

Piperazinsubstituierte Isochinolinderivate

Von

O. Hromatka*, W. Graf und M. Knollmüller

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 2. Oktober 1965)

Es wird über die Synthese von piperazinsubstituierten Isochinolinderivaten berichtet, in denen der Piperazinrest mit der Isochinolinkomponente entweder durch eine CH_2 -Brücke in Stellung 1 und 3 oder durch eine CO-Brücke in Stellung 1, 2 und 3 verknüpft ist. Dabei wurde das nach der Methode von *Bischler* und *Napieralski* erhaltene 1-[4-Methylpiperazinyl-(1-methyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (VII) bezüglich der leichten Oxydierbarkeit, der Dehydrierung und Hydrierung näher studiert.

The syntheses of piperazine-substituted isoquinoline derivatives, the piperazine being attached to the isoquinoline component either by a CH_2 -bridge in positions 1 or 3 or by a CO-bridge in positions 1, 2 and 3, are reported. The 1-[4-methylpiperazinyl-(1)methyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (VII), obtained by the method of *Bischler* and *Napieralski*, was more thoroughly investigated in view to its easy oxidizability, and to its dehydrogenation and hydrogenation.

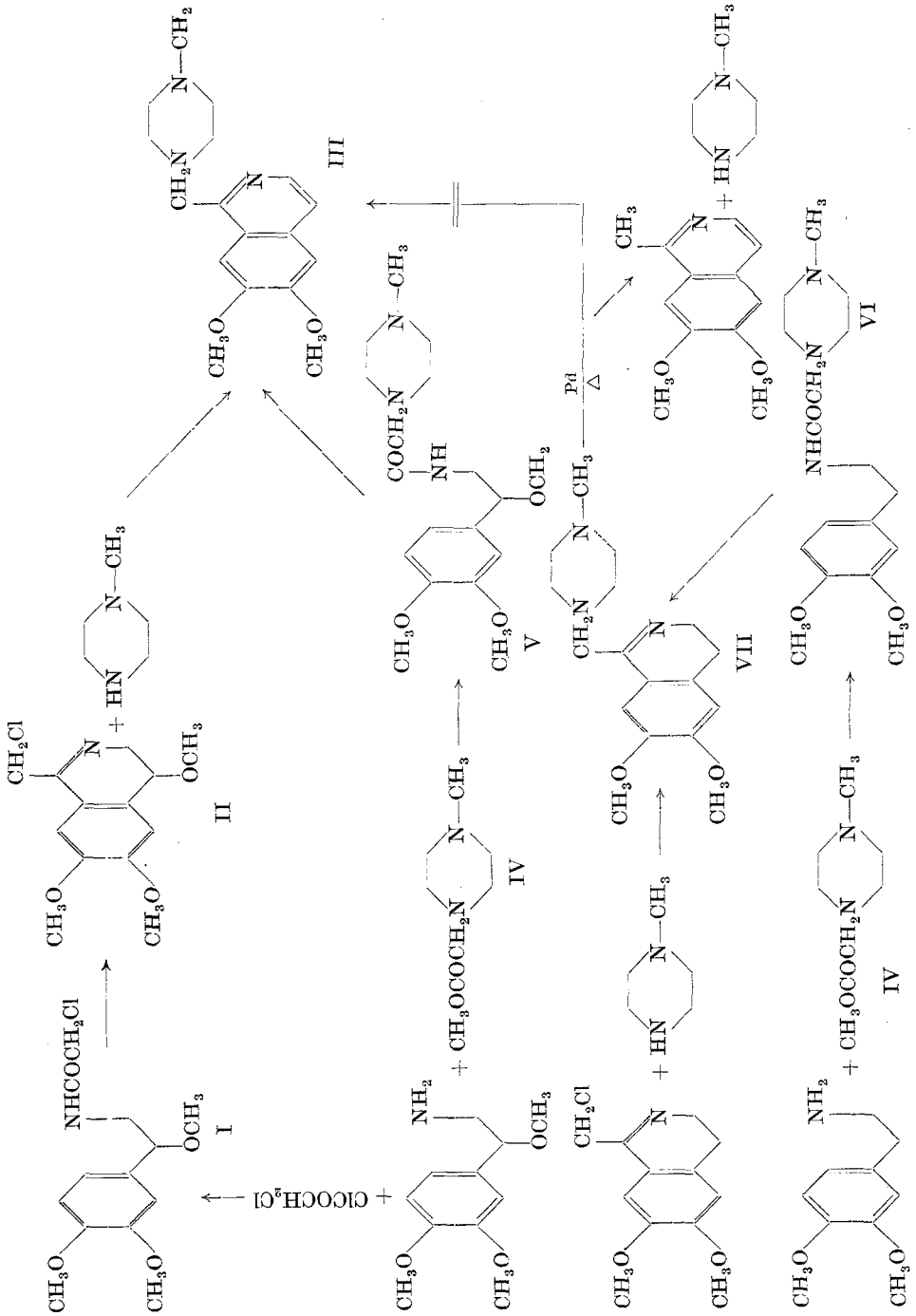
Verbindungen mit einer CH_2 -Brücke zwischen Isochinolin- und Piperazinkomponente wurden in der Literatur bisher wenig beschrieben. Nur *Ghosh* und *Basu*¹ stellten einige 1-[Piperazinyl-(1)methyl]-3-methylisochinolinderivate her, indem sie 1-Chlormethyl-3-methylisochinolin mit den entsprechenden monosubstituierten Piperazinen umsetzten.

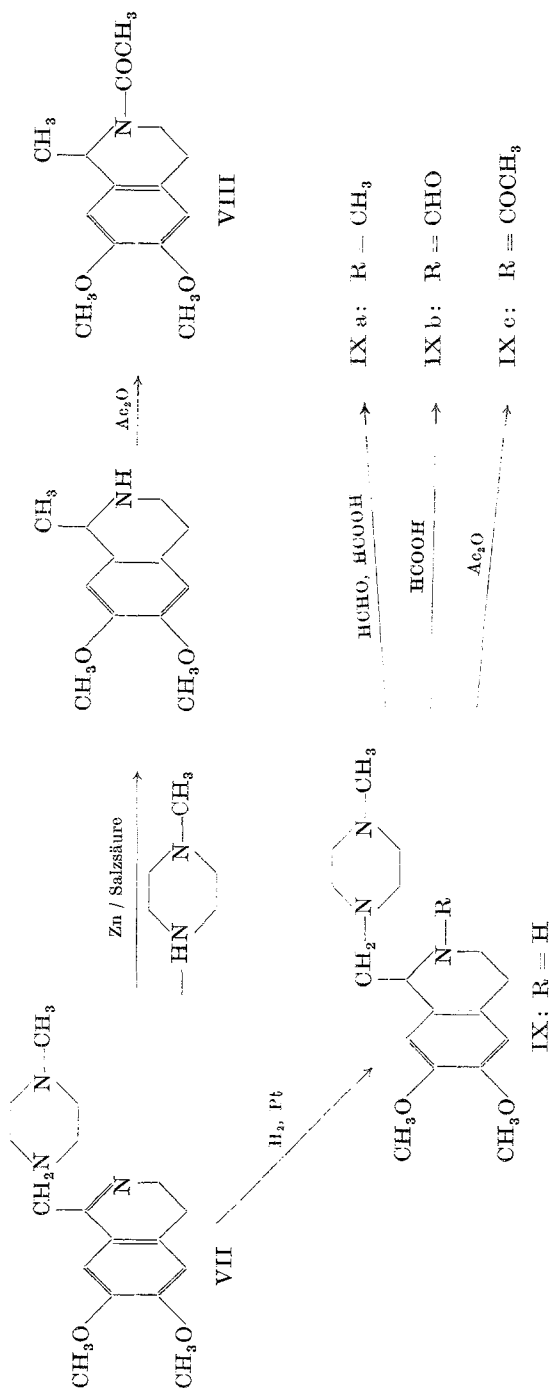
Die Synthese von 1-[4-Methylpiperazinyl-(1)methyl]-6,7-dimethoxyisochinolin (III) wurde entsprechend dem Reaktionsschema A auf drei Wegen angestrebt:

* Herrn Prof. Dr. A. Wacek zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ *B. K. Ghosh, U. P. Basu, Indian J. Chem.* **1**, 528 (1963); *Chem. Abstr.* **60**, 8028 (1964).

Reaktionsschema A





Auf dem Weg 1 (I → II → III) konnte III in guter Ausbeute erhalten werden. Das dabei auftretende Zwischenprodukt II kristallisiert in farblosen Kristallen, die sich an der Luft schnell rot färben, in N₂-Atmosphäre jedoch haltbar sind. Beim Erhitzen von II mit Methylpiperazin in Chloroform bildet sich in einem Schritt III in ausgezeichnete Ausbeute.

Der zweite Weg bestand in einer *Pictet—Gams*-Cyclisation des Amids V, die mit POCl₃ in Chloroform und in Benzol bei Siedetemperatur sowie mit PCl₅ in Chloroform bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Die Identifizierung des in jedem Falle in geringer Ausbeute entstandenen Produktes erfolgte durch depressionslosen Mischschmelzpunkt mit der nach Weg 1 erhaltenen Verbindung. Die geringe Ausbeute beim Weg 2 ist nicht unerwartet, denn *Bills* und *Noller*² erhielten bei ihren wiederholten Versuchen, N-(α -Pyridylacetyl)-aminomethylphenylcarbinol zu cyclisieren, ein rotes Öl, aus dem sie nur α -Picolin, jedoch nicht das gewünschte Isochinolinderivat isolieren konnten.

Auf dem dritten Weg sollte III durch Dehydrierung von VII gewonnen werden. Das Dihydroisochinolin VII wurde auf folgenden beiden Wegen hergestellt.

a) Analog *Osbond*³, der 1-Piperidinomethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin durch Umsetzen von 1-Chlormethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin mit Piperidin als Dihydrochlorid erhalten hatte, während ihm die Umwandlung in die freie Base nicht gelang.

b) Unter Verwendung der *Bischler—Napieralski*-Reaktion, die allerdings für die Herstellung von Dihydroisochinolin mit basisch substituierter Methylgruppe in Stellung 1 noch nicht angewendet worden war. Tatsächlich traten in unserem Falle durch den Piperazinomethylrest in Stellung 1 Schwierigkeiten auf, da mit den gebräuchlichen Kondensationsmitteln schwer lösliche Salze ausfielen. Am besten bewährte sich POCl₃ in siedendem Chloroform, wobei nach einer Empfehlung von *Morimoto*⁴ Zinnstaub zugesetzt wurde.

Die Isolierung und Reinigung von VII erfolgte über das Dipperchlorat, aus dem die Base mit verdünnter Lauge nach Extraktion mit Chloroform als bräunliches Öl erhalten und durch Destillation im Hochvakuum weiter gereinigt wurde. Alle diese Operationen wurden unter Ausschluß von Luftsauerstoff durchgeführt, da sich VII an der Luft sehr schnell braun färbt und zersetzt.

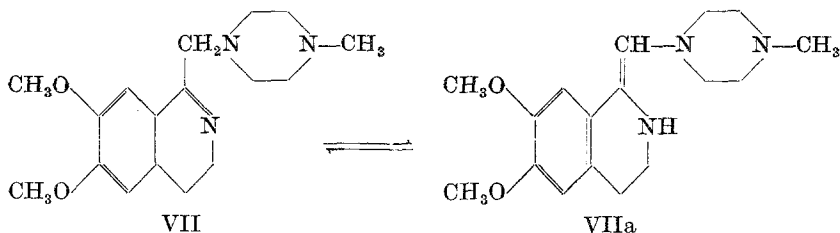
Vermutlich ist die Empfindlichkeit gegen Sauerstoff, die insbesondere beim Durchleiten von Luft durch die benzolische Lösung der Base zur

² *J. L. Bills* und *C. R. Noller*, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 957 (1948).

³ *J. M. Osbond*, *J. Chem. Soc. [London]* **1951**, 3464.

⁴ *Y. Morimoto*, *J. Pharm. Soc. Japan* **72**, 92 (1952).

raschen Bildung noch nicht definierter Oxydationsprodukte führt, darauf zurückzuführen, daß VII im Gleichgewicht mit dem tautomeren Enamin (VIIa) vorliegt.

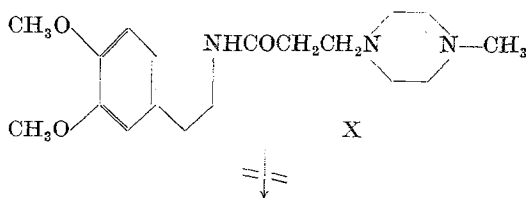


Die leichte Oxydierbarkeit solcher Imin-Enamin-Systeme ist bekannt⁵. Weiters spricht für das teilweise Vorliegen der Substanz in der Form VIIa das IR-Spektrum, das eine schwache Absorptionsbande bei 3340 cm^{-1} zeigt, die einer NH-Streckschwingung zugeordnet werden kann⁶, sowie die Tatsache, daß die Verbindung nicht zum Kristallisieren gebracht werden kann, was schon bei ähnlichen Verbindungen festgestellt wurde⁷, während sowohl die dehydrierte Verbindung III (Schmp. 137°) wie auch das 1,2,3,4-Tetrahydroderivat IX (Schmp. $80\text{--}82^\circ$) kristallisierte Verbindungen sind.

Die Dehydrierung von VII zu III gelang nicht. Beim Erhitzen mit Palladiummohr, sowohl in Tetralin wie auch ohne Lösungsmittel, wurde der Piperazinrest abgespalten. Im letzteren Fall wurden beide Spaltprodukte — N-Methylpiperazin und 1-Methyl-6,7-dimethoxyisochinolin — isoliert und identifiziert.

Während sich bei der Reduktion von VII mit Zink/Salzsäure unter Abspaltung des Piperazinrestes 1-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin bildete und letzteres noch durch die Bildung der bisher nicht beschriebenen N-Acetylverbindung charakterisiert wurde, entstand bei der katalytischen Hydrierung das gewünschte Tetrahydroderivat IX in guter Ausbeute. Von IX wurden die Derivate IXa, IXb und IXc hergestellt.

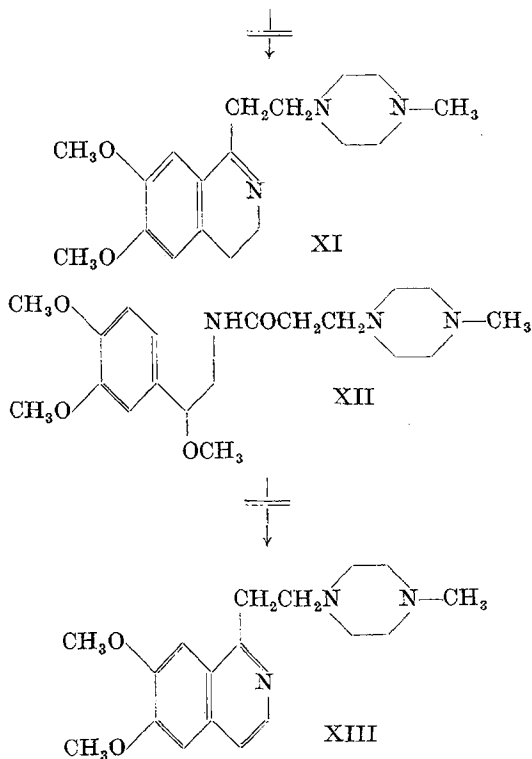
Im Anschluß an diese Untersuchungen wurde versucht, auch die Amide X und XII zu cyclisieren,



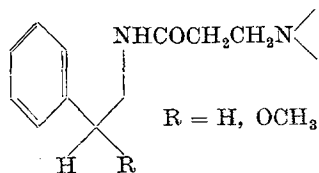
⁵ B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 2873 (1956).

⁶ H. T. Openshaw und N. Whittaker, J. Chem. Soc. [London] **1961**, 4939.

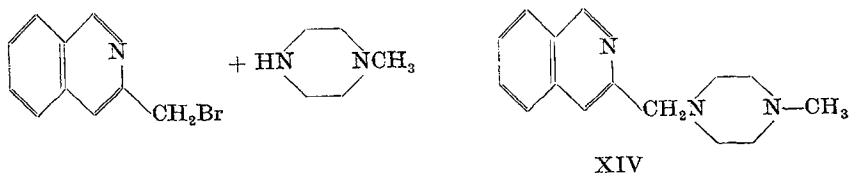
⁷ J. Gardent, Ann. Pharm. Franç. **18**, 381 (1960).



da die Anwendung der *Bischler—Napieralski*-Reaktion auf Verbindungen des Typs



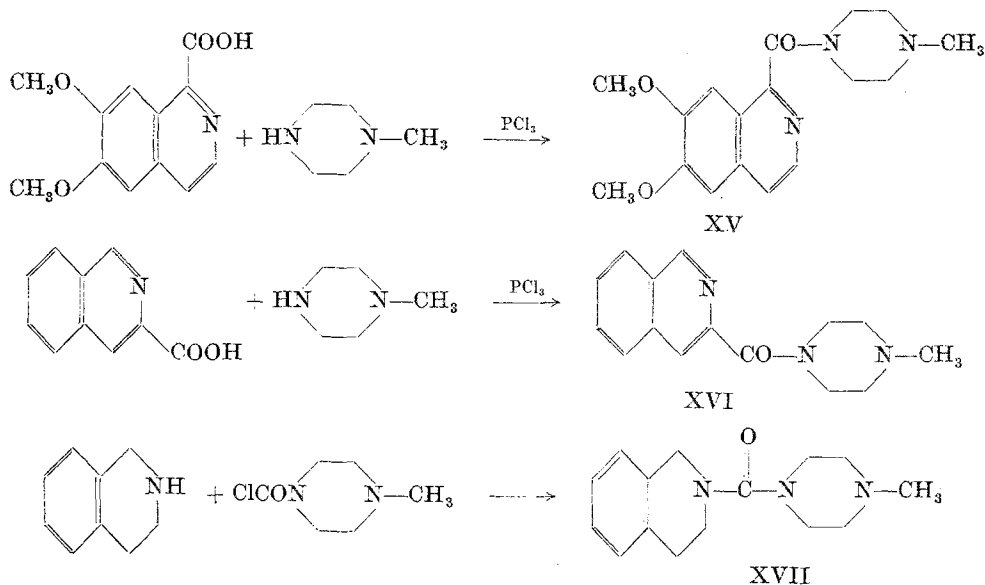
in der Literatur ebenfalls noch nicht beschrieben ist. Unter denselben Bedingungen, die bei der Cyclisation der Amide V und VII zum Erfolg geführt hatten, konnten jedoch bisher die Verbindungen XI bzw. XIII nicht erhalten werden. Es ließ sich jeweils nur wenig basisches Material isolieren, das beim Destillationsversuch im Hochvakuum verharzte.



Das 3-[4-Methylpiperazinyl-(1)methyl]-isochinolin (XIV) wurde durch Umsetzen von 3-Brommethyl-isochinolin — hergestellt nach⁸ — mit Methylpiperazin erhalten.

Als Vertreter von Methylpiperazinylcarbonyl-isochinolininen wurden die Verbindungen XV, XVI und XVII gemäß Reaktionsschema B synthetisiert:

Reaktionsschema B



Experimenteller Teil

Chloressigsäure-β-(β-methoxy-β-(3,4-dimethoxyphenyl)äthylamid (I)

Zu 13,7 g β-Methoxy-β-(3,4-dimethoxyphenyl)äthylamin und 25 ml Trimethylamin in 500 ml Benzol wurde im Verlauf von 1 Stde. unter kräftigem Rühren eine Lösung von 20,0 g Chloracetylchlorid in 100 ml Benzol getropft. Nach 1-stündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde mit 2*n*-Salzsäure, danach mit 2*n*-Natronlauge geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 40,4 g (93,4% d. Th.) schnell kristallisierender Rückstand. Aus Aceton/Petroläther wurden farblose Kristalle vom Schmp. 85—87° erhalten.

C₁₃H₁₈ClNO₄ (287,74). Ber. C 54,26, H 6,31, Cl 12,32.

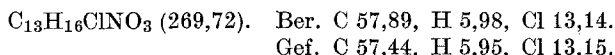
Gef. C 54,72, H 6,31, Cl 12,38.

1-Chlormethyl-4,6,7-trimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (II)

Beim folgenden Versuch wurden alle Operationen unter Luftausschluß durchgeführt.

⁸ H. Erlenmeyer, H. Baumann und E. Sorokin, Helv. Chim. Acta **31**, 1978 (1948).

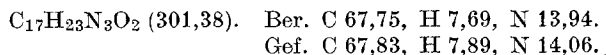
Eine Lösung von 2,7 g I in 40 ml Chloroform wurde mit 5 g PCl_5 versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Chloroform gewaschen und in Eiswasser eingetragen. Nach Schütteln mit Äther wurde mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und sofort mehrmals mit Äther extrahiert. Nach Eindampfen der getrockneten Lösung bei vermindertem Druck erstarrte der Rückstand (2,0 g = 79% d. Th.) spontan zu farblosen Kristallen, die sich bei Berührung mit Luft sofort rötlich färbten, Schmp. 88—92° u. Zers.



1-[4-Methylpiperazinyl-(1)methyl]-6,7-dimethoxyisochinolin (III)

1. Aus II

Eine Lösung von 2,0 g II und 8,0 g Methylpiperazin in 40 ml Chloroform wurde 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen und 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung auf Base wurde III in Form gelblicher Kristalle erhalten, die aus Aceton/Petroläther umkristallisiert wurden: 2,0 g (89,3% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 136—138°.



2. Aus V

1,0 g V und 2 ml frisch destilliertes POCl_3 wurden in 6 ml absol. Chloroform unter Ausschluß von Feuchtigkeit 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen bei vermindertem Druck wurde der Rückstand unter leichtem Erwärmen mit 0,5*n*-Salzsäure behandelt, vom Unlöslichen abfiltriert, mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Das nach Eindampfen der getrockneten Ätherlösung erhaltene dunkelrote Öl lieferte bei der Destillation im Kugelrohr 0,1 g fast farbloses Öl, das bei 0,001 Torr und 140—170° Luftbadtemp. übergang und nach mehrtägigem Stehen teilweise kristallisierte. Nach Abpressen zwischen Filterpapier wurden die Kristalle mit wenig Aceton gewaschen; der Schmp. lag bei 132—136°, der Mischschmp. mit dem nach 1. erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

Ähnliche Ergebnisse lieferten die Cyclisationsversuche mit POCl_3 in siedendem Benzol sowie mit PCl_5 in Chloroform bei Raumtemp.

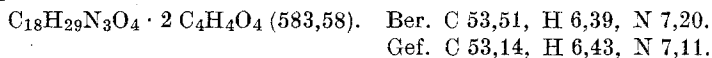
4-Methylpiperazin-1-essigsäuremethylester (IV)

7,9 g N-Methylpiperazin, 7,9 g Chloressigsäuremethylester und 13,3 g wasserfreies Na_2CO_3 wurden in 50 ml Toluol 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand destilliert, wobei IV bei 14 Torr und 108—110° als farblose Flüssigkeit übergang.

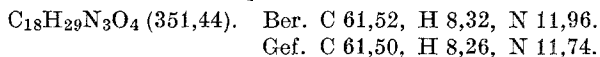
4-Methylpiperazin-1-essigsäure-[β-methoxy-β-(3,4-dimethoxyphenyl)]-äthylamid (V)

9,5 g β-Methoxy-β-(3,4-dimethoxyphenyl)äthylamin und 7,74 g IV wurden unter Durchleiten eines schwachen N_2 -Stromes 14 Stdn. auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in 100 ml Aceton aufgenommen, zu einer Lösung von 13 g Maleinsäure in 100 ml heißem Aceton getropft und die ausgeschiedenen Kristalle aus Methyläthylketon umkristallisiert: 23,9 g (91,5% d. Th.) V-Di-

maleinat. Für die Analyse wurde noch einmal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 140—142°.

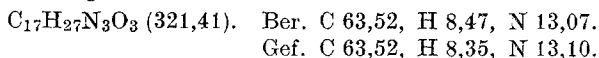


Die freie Base wurde durch Aufnehmen des Di-maleinates in 2*n*-Natronlauge und Extraktion mit Chloroform gewonnen. Aus *n*-Hexan kristallisierte V in farblosen Kristallen vom Schmp. 63—65°.

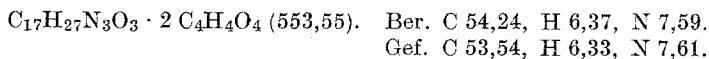


4-Methylpiperazin-1-essigsäure-homoveratrylamid (VI)

7,1 g IV und 7,45 g Homoveratrylamid wurden unter Durchleiten von N₂ 22 Std. auf 155° erhitzt. Nach Aufnehmen in möglichst wenig Aceton wurde Äther zugesetzt und über Nacht im Eisschrank stehengelassen. Dabei schieden sich 8,0 g VI in farblosen Kristallen vom Schmp. 85—86° aus. Durch Einengen der Mutterlauge und Versetzen mit *n*-Hexan wurden weitere 3,4 g (zusammen 11,4 g = 86% d. Th.) gewonnen.



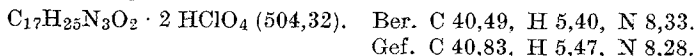
Das Dimaleinat wurde hergestellt durch Fällen mit Maleinsäure in Äthanol. Für die Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 136—138°.



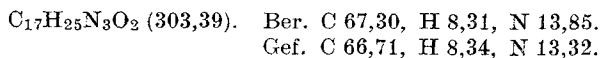
1-[4-Methylpiperazinyl-(1-methyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (VII)

1. Aus 1-Chlormethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin und Methylpiperazin

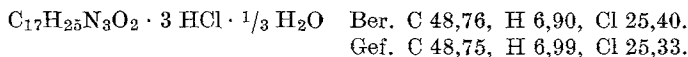
In eine Lösung von 5 g Methylpiperazin in 15 ml absol. Chloroform wurde 1,0 g feingepulvertes 1-Chlormethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinhydrochlorid unter kräftigem Umschütteln eingetragen. Nach 3tägigem Stehen bei Raumtemp. wurden 5 ml 20proz. Kalilauge zugegeben und in einem mit N₂ gefüllten Scheidetrichter mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die getrocknete Chloroformlösung wurde bei vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand (1,0 g rotes Öl) in der berechneten Menge verd. Salzsäure gelöst, auf 60° erhitzt und 20 ml 10proz. Perchlorsäure zugesetzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: 1,55 g (85% d. Th.) VII-Diperchlorat vom Schmp. 250° u. Zers.



Zur Gewinnung der freien Base wurde das Diperchlorat in 2*n*-Natronlauge eingetragen und unter Luftausschluß mit Chloroform extrahiert, der Extrakt über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Beim Destillieren des Rückstandes im Kugelrohr unter Luftausschluß ging VII bei 0,001 Torr und 140—155° Luftbadtemp. als farbloses Öl über, das rasch analysiert wurde. Bringt man die freie Base an die Luft, so verfärbt sie sich sofort bräunlich.



Das Trihydrochlorid wurde durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in die absolut alkoholische Lösung von VII hergestellt. Für die Analyse wurde aus absol. Äthanol umkristallisiert. Der Schmp. im zugeschmolzenen Röhren betrug 210—212° u. Zers. Das *Trihydrochlorid* ist extrem hygroskopisch.



2. Aus VI

In eine Lösung von 10,0 g VI in 100 ml absol. Chloroform wurden 4 g Zinnstaub eingetragen und unter kräftigem Schütteln langsam 70 ml frisch destilliertes POCl_3 zugesetzt. Nach 2stündg. Erhitzen unter Rückfluß und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand (unter Kühlung) mit Wasser aufgenommen. Nach Zusatz von Aktivkohle wurde filtriert, unter Durchleiten von N_2 mit K_2CO_3 stark alkalisch gemacht und mehrmals mit peroxidfreiem Äther in einem mit N_2 gefüllten Scheidetrichter ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit 2*n*-Salzsäure rückgeschüttelt, die Salzsäurelösung auf 70° erwärmt und verd. Perchlorsäure in geringem Überschuß zugesetzt. Das beim Erkalten ausgeschiedene VII-Diperchlorat wurde aus Wasser umkristallisiert: 9,4 g (60% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 250° u. Zers. Die Identität mit dem nach 1. erhaltenen Produkt wurde durch depressionslosen Mischschmp. sowohl des Diperchlorates wie des Tetrahydroderivates (IX) sichergestellt.

Bei den folgenden Versuchen mit VII wurde die Base jeweils kurz vor Gebrauch aus dem Diperchlorat unter Luftausschluß freigesetzt.

Versuche zur Dehydrierung von VII

1. Durch Erhitzen mit Palladiummohr in Tetralin

Das aus 3,5 g Diperchlorat freigesetzte VII und 0,1 g frisch gefälltes Palladiummohr wurden in 10 ml Tetralin unter Durchleiten von N_2 3 Stdn. auf 205° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Benzol und 2*n*-Salzsäure versetzt, die Schichten getrennt, die wäßrige Lösung mit Benzol gewaschen und nach Zugabe von Aktivkohle filtriert. Es wurde mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Der nach Eindampfen der getrockneten Lösung erhaltene Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Bei einer Luftbadtemp. von 150—180° und 0,2 Torr ging ein Öl über, das analysiert wurde. Der N-Gehalt von 7,57% beweist die Abspaltung des Piperazinrestes. (Ber. für III: N 13,94%).

2. Durch Erhitzen mit Palladiummohr ohne Lösungsmittel

Das aus 6,0 g Diperchlorat freigesetzte VII und 0,5 g Palladiummohr wurden in N_2 -Atmosphäre erhitzt, wobei ab ca. 165° Zersetzung zu beobachten war. Nachdem die Temperatur eine Stunde bei 170—175° gehalten worden war, hatte sich in der Vorlage ca. 1 g einer leicht beweglichen Flüssigkeit gesammelt, die sich bei 125—135° destillieren ließ. Die Identifizierung als Methylpiperazin erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G, wobei als Laufmittel 3,5*n*-Ammoniak verwendet wurde. Die Flecken wurden nach halbstündigem Trocknen bei 120° durch Besprühen mit Kaliumjodplateatlösung sichtbar gemacht.

Der teerige Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen und nach Abtrennen des Palladiums und Abdampfen des Lösungsmittels im Kugelrohr destil-

liert: Bei 140—160° und 0,2 Torr gingen 0,3 g 1-Methyl-6,7-dimethoxyisochinolin über. Die Identifizierung erfolgte durch depressionslosen Mischschmp. mit authentischem 1-Methyl-6,7-dimethoxyisochinolin.

Reduktion von VII mit Zn/Salzsäure

Eine Lösung von 3,0 g VII in überschüssiger 4*n*-Salzsäure wurde mit 10 g Zinkstaub versetzt und 40 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Filtration wurde mit K₂CO₃ alkalisch gemacht, mehrmals mit Äther extrahiert und der Äther nach Trocknen über Na₂SO₄ abdestilliert. Der Rückstand, der deutlich nach Methylpiperazin roch, wurde im Kugelrohr destilliert: Bei 100° Luftbadtemp. und 0,2 Torr gingen 1,55 g (75,8% d. Th.) 1-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin über.

C₁₂H₁₇NO₂ (207,26). Ber. C 69,52, H 8,27, N 6,76.
Gef. C 68,85, H 8,27, N 6,65.

1-Methyl-2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII)

VIII wurde durch 2stdg. Erwärmen des oben erhaltenen 1-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in Acetanhydrid auf dem Wasserbad hergestellt; Schmp. nach Umkristallisation aus *n*-Hexan 100—101°.

C₁₄H₁₉NO₃ (249,3). Ber. C 67,45, H 7,68, N 5,62.
Gef. C 67,64, H 7,75, N 5,62.

1-[4-Methylpiperazinyl-(1)-methyl]6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IX)

Das aus 5,0 g Dipercchlorat freigesetzte VII wurde in salzsaurer Lösung (pH = 3—4) mit 0,07 g PtO₂ als Katalysator in einer Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme der berechneten H₂-Menge wurde filtriert und in üblicher Weise auf Base aufgearbeitet. Die erhaltene Rohbase wurde im Kugelrohr destilliert: Bei 0,001 Torr gingen bei 125—145° Luftbadtemp. 2,22 g (73,3% d. Th.) IX als farbloses Öl über, das nach längerem Stehen kristallisierte. Für die Analyse wurde aus Aceton/Äther umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 80—82°.

C₁₇H₂₇N₃O₂ (305,41). Ber. C 66,86, H 8,91, N 13,76.
Gef. C 66,91, H 8,74, N 13,78.

Das Trihydrochlorid wurde durch Einleiten von trockenem HCl in die absolut alkoholische Lösung von IX hergestellt: Farblose Kristalle vom Zersp. 212—214° (in zugeschmolzenen Röhrchen).

C₁₇H₂₇N₃O₂ · 3 HCl (414,81). Ber. C 49,23, H 7,30, Cl 25,64.
Gef. C 48,55, H 7,52, Cl 25,80.

1-[4-Methylpiperazinyl-(1)-methyl]-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IX a)

2,2 g IX, 1,8 ml HCOOH und 1,5 ml 40 proz. Formalinlösung wurden 100 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von 20 ml 2*n*-Salzsäure wurde bei vermindertem Druck auf das halbe Volumen eingengt und in üblicher Weise auf Base aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt lieferte bei der Destillation im Kugelrohr (0,005 Torr, 110—130° Luftbadtemp.) 1,5 g (63,3%

d. Th.) IX a als farbloses Öl, das nach längerem Stehen kristallisierte. Für die Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 77—79°.

$C_{18}H_{29}N_3O_2$ (319,44). Ber. C 67,67, H 9,15, N 13,15.
Gef. C 67,63, H 9,15, N 12,90.

1-[4-Methylpiperazinyl-(1)methyl]-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IX b)

8,3 g IX wurden in 30 ml 98—100proz. HCOOH 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen bei vermindertem Druck wurde in 2*n*-Salzsäure aufgenommen und in üblicher Weise auf Base aufgearbeitet. Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Methyläthylketon wurden 8,0 g (88% d. Th.) IX b in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 128—129,5° erhalten.

$C_{18}H_{27}N_3O_3$ (333,42). Ber. C 64,84, H 8,16, N 12,60.
Gef. C 64,81, H 8,21, N 12,70.

1-[4-Methylpiperazinyl-(1)methyl]-2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IX c)

3,8 g Rohbase IX wurden in 16 ml Acetanhydrid 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Acetanhydrids bei vermindertem Druck wurde in 2*n*-Salzsäure aufgenommen, mehrmals mit Äther extrahiert und die wäßrige Lösung auf Base aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Methyläthylketon umkristallisiert: 3,2 g (74,4% d. Th.) IX c vom Schmp. 148—150°.

$C_{19}H_{29}N_3O_3$ (347,45). Ber. C 65,68, H 8,41, N 12,08.
Gef. C 65,94, H 8,13, N 12,06.

Das IX c-Dimaleinat wurde durch Fällen in Äthanol hergestellt und aus Wasser umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 203—205° u. Zers.

$C_{19}H_{29}N_3O_3 \cdot 2 C_4H_4O_4$ (579,59). Ber. C 55,95, H 6,44, N 7,25.
Gef. C 55,90, H 6,59, N 7,46.

β-(4-Methylpiperazin-1)-propionsäure-homoveratrylamid (X)

9,2 g Homoveratrylamin und 9,6 g β-(4-Methylpiperazin-1)-propionsäuremethylester wurden unter Durchleiten von N₂ 10 Stdn. auf 155° erhitzt. Nach Aufnehmen in 100 ml heißem Äthanol wurde in eine Lösung von 14 g Maleinsäure in 400 ml Äthanol gegossen und nach dem Erkalten filtriert: 24,75 g (85,5% d. Th.) X-Dimaleinat. Aus Äthanol Kristalle vom Schmp. 159—161°.

$C_{18}H_{29}N_3O_3 \cdot 2 C_4H_4O_4$ (567,58). Ber. C 55,02, H 6,57, N 7,40.
Gef. C 54,47, H 6,33, N 7,66.

Die freie Base X wurde durch Aufnehmen des Dimaleinates in 2*n*-Natronlauge und Extraktion mit Chloroform isoliert und aus Aceton/*n*-Hexan umkristallisiert, Schmp. 81—83°.

$C_{18}H_{29}N_3O_3$ (355,44). Ber. C 64,65, H 8,71, N 12,53.
Gef. C 64,91, H 8,75, N 12,42.

Versuch zur Cyclisation von X

1,3 g X wurden in 9 ml absol. Chloroform gelöst, 3 ml POCl₃ unter Umschütteln zugesetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen bei vermindertem Druck wurde in 0,5*n*-Salzsäure aufgenommen, mit Äther geschüttelt und nach Alkalisigmachen mit 20proz. Kalilauge mit Chloroform extrahiert. Ein Dünnschichtchromatogramm der getrockneten Chloroformlösung auf Kieselgel G zeigte bei Verwendung von feuchtem Äther/Diäthylamin (9:1) als Laufmittel die Anwesenheit von mindestens 3 Substanzen. Es gelang jedoch nicht, eine davon durch Salzbildung (Maleinat, Hydrochlorid, Perchlorat, Pikrat) in reiner Form zu isolieren. Ein Teil des Chloroformextraktes wurde eingedampft. Der Rückstand ließ sich im Hochvakuum nicht destillieren sondern es bildete sich ein rötliches bei 70—90° schmelzendes Harz.

β-(4-Methylpiperazin-1)-propionsäure-[β-methoxy-β-(3,4-dimethoxyphenyl)]-äthylamid (XII)

3,4 g β-Methoxy-β-(3,4-dimethoxyphenyl)äthylamin und 2,96 g β-(4-Methylpiperazin-1)-propionsäuremethylester wurden unter Durchleiten von N₂ 8 Stdn. auf 155° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in heißem Äthanol aufgenommen und Maleinsäure im Überschuß zugesetzt, abkühlen gelassen und filtriert: 7,2 g (76% d. Th.) XII in Form farbloser Kristalle. Für die Analyse wurde aus Äthanol unkristallisiert, Schmp. 162—165°.

C₁₉H₃₁N₃O₄ · 2 C₄H₄O₄ (597,61). Ber. C 54,27, H 6,58, N 7,03.
Gef. C 53,86, H 6,88, N 7,28.

Durch Aufnehmen des Dimaleinates in 2*n*-Natronlauge, Extraktion mit Chloroform und Eindampfen der getrockneten Chloroformlösung unter vermindertem Druck wurde XII als farbloses Öl erhalten.

C₁₉H₃₁N₃O₄ (365,46). Ber. C 62,44, H 8,55, N 11,50.
Gef. C 61,76, H 8,98, N 11,39.

Versuch zur Cyclisation von XII

2,0 g XII und 5 ml POCl₃ wurden in 20 ml Toluol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung auf Base wurde 0,1 g eines dunklen, nicht kristallisierenden Öles erhalten, aus dem keine einheitliche Substanz isoliert werden konnte.

3-[4-Methylpiperazinyl-(1)methyl]-isochinolin (XIV)

Eine Lösung von 1,1 g rohem 3-Brommethyl-isochinolin und 5 ml Methylpiperazin in 15 ml absol. Chloroform wurde 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 3 g K₂CO₃ wurde das Gemisch der Wasserdampfdestillation unterworfen. Der nicht flüchtige Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die Lösung getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert: 0,6 g (50,3% d. Th.) XIV, farblose Kristalle vom Schmp. 82°.

C₁₅H₁₉N₃ (241,33). Ber. C 74,65, H 7,94, N 17,41.
Gef. C 74,95, H 7,70, N 17,36.

Das Dimaleinat wurde durch Zusatz von überschüssiger Maleinsäure zur äthanol. Lösung von XIV erhalten; farblose Kristalle. Schmp. 192° (Zers.).

C₁₅H₁₉N₃ · 2 C₄H₄O₄ (473,47). Ber. C 58,34, H 5,75, N 8,88.
Gef. C 58,15, H 5,83, N 8,91.

1-[4-Methylpiperazinyl-(1)carbonyl]-6,7-dimethoxyisochinolin (XV)

Zu einer Mischung von 2,0 g 6,7-Dimethoxyisochinolin-1-carbonsäure, 2,0 g N-Methylpiperazin, 12 ml Toluol und 12 ml Dioxan wurden langsam 2 ml PCl_3 getropft, wobei die Temperatur unter 15° gehalten wurde. Dann wurde 2 Tage bei Raumtemp. geschüttelt, 3 weitere Tage stehengelassen und schließlich 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in üblicher Weise auf Base aufgearbeitet: 1,0 g (37% d. Th.) XV, Schmp. $140-142^\circ$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (315,37). Ber. C 64,74, H 6,71, N 13,33.
Gef. C 64,65, H 6,81, N 12,88.

3-[4-Methylpiperazinyl-(1)carbonyl]-isochinolin (XVI)

0,7 g Isochinolin-3-carbonsäure, 0,66 g N-Methylpiperazin und 0,4 ml PCl_3 wurden in 9 ml Toluol 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt und auf Base aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde im Kugelrohr destilliert: Bei 0,001 Torr und 140° Luftbadtemp. destillierten 0,22 g XVI (20% d. Th.) als hellgelbes Öl über.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (255,31). Ber. C 70,56, H 6,71, N 16,46.
Gef. C 70,17, H 6,63, N 16,25.

2-[4-Methylpiperazinyl-(1)carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XVII)

7,8 g frisch destilliertes Tetrahydroisochinolin, 9,5 g 4-Methylpiperazinyl-(1)-carbonylchlorid und 12 g wasserfreies Na_2CO_3 wurden in 300 ml Äther 10 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Es wurde filtriert, eingedampft und aus n-Hexan umkristallisiert: 12,6 g (82,8% d. Th.) XVII vom Schmp. $88-90^\circ$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (259,34). Ber. C 69,46, H 8,16, N 16,20.
Gef. C 69,27, H 8,02, N 15,98.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.