 ccm  $POCl_3$  gelöst und 3 Stdn. lang gekocht. Es scheidet sich kein Öl ab. Nach dem Zersetzen mit Wasser wurde nach der üblichen Aufarbeitung die Dihydrobase in kleinen, weißen Kristallen vom Schmp.  $147^{\circ}$  erhalten (aus Alkohol), die sich am Licht schnell violett färben. Ausbeute 0,45 g oder 24% d. Th.

$C_{22}H_{18}O_2N$  (328,4). Ber. C 80,46, H 5,52, N 4,26.

Gef. C 80,28, H 5,66, N 4,18.

*1,3-Diphenyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin*. Die Pd-Dehydrierung verläuft besonders leicht. 1,2 g Dihydrobase wurden mit 1 g Pd-Mohr im Reagensglas auf 180° erwärmt, nach einigen Min. erstarrte der Inhalt. Nach dem Auskochen und Umlösen aus Methanol wurde die Dehydrobase in weißen Kristallen vom Schmp. 191° erhalten. 0,8 g oder 67% d. Th.



Salzsäure löst leicht, doch fällt das Chlorhydrat unter Aufnahme von 1 Mol Kristallwasser bald aus. Schmp. 220° unter Aufschäumen.

## XXXIX.

*N-Isocapronyl- $\alpha$ -methyl-homopiperonyl-amin*

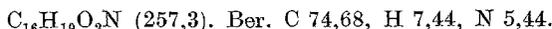


160 g Diäthylmalonsäure (1 Mol) wurden 1 Std. lang unter Rückflußkühlung auf 190° gehalten. Zu der so entstandenen Diäthylelessigsäure wurden 179 g Safrylamin (1 Mol) zugefügt und die Amidbildung durch weiteres 3stünd. Erhitzen auf 200° vollzogen. Durch mehrmaliges Umlösen aus Toluolsprit wurden 161 g Amid, 58% d. Th. vom Schmp. 120° erhalten.



*1-Isoamyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin*. Der Ringschluß vollzieht sich leicht, die Base bildet ein helles Öl vom Sdp. 190°/12 mm.

*1-Isoamyl-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin* wurde bei der Pd-Dehydrierung in 60% Ausbeute erhalten. Weiße Kristalle, Schmp. 62° (aus Methanol und Äther).



Das Chlorhydrat ist in Wasser zu etwa 5% löslich.

## XL.

*1-( $\beta$ -Acetyl-amino- $\alpha$ -methoxy-propyl)-3,4-dioxymethylen-benzol* durch Acetylierung der in XIX b angeführten Base. Helles, viskoses Öl.

*1,3-Dimethyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin*. Feine, farblose Kristalle, Schmp. 146° (aus Alkohol). Pikrat Schmp. 227° (Zers.). Das Chlorhydrat ist in Wasser leicht löslich.

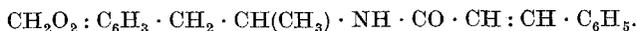
## XLI.

*3-Methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin*. 3,3 g 1-( $\beta$ -Amino- $\alpha$ -methoxy-propyl)-3,4-dioxymethylen-benzol (siehe XIX b) wurde im Bombenrohr mit 13,2 g Ameisensäureäthylester im Wasserbad 4 Stdn. auf 100° gehalten. Nach dem Abdestillieren verblieb die Formylverbindung als ölgiger Rückstand, der in 10 cem Toluol gelöst und mit 1 cem POCl<sub>3</sub> 2 Stdn. lang gekocht wurde. Das Toluol wurde abgegossen und der am Kolben klebende Rückstand mit verd. HCl aufgeköcht. Die Base (0,1 g) schmilzt aus Äther umgelöst, bei 170 bis 171°, farblose Kristalle.

Der Ringschluß der Formylverbindung vollzieht sich um vieles schwieriger als der Acetylverbindung.

## XLII.

*N-Cinnamoyl-safrylamin*



Zimtsäure wurde mit Thionylchlorid bei Wasserbadtemp. in beinahe quantit. Ausbeute in das Säurechlorid vom Sdp. 162 bis 165°/15 mm übergeführt. Das mit Safrylamin nach *Schotten-Baumann* erhaltene Amid zeigt nach dem Umlösen aus Alkohol den Schmp. 115°.

*1-Styryl-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-3,4-dihydro-isochinolin.* 70 g Amid wurden in 350 cem Toluol mit 70 cem POCl<sub>3</sub> bei 120° gehalten. Schon nach 30 Min. fällt das Chlorhydrat der Dihydrobase kristallisiert aus. Die daraus hergestellte Base wurde aus einem Benzol-Petroläther-Gemisch umgelöst, 43 g farblose, in Methanol leicht lösliche Kristalle vom Schmp. 87°, die sich am Licht nach einiger Zeit blaß rosa färben.

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N (291,3). Ber. C 78,34, H 5,88, N 4,81.

Gef. C 78,65, H 6,08, N 5,00.

Das kristallwasserhältige Chlorhydrat ist intensiv gelb, Schmp. 121° unter Aufschäumen; wasserfrei schmilzt es bei 151°.

*1-Styryl-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-isochinolin.* 5 g Dihydrobase mit 1 g Pd 40 Min. auf 220° gibt 3,2 g Dehydrobase, farblose Kristalle, Schmp. 222° (aus Toluol).

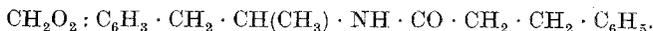
C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N (289,3). Ber. C 78,88, H 5,23, N 4,84.

Gef. C 79,07, H 5,29, N 5,05.

Das Chlorhydrat ist farblos.

#### XLIII.

##### *N-ω-Phenyl-propionyl-safrylamin*



Durch 3stünd. Schmelzen von molekularen Mengen Hydrozimtsäure und Safrylamin bei 180° und Umlösen des Rückstandes aus 20%igem Alkohol wurde das Amid in guter Ausbeute erhalten. Schmp. 92° (aus Toluol).

*1-ω-Phenyl-äthyl-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-3,4-dihydro-isochinolin.* In üblicher Art in 75% Ausbeute. Schöne, farblose Kristalle vom Schmp. 127° (aus abs. Alkohol).

Chlorhydrat, weiße Kristalle, Schmp. 219°, schwer löslich in kaltem Wasser oder Alkohol, in der Wärme in beiden leicht löslich.

Diese Base ließ sich nicht dehydrieren, auch nicht durch Erhitzen mit Pd-Mohr bis 240° im Vak., wobei die Base unverändert bleibt. Bei gesteigerter Temp. tritt Zersetzung ein.

#### XLIV.

##### *N-Fluorenyl-safrylamin*



wurde aus Fluorensäurechlorid und Safrylamin hergestellt. Schmp. 204° (aus Alkohol, dann aus Toluol umgelöst).

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N (355,4). Ber. C 81,10, H 5,96, N 3,94.

Gef. C 81,38, H 6,07, N 4,11.

*1,9'-Fluorenyl-3-methyl-6,7-dioxy-methylen-3,4-dihydro-isochinolin.* Das Chlorhydrat bildet weiße Kristalle vom Schmp. 281° (zuerst aus verd. HCl, dann aus Alkohol umgelöst).

$C_{24}H_{19}O_2N \cdot HCl$  (390). Ber. C 73,87, H 5,13, N 3,59, Cl 9,10.

Gef. C 73,84, H 5,15, N 3,54, Cl 8,89.

Die wäßr. und alkohol. Lösungen des Chlorhydrats fluoreszieren blau.

Die Lösung des Chlorhydrats färbte sich beim Alkalisieren tiefrot, ja sogar beim bloßen Erhitzen trat durch Hydrolyse Rotfärbung ein, die durch einen Tropfen HCl zum Verschwinden gebracht werden konnte.

Zur Darstellung der Base wurde gepulvertes Chlorhydrat mit Wasser und Äther bei allmählicher Zugabe von Alkali geschüttelt. Der Ätherrückstand gab nach 3maligem Umlösen aus Äther rote, glänzende Kristallblättchen von chinizarinartigem Aussehen. Die Base zersetzt sich bei  $160^\circ$  und bildet das Chlorhydrat vom Schmp.  $281^\circ$  zurück.

Die roten äther. oder alkohol. Lösungen der Base wurden an der Luft, von der Oberfläche beginnend, in einigen Tagen farblos, es bildeten sich quantitativ weiße Kristalle vom Schmp.  $181^\circ$  (Zers.), die Reinigung geschah durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol. Diese Base bildete ein farbloses Chlorhydrat vom Schmp.  $246^\circ$ .

Die Analysen zeigen, daß ein Atom Sauerstoff aufgenommen wurde. Base Schmp.  $181^\circ$ :

$C_{24}H_{19}O_3N$  (369,4). Ber. C 78,03, H 5,18, N 3,79.

Gef. C 78,32, H 5,45, N 3,87.

Chlorhydrat Schmp.  $246^\circ$ :

$C_{24}H_{20}O_3NCl$  (405,9). Ber. C 71,01, H 4,96, N 3,45, Cl 8,73.

Gef. C 70,82, H 5,22, N 3,22, Cl 8,33.

Die Basen ließen sich nicht dehydrieren, da die übliche Dehydrierungstemp. über den Zersetzungstemp. liegt.

#### XLV.

*1-(3'-Pyridyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-3,4-dihydro-isochinolin*. Diese Verbindung wurde, ohne die Zwischenprodukte zu isolieren, auf folgendem Wege hergestellt: 123 g Nicotinsäure wurden mit 250 ccm Thionylchlorid 1 Std. am Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids wurde der Rückstand mit Petroläther angerieben und in 1 l Chloroform aufgeschwämmt und mit einer Lösung von 540 g Safrylamin (3 Mole) in 1 l Chloroform versetzt. Die Mischung erwärmte sich bis zum Sieden des Chloroforms. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Safrylaminchlorhydrat abfiltriert und die Chloroformlösung mit Säure und Alkali gewaschen und dann mit Chlorkalzium getrocknet. Der Chloroformrückstand wurde mit 1,2 l heißem Toluol aufgenommen und mit 250 ccm  $POCl_3$  1 Std. lang auf  $130^\circ$  Ölbadtemp. gehalten, wobei sich bald das Chlorhydrat der Dihydrobase ölig abschied. Daraus wurde die Dihydrobase nach dem Umlösen aus Alkohol und Benzol in schönen, weißen Kristallen vom Schmp.  $138^\circ$  erhalten. Ausbeute 145 g oder 55% d. Th.

*1-(3'-Pyridyl)-3-methyl-6,7-dioxymethylen-isochinolin*. Die Dehydrierung erfolgte sehr träge, es war notwendig, die Dihydrobase mit dem gleichen Gewicht Pd-Mohr auf 210 bis  $220^\circ$  etwa 2 Stdn. lang zu erwärmen.

Die Dehydrobase schmilzt, aus Alkohol oder Benzol umgelöst, bei  $193^\circ$  und bildet weiße, glitzernde Kristalle.

$C_{16}H_{12}O_2N_2$  (264,3). Ber. C 72,71, H 4,58, N 10,60.

Gef. C 72,69, H 4,63, N 10,57.

### Zusammenfassung I und II.

Beschrieben wird Herstellung und pharmakologische Wirkung von 46 Isochinolinderivaten.

Die spasmolytische Wirkung und die Giftigkeit der einzelnen Stoffe schwankt in weiten Grenzen.

Die Prüfung auf Wirksamkeit erfolgte stets am Darm eines eben getöteten Kaninchens.

Die im Papaverin vorhandene alkoxylierte 1-Benzylgruppe ist nicht zur Papaverinwirkung erforderlich. Isochinoline mit nicht substituierter Benzylgruppe oder einem substituierten oder nichtsubstituierten Phenylrest können stark spasmolytisch wirksam sein.

Eine Gesetzmäßigkeit zwischen der Variation der Alkoxygruppen und der Wirksamkeit ist nicht feststellbar. Äthoxygruppen wirken oft vorteilhafter als Methoxygruppen. Zwei Methoxygruppen können oft mit günstiger Wirkung durch die Dioxymethylengruppe ersetzt werden.

Aliphatische Substitution in 1-Stellung wirkt sich ungünstig aus.

Eine in 3-Stellung befindliche Methylgruppe ist im allgemeinen günstig.

Der in 1-Stellung befindliche  $\beta$ -Pyridylrest steigert die spasmolytische Wirkung bedeutend, größere Reste, wie der Fluorenylrest, vermindern sie.

Bei den Py-tetrahydrierten Isochinolinen, auch schon bei den 3,4-Dihydro-isochinolinen, kehrt sich die Papaverinwirkung ins Gegenteil um, sie sind strychninartig wirkende Krampfgifte; nach der Alkylierung des sekundären Stickstoffs stellt sich bei den tertiären Basen wiederum die Papaverinwirkung ein.

Eine Anzahl von Präparaten sind auch klinisch geprüft worden. Hierbei hat sich keine Parallelität zwischen der im Tierversuch festgestellten spasmolytischen Wirkung und der klinischen Brauchbarkeit ergeben, manche Stoffe haben bei eingehender Prüfung Nebenwirkungen gezeigt, die sie von einer praktischen Anwendung ausschließen.