

Die Synthese von 1-Benzylisochinolininen mit Guajacyl-Gruppierung.

V. Mitteilung¹: Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate.

Von

K. Kratzl und G. Billek.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 23. Sept. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

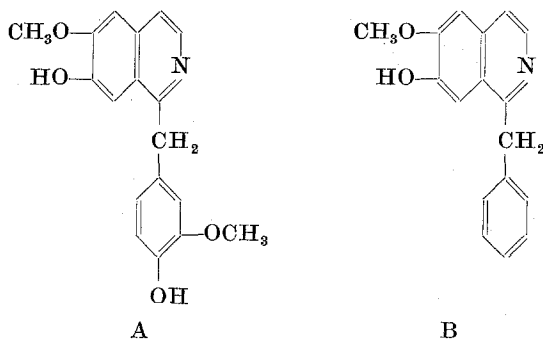
In früheren Arbeiten² konnte gezeigt werden, daß Vanillinsäure-diäthylamid ein ausgezeichnetes Analeptikum darstellt, das in seiner Wirkung Nikotinsäurediäthylamid (Nikethamide) und Hexamethylen-tetrazol (Metrazole) übertrifft. Die analogen Diäthylamide der Veratrum-säure und Protokatechusäure zeigen jedoch nur in wesentlich geringerer Dosis analeptische Eigenschaften, die auch an sich qualitativ verschieden sind³. Diese beträchtliche Wirkungssteigerung durch die 3-Methoxy-4-oxy-gruppierung im Benzolkern, die wir im folgenden als Guajacyl-gruppierung bezeichnen wollen, erschien uns so bemerkenswert, daß wir den Einfluß dieser Gruppierung bei anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen untersuchten. Dies führte zur Synthese des 1-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolins (A) und des 1-Benzyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolins (B), also zu Substanzen, die dem Spasmo-lytikum Papaverin strukturell ähnlich sind.

Die Synthese des 1-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolins (A) geht vom 3-Methoxy-4-oxy- β -phenyläthylamin (I) aus. Über eine verbesserte Darstellung diesesamins, das auch zur Synthese der Racemform des Alkaloids d-Coclaurin notwendig war, haben wir bereits berichtet¹. Durch Umsetzung mit Benzylhomovanillinsäure-

¹ K. Kratzl und G. Billek, Mh. Chem. **83**, 1045 (1952).

² K. Kratzl und E. Kvasnicka, Mh. Chem. **83**, 18 (1952). — K. H. Ginzel, Wr. klin. Wschr. **33**, 14 (1952).

³ K. Kratzl, K. H. Ginzel, E. Kvasnicka und M. Nellböck-Hochstetter, Résumés des Communications, II. Congrès International de Biochimie, Paris 1952, S. 437.



chlorid (II) gab dieses Amin das Amid (III), das anschließend an der phenolischen Hydroxylgruppe zum Amid (IV) benzyliert wurde. Dieses Amid (IV) wurde auch direkt durch Umsetzung von 3-Methoxy-4-benzyl-oxy- β -phenyläthylamin (V) mit Benzylhomovanillinsäurechlorid erhalten. Dieser Weg erscheint nun günstiger, da es mittlerweile gelang⁴, das Amin (V) in besserer Ausbeute herzustellen. Die Synthese des bisher nicht bekannten Benzylhomovanillinsäurechlorids (II) gelang erst nach Anwendung der sehr schonenden Methode von *Bruckner*⁵.

Der Ringschluß zum Dihydroisochinolin (VI) wurde in Chloroform mittels Phosphorpentachlorid bei Zimmertemperatur durchgeführt. Durch Spaltung der Benzyläthergruppen mit 20%iger Salzsäure wurde das Dihydroisochinolin (VII) mit freien Hydroxylgruppen als Chlorhydrat erhalten. Die freien Basen von (VI) und (VII) waren autoxydabel, was von 1-Benzyl-3,4-dihydro-isochinolin zu erwarten war. Aus diesem Grunde führten alle an diesen Stufen ansetzenden Dehydrierungsversuche nicht zum Ziel. Um eine stabile Base zu erhalten, wurde daher (VII) als Chlorhydrat in wäßr. Lösung mit Platinoxid nach *Adams*⁶ zum Tetrahydroisochinolin (VIII) hydriert. Die Dehydrierung der freien Base von (VIII) zum 1-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (IX = A) wurde mittels Palladiummohr nach *Willstätter*⁷ ohne Lösungsmittel bei 170° durchgeführt.

Versuche, an Stelle des Benzyläthers den Benzoylrest als schützende Gruppe zu verwenden, waren nur zum Teil erfolgreich. (I) wurde mit Benzoylhomovanillinsäurechlorid⁸ zum Amid (X) umgesetzt und dieses nach *Schotten-Baumann* zum Amid (XII) benzyliert. Das gleiche

⁴ J. Finkelstein, J. Amer. chem. Soc. **73**, 550 (1951).

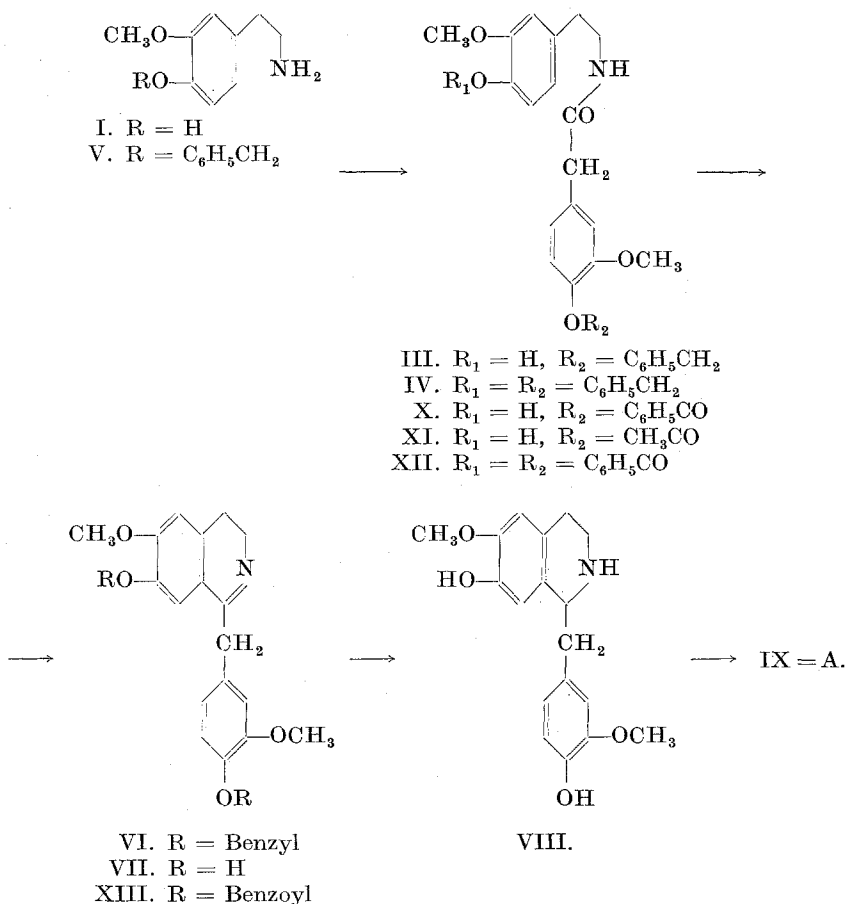
⁵ V. Bruckner und F. Kramli, J. prakt. Chem. **145**, 295 (1936).

⁶ Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 452 (1932).

⁷ R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 123 (1921).

⁸ A. Y. Berlin, S. M. Sherlin und T. A. Serebrennikova, Zhur. Obshchei khim. **19**, 759 (1949); Chem. Abstr. **44**, 1059 g (1950).

Amid (XII) wurde durch Benzoylieren der aus Acetylhomovanillinsäurechlorid⁹ und (I) erhaltenen Verbindung (XI) dargestellt, da bei der Benzoylierung die Acetylgruppe abgespalten und durch den Benzoylrest ersetzt wird. Der Ringschluß von (XII) erforderte jedoch hier die Anwendung höherer Temperatur und lieferte in guter Ausbeute das Dihydroisochinolin (XIII). Es gelang jedoch weder die Verseifung der Benzylestergruppen noch die Dehydrierung der freien Base von (XIII).



Zur Sicherstellung der Konstitution wurde das Tetrahydroisochinolin (VIII) mit Diazomethan methyliert. Das Pikrat des Methylierungsproduktes war mit dem Pikrat des Tetrahydropapaverins identisch. Bei der Methylierung des Dihydroisochinolins (VII) erhielten

⁹ H. E. Fisher und H. Hibbert, J. Amer. chem. Soc. 69, 1209 (1947).

wir jedoch nicht das erwartete Dihydropapaverin, sondern Dihydropapaveraldin, da bei der Aufarbeitung Oxydation eintrat.

Die Synthese des 1-Benzyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolins (B) verläuft analog der von (A), wobei als Säurekomponente hier Phenylelessigsäurechlorid Verwendung fand. Die Herstellung des N-Phenylacetyl-3-methoxy-4-benzyl-oxy- β -phenyläthylamins gelang auch hier entweder zweistufig von (I) ausgehend oder direkt unter Verwendung der Base (V). Die weiteren Stufen: Ringschluß, Benzylätherspaltung, Hydrierung und Dehydrierung wurden analog (VI), (VII), (VIII) und (IX) durchgeführt. (Im angegebenen Formelschema sind die Substituenten in Stellung 3' und 4' des Benzylrestes durch H ersetzt zu denken.) Somit war auch in diesem Falle der Umweg über die Tetrahydrobase notwendig.

Die Verwendung des Benzylesters an Stelle des Benzyläthers war bei dieser Reihe erfolgreicher. So gab N-Phenylacetyl-3-methoxy-4-oxy- β -phenyläthylamin mit Benzoylchlorid das benzylierte Amid. Der Ringschluß gelang mit Phosphoroxychlorid in siedendem Toluol und führte zum entsprechenden Dihydroisochinolin. Aus diesem war durch alkalische Verseifung das Dihydroisochinolin mit freien Hydroxylgruppen herstellbar, das mit dem aus der Benzylätherverbindung erhaltenen identisch war. Die Ausbeute war in diesem Falle weitaus schlechter. Es gelang jedoch die benzylierte Dihydrobase, das 1-Benzyl-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzoyloxy-isochinolin zu dehydrieren und nach Verseifen des Benzylesters in (B) überzuführen, eine Reaktionsfolge, die bei den analogen Benzylätherverbindungen nicht durchführbar war und den Weg über die Tetrahydrobase notwendig machte. Trotzdem liefert dieser längere Weg bessere Ausbeuten, da es hierbei vermieden wird, die instabilen Dihydroisochinolinbasen in Freiheit zu setzen. Im experimentellen Teil haben wir unter B 2 von der ungünstiger verlaufenden Benzylesterreihe nur jene Stufen beschrieben, die zu neuen Substanzen führten.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung¹⁰ dieser Substanzen wird an anderer Stelle berichtet werden.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes von Herrn Dr. H. Wagner ausgeführt.

Der Österr. Stickstoffwerke AG. danken wir für die wirksame Unterstützung, die sie dieser Arbeit angedeihen ließ.

¹⁰ Diese Untersuchungen wurden am Pharmakologischen Institut der Universität Wien, Leitung Prof. Dr. F. Brücke, von Herrn Dr. K. H. Ginzel durchgeführt, wofür wir zu besonderem Dank verpflichtet sind.

Experimenteller Teil¹¹.

A. Die Synthese des 1-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolinins (Papaverolin-3',6-dimethyläther).

1. Über Benzylätherverbindungen.

Benzylhomovanillinsäurechlorid (II). 4,9 g Benzylhomovanillinsäure¹², in 22 ccm absol. Benzol mit 8,5 g Thionylchlorid 1½ Stdn. auf 60° erwärmt, ergibt 5,2 g (Öl).

N-(3'-Methoxy-4'-benzyloxy-phenylacetyl)-3-methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin (III). 6,0 g 3-Methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin¹ (I), in 85 ccm absol. Benzol suspendiert, mit 5,2 g Benzylhomovanillinsäurechlorid (II) versetzt und bei 20° reagieren gelassen. Nach 3 Tagen kristalliner Rückstand abgesaugt, mit Wasser digeriert und abgesaugt, ergibt 7,0 g (= 92%) Amid, aus Äthanol Schmp. 93°; aus dem Filtrat ist mit Ammoniak 85% nicht umgesetztes Amin rückgewinnbar.

N-(3'-Methoxy-4'-benzyloxy-phenylacetyl)-3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (IV).

a) *Aus vorstehender Verbindung (III).* 4,21 g des Amids (III), 1,27 g Benzylchlorid und 0,23 g Na werden in 40 ccm absol. Äthanol 3 Stdn. gekocht und ergeben 4,4 g (= 86%) reines Amid (IV), aus Äthanol Schmp. 128°.

b) *Aus 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin.* Aus 0,52 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (V) und 0,59 g Benzylhomovanillinsäurechlorid (II) werden in Benzollösung nach *Schotten-Baumann* 0,8 g Amid (IV) erhalten. Aus Äthanol Schmp. 128°.

$C_{32}H_{33}O_5N$. Ber. C 75,12, H 6,50, CH_3O 12,13.

Gef. C 75,02, 75,29, H 6,54, 6,66, CH_3O 12,35.

1-(3'-Methoxy-4'-benzyloxy-benzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (VI). 3,8 g Amid (IV) in 19 ccm absol. Chloroform werden bei -15° mit 4,1 g Phosphorpentachlorid versetzt und langsam auf Zimmertemp. erwärmen gelassen. Nach 2 Tagen erhält man mit absol. Äther gefällt 5,1 g Rohprodukt; dieses in 16 ccm absol. Methanol eingetragen, ergibt 3,19 g (= 81%) vom Schmp. 190 bis 193°. Aus Chloroform-Essigester Schmp. 194 bis 196° (Zers.).

$C_{32}H_{32}O_4NCl$. Ber. C 72,50, H 6,09, Cl 6,69.

Gef. C 72,38, 72,36, H 6,08, 6,09, Cl 6,53.

Base. Durch Versetzen einer Lösung des Chlorhydrats in Methanol mit K_2CO_3 -Lösung, Schmp. 75 bis 100°, sehr zersetzlich.

1-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (VII). 3,19 g Chlorhydrat von (VI) werden mit 60 ccm 20%iger Salzsäure im N_2 -Strom zum Sieden erhitzt und das Benzylchlorid abdestilliert. 1,6 g (VII) (= 73%) vom Schmp. 240 bis 242°. Aus Wasser Schmp. 242 bis 243°.

Pikrat. Aus der wäßr. Lösung des Chlorhydrats mit Natriumpikratlösung. Aus Äthanol Schmp. 190°.

1-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-7-oxyisochinolin (VIII). 1,6 g Chlorhydrat von (VII) werden in 100 ccm Wasser mit 120 mg PtO_2 nach *Adams*⁶ bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert.

¹¹ Nähere Angaben siehe Dissertation *G. Billek*, Universität Wien, 1952.

¹² *R. L. Douglas und J. M. Gulland*, J. chem. Soc. London 1931, 2897.

Einengen der Lösung unter vermindertem Druck und Versetzen mit einigen Tropfen Salzsäure gibt 1,55 g (VIII) (= 93%). Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 250 bis 252° mit 1 Mol Kristallwasser.

$C_{18}H_{24}O_5NCl$. Ber. C 58,45, H 6,54. Gef. C 58,23, 58,16, H 6,55, 6,55.

Base. Aus der wäßr. Lösung des Chlorhydrats mit K_2CO_3 -Lösung. Schmp. 183°, Umwandlung bei 161 bis 163°.

$C_{18}H_{21}O_4N$. Ber. C 68,55, H 6,71. Gef. C 68,61, 68,67, H 6,69, 6,72.

1-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (IX). 350 mg der freien Base (VIII) werden mit 175 mg Pd-Mohr nach Willstätter⁷ feinst zerrieben, in einer Eprovette auf 12 Torr evakuiert und in einem Bad erhitzt, dessen Temperatur innerhalb 10 Min. auf 170° gebracht und 30 Min. auf 170 bis 175° gehalten wird. Auskochen des Reaktionsproduktes mit Äthanol gibt 120 mg (= 35%) vom Schmp. 215 bis 217°. Sublimation bei 0,03 Torr und 200°. Farblose Prismen vom Schmp. 216 bis 217° (Zers.).

$C_{18}H_{17}O_4N$. Ber. C 69,44, H 5,51, N 4,50.

Gef. C 69,55, 69,59, H 5,42, 5,44, N 4,51.

Chlorhydrat. Dieses wird aus der freien Base mit verd. Salzsäure mit 1 Mol Kristallwasser erhalten. Farblose Nadeln vom Schmp. 204 bis 206°.

$C_{18}H_{20}O_5NCl$. Ber. Cl 9,69. Gef. Cl 9,58, 9,80.

2. Über Benzylesterverbindungen.

N-(3'-Methoxy-4'-benzoyloxy-phenylacetyl)-3-methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin (X). 2,58 g 3-Methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin (I) werden in einer Lösung von 2,3 g Benzoylhomovanillinsäurechlorid⁸ in 30 ccm absol. Äther suspendiert und bei 20° stehen gelassen. Nach 3 Tagen wird der kristalline Rückstand abgesaugt, mit Wasser zerrieben, erneut abgesaugt und gibt 2,62 g (= 78%) des rohen Amids vom Schmp. 112 bis 115°. Rückgewinnung der nicht umgesetzten Base erfolgt wie bei (III).

N-(3'-Methoxy-4'-acetoxy-phenylacetyl)-3-methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin (XI). 3,35 g 3-Methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin (I) werden in einer Lösung von 2,42 g Acetylhomovanillinsäurechlorid⁹ in 30 ccm absol. Äther suspendiert und 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Das Amid (XI) wird durch Extraktion des kristallinen Reaktionsproduktes mit Dioxan als hellbraunes Öl erhalten. Ausbeute 3,1 g (= 81%).

N-(3'-Methoxy-4'-benzoyloxy-phenylacetyl)-3-methoxy-4-benzoyloxy-β-phenyläthylamin (XII).

a) *Aus der benzoylierten Verbindung (X)*. 2,62 g Amid (X) und 2,6 g Benzoylchlorid geben nach Schotten-Baumann aus Äthanol 2,4 g (= 74%) vom Schmp. 141 bis 142°. Mischschmp. bewies die Identität mit der nachfolgend aus (XI) hergestellten Verbindung.

b) *Aus der acetylierten Verbindung (XI)*. Aus 3,1 g Amid (XI) und 2,6 g Benzoylchlorid nach Schotten-Baumann. Das Amid (XII) fällt als klebrige Masse aus, die jedoch beim Anreiben mit Äthanol kristallisiert. Aus Äthanol 3,0 g (= 69%) vom Schmp. 141 bis 142°.

$C_{32}H_{29}O_7N$. Ber. C 71,23, H 5,42, CH_3O 11,50

Gef. C 71,22, 70,77, H 5,63, 5,27, CH_3O 11,81; 11,87.

1-(3'-Methoxy-4'-benzyloxy-benzyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (XIII). 300 mg Amid (XII) in 8 ccm absol. Chloroform werden mit 0,3 ccm POCl₃ 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, danach wird das Rohprodukt mit 30 ccm Petroläther gefällt und durch Digerieren mit verd. Salzsäure das kristalline Chlorhydrat erhalten. Ausbeute 280 mg (= 90%). Aus verd. HCl farblose Nadeln vom Schmp. 202 bis 204° mit 1 Mol Kristallwasser.

C₃₂H₃₀O₇NCl. Ber. C 66,72, H 5,25, CH₃O 10,78.

Gef. C 66,75, 66,50, H 5,23, 5,27, CH₃O 10,92.

Dihydropapaveraldin. 140 mg des Chlorhydrats von (VII) werden in Methanol mit einer 10,5 mg Na enthaltenden Natriummethylatlösung versetzt, danach 4mal in Abständen von je 1 Std. jeweils 5 ccm einer 10%igen Diazomethan-Äther-Lösung hinzugefügt und über Nacht stehen gelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen, mit Na₂CO₃-Lösung die Base gefällt und in warmen Benzol aufgenommen. Aus Äthanol Schmp. 190 bis 191°. Mischschmp. bewies die Identität mit einem nach Buck¹³ synthetisiertem Dihydropapaveraldin.

Tetrahydropapaverin. 57 mg der Base (VIII) werden in Methanol wie vorstehend mit Diazomethan methyliert, zur Trockene gedampft und in der berechneten Menge verd. Salzsäure gelöst.

Pikrat. Aus dieser Lösung wird durch Fällen mit einer Natriumpikratlösung das Tetrahydropapaverin-pikrat erhalten. Aus Äthanol Schmp. 160°. Nach Pyman¹⁴ Schmp. 160 bis 161°.

B. Die Synthese des 1-Benzyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolins.

1. Über Benzylätherverbindungen.

N-Phenylacetyl-3-methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin (XIV). 3,34 g 3-Methoxy-4-oxy-β-phenyläthylamin (I) in 30 ccm absol. Äther suspendiert, mit 1,55 g Phenylelessigsäurechlorid versetzt und 3 Tage stehen gelassen. Danach wird das Reaktionsprodukt durch eine Soxhlethülse filtriert, mit absol. Äther erschöpfend extrahiert und ergibt 2,7 g (= 95%) Amid als hellgelbes Öl.

N-Phenylacetyl-3-methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (XV).

a) Aus vorstehender Verbindung (XIV). In 20 ccm absol. Äthanol werden 0,22 g Na, 2,7 g Amid (XIV) und 1,2 g Benzylchlorid gelöst und 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus Äthanol 2,23 g (= 63%) farbloser Nadeln vom Schmp. 106 bis 107°.

b) Aus 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin. 1,0 g 3-Methoxy-4-benzyloxy-β-phenyläthylamin (V) und 1,2 g Phenylelessigsäurechlorid in 10 ccm Benzol geben nach Schotten-Baumann 1,4 g Amid (= 96%). Aus Äthanol Schmp. 107 bis 108°.

C₂₄H₂₅O₃N. Ber. C 76,77, H 6,71. Gef. C 76,55, 76,40, H 6,70, 6,61.

1-Benzyl-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin (XVI). Aus 2,6 g Amid (XV), 13 ccm Chloroform und 3,58 g PCl₅ werden wie bei (VI) 2,49 g (= 91%) Chlorhydrat erhalten. Aus Chloroform-Essigester feine Nadeln vom Schmp. 210 bis 211° (Zers.).

¹³ J. S. Buck, R. D. Haworth und W. H. Perkin, J. chem. Soc. London **125**, 2176 (1924).

¹⁴ F. L. Pyman, J. chem. Soc. London **95**, 1610 (1909).

Pikrat. Durch Fällen der alkohol. Lösung des Chlorhydrats mit Pikrinsäure. Aus äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 219 bis 220°.

$C_{30}H_{26}O_9N_4$. Ber. C 61,43, H 4,47. Gef. C 61,20, 61,30, H 4,40, 4,38.

1-Benzyl-3,4-dihydro-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (XVII). Aus 5,0 g Chlorhydrat von (XVI) und 60 ccm 20%iger Salzsäure werden wie bei (VII) 3,9 g (= 95%) Chlorhydrat mit 1 Mol Kristallwasser erhalten. Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 204 bis 205°, Umwandlung bei 122°.

$C_{17}H_{20}O_3NCl$. Ber. C 63,45, H 6,26. Gef. C 63,46, 63,50, H 6,24, 6,17.

Pikrat. Aus äthanol gelbe Blättchen vom Schmp. 222 bis 223° (Zers.).

$C_{23}H_{20}O_9N_4$. Ber. C 55,91, H 4,07. Gef. C 55,87, 55,64, H 4,14, 4,06.

1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (XVIII). Aus 3,9 g Chlorhydrat von (XVII) in 100 ccm Wasser werden mit 180 mg PtO_2 nach Adams wie bei (VIII) 3,4 g (= 87%) Chlorhydrat in farblosen Prismen erhalten. Aus verd. Salzsäure Schmp. 209 bis 210° (Zers.) mit 1 Mol Kristallwasser.

$C_{17}H_{22}O_3NCl$. Ber. C 63,05, H 6,85. Gef. C 63,72, H 6,72.

Base. Durch Fällen der wäßr. Lösung des Chlorhydrats mit K_2CO_3 . Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 160 bis 161°.

$C_{17}H_{19}O_2N$. Ber. CH_3O 11,52, N 5,20. Gef. CH_3O 11,53, N 5,06.

1-Benzyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolin (XIX = B). Aus 440 mg Base (XVIII) und 220 mg Pd-Mohr nach Willstätter werden wie bei (IX) 280 mg (= 65%) vom Schmp. 210 bis 212° erhalten, wobei hier nur auf 60 Torr evakuiert wurde, um Substanzverluste durch Sublimation zu vermeiden. Aus äthanol farblose Prismen vom Schmp. 214 bis 216° (Zers.).

$C_{17}H_{15}O_2N$. Ber. C 76,96, H 5,70, CH_3O 11,70.

Gef. C 76,89, 77,06, H 5,72, 5,66, CH_3O 11,54.

Chlorhydrat. Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 212 bis 213°.

Pikrat. Aus äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 202 bis 204° mit 1 Mol Kristallwasser.

$C_{23}H_{20}O_{10}N_4$. Ber. C 53,91, H 3,93. Gef. C 53,86, 54,03, H 3,85, 3,75.

2. über Benzoylesterverbindungen.

N-Phenylacetyl-3-methoxy-4-benzoyloxy--phenyläthylamin (XX). 3,83 g Amid (XIV) und 3,8 g Benzoylchlorid nach Schotten-Baumann. Aus äthanol 3,7 g (= 71%) vom Schmp. 108°.

$C_{24}H_{23}O_4N$. Ber. C 74,01, H 5,95. Gef. C 73,97, 73,75, H 6,06, 5,90.

1-Benzyl-3,4-dihydro-6-methoxy-7-benzoyloxy-isochinolin (XXI). 1,5 g Amid (XX) in 25 ccm reinstem Toluol werden mit 1,46 g $POCl_3$ 1 Std. zum Sieden erhitzt, danach mit 75 ccm Petroläther gefällt und mit verd. Salzsäure digeriert. Ausbeute 1,5 g (= 95%). Aus Chloroform-Essigester farblose Prismen vom Schmp. 210 bis 212° (Zers.).

$C_{24}H_{22}O_3NCl$. Ber. Cl 8,69. Gef. Cl 8,74, 8,78.

Base. Farblose Nadeln vom Schmp. 93 bis 100°, die sich an der Luft zersetzen.

Pikrat. Aus Äthanol gelbe Blättchen vom Schmp. 212 bis 215°.

$C_{30}H_{24}O_{10}N_3$. Ber. C 60,00, H 4,02. Gef. C 60,05, 60,10, H 4,01, 3,97.

Zusammenfassung.

Die Synthese des 1-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-6-methoxy-7-oxy-isochinolins und des 1-Benzyl-6-methoxy-7-oxy-isochinolins wird beschrieben. Die Substanzen wurden nach *Bischler-Napieralski* dargestellt, wobei sich der Schutz der freien phenolischen Hydroxylgruppen durch Benzylierung als zweckmäßig erwies. Die zweite Substanz konnte auch über die Benzylesterverbindungen erhalten werden. Wegen der Empfindlichkeit der Dihydroisochinolinbasen wurde in beiden Fällen der Pyridinkern zuerst aushydriert und dann dehydriert. Die Konstitution der ersten Verbindung wurde durch Vergleich des Methylierungsproduktes des Dihydroisochinolins mit Dihydropapaveraldin sowie durch die Identität der methylierten Tetrahydrobase mit dem Tetrahydropapaverin sichergestellt.