

# RUDOLF GREWE und GERNOT WINTER

## 1-Veratryl-isochinolin-Derivate

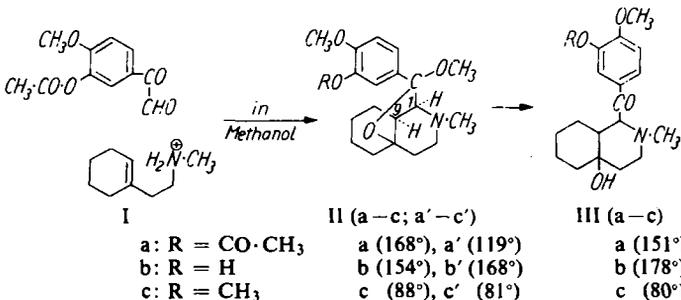
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 5. Januar 1959)

Substituierte Ammoniumsalze vom Typ I liefern mit Abkömmlingen des Phenylglyoxals in Methanol in glatter Reaktion Lactolid-Basen vom Typ II. Aus diesen lassen sich verschiedene Octa- bzw. Decahydroisochinolin-Derivate darstellen, die in 1-Stellung einen substituierten Benzylrest tragen.

In der Isochinolinchemie spielen die 1-substituierten Verbindungen und deren Derivate wegen ihrer Verwandtschaft zu den Isochinolin-Alkaloiden eine gewisse Rolle. In unserem Laboratorium sind Abkömmlinge dieser Stoffklasse näher untersucht worden, die im Isochinolinkern ganz oder teilweise hydriert sind<sup>1)</sup>; sie lassen sich aus *N*-Methyl- $\beta$ -[ $\Delta^1$ -cyclohexenyl]-äthylamin (entspr. I) und Phenylacetaldehyd leicht darstellen<sup>2)</sup>. Dieser synthetische Weg ist aber schon sehr viel schwieriger, wenn man ihn auf substituierte Phenylacetaldehyde vom Typ des Homoisovanillins ausdehnt, weil solche Aldehyde nur umständlich darstellbar und äußerst empfindlich sind<sup>3)</sup>. Bei den Ringschluß-Reaktionen lassen sich beträchtliche Verharzungen der Aldehyde nicht vermeiden; die Ausbeuten an den gesuchten Isochinolin-Basen sind dementsprechend niedrig.

Inzwischen haben wir gefunden, daß I leicht mit Phenylglyoxal reagiert, wobei Verbindungen vom Typ II entstehen<sup>4)</sup>. Der neue Weg läßt sich ohne weiteres auf substituierte Phenylglyoxal-Derivate übertragen. Dabei werden durchweg gute Ausbeuten erreicht. Der besondere Vorteil dieses Verfahrens aber ist die Beständigkeit und die leichte Zugänglichkeit der Ausgangsaldehyde, die man nach einem von F. FODOR und Mitarbb.<sup>5)</sup> angegebenen Prinzip aus geeigneten Phenoläthern durch Acetylierung



a', b', c' sind Stereoisomere, Schmp. in Klammern

<sup>1)</sup> R. GREWE, A. MONDON und E. NOLTE, *Liebigs Ann. Chem.* **564**, 161 [1949].

<sup>2)</sup> R. GREWE, R. HAMANN, G. JACOBSEN, E. NOLTE und K. RIECKE, *Liebigs Ann. Chem.* **581**, 85 [1953].

<sup>3)</sup> CL. SCHÖPF und Mitarbb., *Liebigs Ann. Chem.* **544**, 30 [1940].

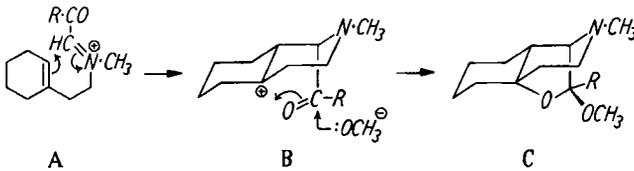
<sup>4)</sup> R. GREWE, H. KÖPNICK und P. RODER, *Liebigs Ann. Chem.* **605**, 15 [1957].

<sup>5)</sup> G. FODOR und O. KOVÁCS, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1046 [1949]; *Chem. Ber.* **84**, 795 [1951].

nach FRIEDEL-CRAFTS und anschließende Oxydation mit  $\text{SeO}_2$  erhält. Im Versuchsteil ist die Darstellung des 3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxals genauer beschrieben. Dieser Aldehyd bildet ein aus Wasser umkristallisierbares, beständiges Hydrat. Auch das kristalline Halbacetal, welches der Aldehyd mit Isopropylalkohol bildet, führt zu einem sehr reinen Produkt.

Wenn man das 3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal, in Methanol gelöst, mit dem Hydrobromid entspr. I zusammenbringt, so bildet sich ein neues kristallines Hydrobromid, aus dem mit Alkali in der Kälte die freie Lactolidbase IIa gewonnen wird. Diese geht beim Erwärmen mit Alkali unter Abspaltung der Acetylgruppe in IIb über. Man kann schließlich IIb mit Diazomethan behandeln und erhält dann IIc.

Die Lactolid-Struktur der Basen IIa, b, c fordert, daß es eine isomere Reihe IIa', b', c' geben muß, in der die Substituenten am seitenständigen C-Atom (Benzolring und Methoxylgruppe) miteinander vertauscht sind. In der Tat läßt sich IIa durch Erwärmen mit methanol. Mineralsäure umlagern; dabei wird gleichzeitig die Acetylgruppe durch Umesterung entfernt, und man erhält das Produkt der „Iso-Reihe“ IIb'. Dieses gibt bei der Acetylierung IIa', bei der Behandlung mit Diazomethan IIc'. Man kann sich die nachträgliche Methylierung auch sparen, indem man direkt vom 3,4-Dimethoxy-phenylglyoxal ausgeht. Man erhält dann aber IIc', gelangt also unmittelbar in die „Iso-Reihe“.

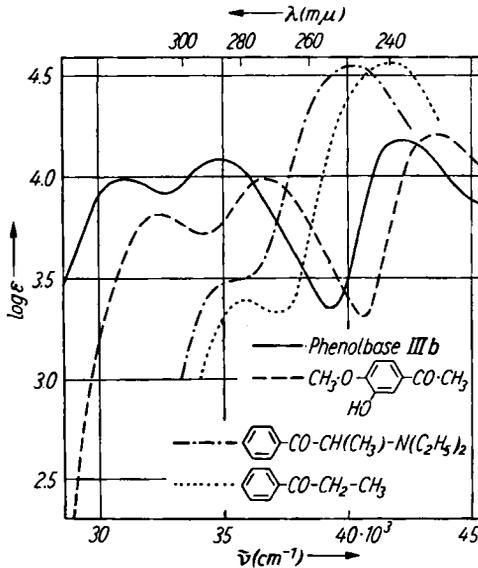


Der Mechanismus der Lactolid-Bildung kann durch die Formelreihe A—B—C erklärt werden. Das substituierte Glyoxal und I stehen im Gleichgewicht mit dem Immoniumsalz A. Dieses liefert das Kation B, welches schließlich durch Annäherung eines Methoxylat-Anions zu C stabilisiert wird. Die Sauerstoffbrücke fordert ein *trans*-ständiges H-Atom an C-1. Auch das H-Atom an C-9 steht *trans* zur Sauerstoffbrücke, wie im folgenden noch bewiesen wird. Deshalb wurde den Raumformeln B und C der *trans*-Decalin-Typ zugrunde gelegt.

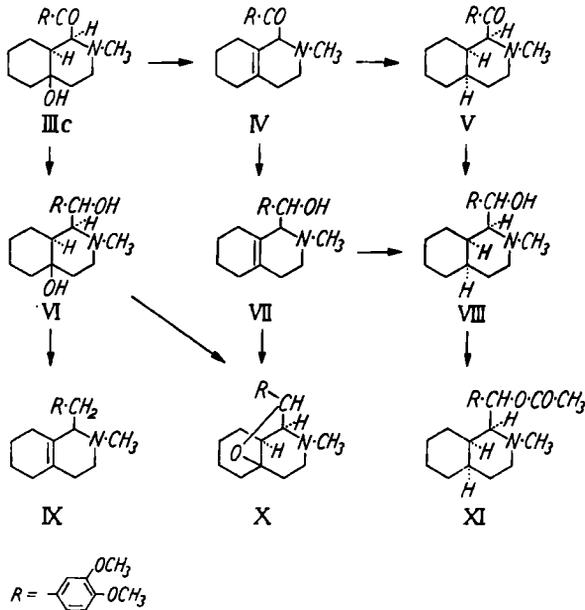
Die vorsichtige Hydrolyse der Verbindungen IIa, a', b oder b' mit wäßriger verd. Salzsäure in der Kälte liefert in allen Fällen die gleiche Phenolbase IIIb. Dabei ist, wenn man von den Acetylverbindungen IIa bzw. a' ausgeht, mit der Spaltung des Lactolidringes eine Verseifung der Acetylgruppen verbunden. Die Ausbeute ist in jedem Falle fast quantitativ. Das UV-Spektrum der Phenolbase IIIb zeigt genau den Typ des 3-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl-Chromophors, der um etwa  $10\ \mu$  nach längeren Wellen versetzt ist (Abbild.). Diese Versetzung wird durch das  $\alpha$ -ständige tertiäre N-Atom bewirkt, wie man an der Absorptionskurve des Propiophenons im Vergleich zur entsprechenden  $\alpha$ -Diäthylaminoverbindung erkennt (Abbild.).

Auch die chemischen Eigenschaften der Phenolbase stützen die angegebene Formel IIIb. Durch Acetylierung erhält man eine Monoacetylverbindung IIIa; die tertiäre Hydroxylgruppe wird nicht angegriffen. Diazomethan liefert die Dimethoxybase IIIc,

die man auch durch vorsichtige Hydrolyse von IIc oder IIc' mit verd. Salzsäure in der Kälte gewinnt.



UV-Spektren der Phenolbase III b (—), von 3-Hydroxy-4-methoxy-acetophenon (---),  $\alpha$ -Diäthylamino-propiofenon (- · - ·) und von Propiofenon (· · · ·) in Methanol



IIIc spaltet beim Erwärmen mit verd. Mineralsäuren sehr leicht die tertiäre Hydroxygruppe ab und liefert in quantitat. Reaktion die ungesättigte Verbindung IV. Es

muß deshalb IIIc ein *trans*-Decahydroisochinolin-Derivat sein. Man kann den Weg zur Herstellung von IV sehr vereinfachen, wenn man das eingangs beschriebene Kondensationsprodukt aus Dimethoxy-phenylglyoxal und I ohne vorherige Reinigung direkt mit verd. Bromwasserstoffsäure erwärmt. Man erhält dann das krist. Hydrobromid von IV in einer Ausb. von 60% d. Th., bezogen auf das Dimethoxy-phenylglyoxal.

Die weiteren Umsetzungen von IV verlaufen weitgehend stereospezifisch. Die Doppelbindung ist entsprechend ihrer ditertiären Lage nicht mit Palladium in neutraler Lösung, wohl aber mit Platin in schwach bromwasserstoffsaurer Lösung hydrierbar. In über 80-proz. Ausb. erhält man eine einheitliche Dihydroverbindung V, deren krist. Hydrobromid wesentlich schwerer löslich ist als das Ausgangsmaterial und sich direkt abscheidet. Aus V erhält man durch Reduktion mit Natriumborhydrid in nahezu quantitat. Ausb. eine einheitliche Carbinolbase VIII vom Schmp. 102°, obwohl man wegen des neu entstehenden Asymmetriezentrums an der sekundären Carbinolgruppe die Existenz zweier diastereomerer Reduktionsprodukte erwarten muß. VIII liefert ein krist. Acetat XI. Die Umsetzung von IIIc mit Natriumborhydrid liefert ebenfalls nur ein Reduktionsprodukt VI. Eine Ausnahme macht lediglich die ungesättigte Ketobase IV, aus der man mit Natriumborhydrid zwei ungesättigte Carbinole VII mit den Schmelzpunkten 81° (Ausb. 60%) und 103° (Ausb. 17%) erhält. Das niedriger schmelzende Hauptprodukt liefert bei der katalytischen Reduktion das bereits oben beschriebene gesättigte Carbinol VIII vom Schmp. 102°. Beim Kochen mit Salzsäure geht das Hauptprodukt VII in die krist. Oxidverbindung X über, die man auch aus VI durch Säurebehandlung in 80-proz. Ausb. erhält.

Die sekundäre Hydroxylgruppe in den Verbindungen VI, VII und VIII müßte, da am gleichen C-Atom ein Benzolkern steht, leicht durch Wasserstoff ersetzt werden können. Die verschiedenen klassischen Reduktionsmethoden, die sonst bei substituierten Benzylalkoholen glatt zum Ziel führen, versagen jedoch bei den vorliegenden Substanzen. Die Reaktion mit Natrium und Alkohol, die aufeinanderfolgende Umsetzung mit HBr/Eisessig und Zinkstaub oder die Wasserabspaltung mit POCl<sub>3</sub> in Pyridin, in der Absicht, nachher katalytisch zu hydrieren, liefert nur undefinierbare Produkte. Man darf annehmen, daß die schwierige Reduzierbarkeit der zum Benzolkern  $\alpha$ -ständigen OH-Gruppe durch das  $\beta$ -ständige N-Atom hervorgerufen wird.

Auch bei den katalytischen Verfahren führt die übliche Reduktion der Acetylverbindung<sup>6)</sup> mit Palladium nicht zum Ziel. Es wird überhaupt kein Wasserstoff aufgenommen. Lediglich die „ROSENMUND-Bedingungen“<sup>7)</sup>, die von KINDLER und Mitarbb.<sup>8)</sup> zu Reduktionen von Aminoalkoholen vom Typ des Ephedrins erfolgreich benutzt worden sind, liefern, auf VI angewendet, ein positives Ergebnis. Man hydriert VI mit Palladium in stark saurer Lösung (Eisessig/Schwefelsäure) bei relativ hoher Temperatur (90°). Dabei wird die seitenständige sekundäre Hydroxylgruppe reduziert. Außerdem wird die tertiäre Hydroxylgruppe abgespalten unter Bildung einer ditertiären Doppelbindung, die mit Palladium unter „ROSENMUND-Bedingungen“ nicht

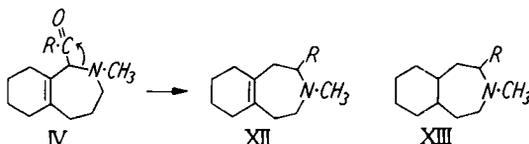
6) H. BRETSCHNEIDER, Mh. Chem. 78, 82 [1942].

7) K. W. ROSENMUND und W. KARG, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1850 [1942].

8) K. KINDLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 315 [1941]; K. KINDLER, B. HEDEMANN und E. SCHÄRFE, Liebigs Ann. Chem. 560, 219 [1948].

hydrierbar ist. Das Reaktionsprodukt IX entsteht jedoch nur in 30-proz. Ausb., weil in konkurrierender Reaktion VI unter „ROSENMUND-Bedingungen“ teilweise auch in die Oxidobase X übergeht.

Das 1-Veratryl-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolin (IX) ist mit einer authent., früher auf anderem Wege dargestellten Verbindung<sup>1)</sup> identisch. Damit ist die Richtigkeit der obigen Formulierungen bestätigt.



Versuche, die Ketogruppe in den Verbindungen III, IV oder V direkt durch die Methylengruppe zu ersetzen, führen in der Regel zu unbrauchbaren Zersetzungsprodukten. Lediglich aus der ungesättigten Ketobase IV wird durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig in sehr guter Ausb. ein einheitlicher Stoff gewonnen, der die gleiche Bruttozusammensetzung  $C_{19}H_{27}NO_2$  hat wie IX, jedoch mit IX nicht identisch ist. Offensichtlich ist aber nach Art der CLEMMENSEN-Reduktion ein Sauerstoffatom durch 2 H-Atome ersetzt worden. Tatsächlich haben wir es hier trotz der abweichenden Versuchsbedingungen mit einem CLEMMENSEN-Mechanismus zu tun, weil das entsprechende Carbinol VII in Eisessig durch Zinkstaub nicht angegriffen wird. Es ist aber bekannt, daß sich cyclische  $\alpha$ -Aminoketone bei der CLEMMENSEN-Reduktion umlagern<sup>9)</sup>. Entsprechend formulieren wir den Reaktionsvorgang von IV nach XII. Die Doppelbindung hat auf die Umlagerung keinen Einfluß, denn man kann XIII sowohl durch Hydrierung von XII wie auch durch Zink/Eisessig-Reduktion der Dihydroverbindung V gewinnen.

Wir danken der RESEARCH CORPORATION, New York, für ihre Unterstützung.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal*: 11 g Selendioxyd werden in 70 ccm Dioxan und 3 ccm Wasser unter Rühren bei etwa 60° gelöst. Dann trägt man 21 g *3-Acetoxy-4-methoxy-acetophenon*<sup>5)</sup> ein und kocht die Lösung 6 Stdn. unter Rückfluß. Das Selen scheidet sich hierbei größtenteils klumpig ab. Man dekantiert die überstehende Lösung und dampft sie i. Vak. ein. Die Destillation liefert 16 g (71 % d. Th.) eines gelben Öles vom Sdp.<sub>0.01</sub> 135–145°, das in der Vorlage erstarrt. Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in etwa 100 ccm heißem Wasser, filtriert durch einen Kohlefilter und kühlt auf 0° ab. Das *Hydrat* scheidet sich krist. ab und kann durch weiteres Umkristallisieren aus Wasser analysenrein erhalten werden. Es schmilzt bei 118–119° unter Wasserabgabe.

$C_{11}H_{12}O_6$  (240.2) Ber. C 55.00 H 5.04 Gef. C 55.03 H 5.13

Man kann das Rohprodukt auch in der 5fachen Menge Isopropylalkohol in der Wärme auflösen, worauf beim Abkühlen das *Isopropyl-halbacetal* vom Schmp. 94° auskristallisiert. Dieser Weg ist weniger verlustreich als die Reinigung über das Hydrat.

$C_{14}H_{18}O_6$  (282.3) Ber. C 59.56 H 6.43 Gef. C 59.69 H 6.46

<sup>9)</sup> N. J. LEONARD und W. V. RUYLE, J. Amer. chem. Soc. 71, 3094 [1949]; N. J. LEONARD und S. H. PINES, ebenda 71, 3089 [1949]; 72, 4931 [1950].

Das freie *3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal* wird aus dem Hydrat bzw. dem Isopropylhalbacetal durch Erwärmen i. Vak. erhalten. Es siedet bei 135°/0.01 Torr und läßt sich aus Benzol/Petroläther umkristallisieren. Gelbe, zu Büscheln angeordnete Nadeln vom Schmp. 74°, die an feuchter Luft rasch „verwittern“, wobei sie in das farblose Hydrat übergehen.

$C_{11}H_{10}O_5$  (222.2) Ber. C 59.46 H 4.54 Gef. C 59.38 H 4.72

*1-[3-Acetoxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin-methylactolid (IIa)*: Man löst 6 g *N-Methyl-β-[Δ<sup>1</sup>-cyclohexenyl]-äthylamin-hydrochlorid* (entspr. I) und 8 g *3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal-hydrat* unter gelindem Erwärmen in 30 ccm Methanol, läßt die Lösung einige Stdn. bei Raumtemperatur stehen und dampft dann das Methanol ab. Die zurückbleibende glasige Masse nimmt man in heißem Essigester auf. Beim Anreiben der Lösung kristallisiert das Hydrochlorid der Lactolidbase IIa aus. Es wird abgesaugt und mit heißem Essigester gewaschen. Das farblose Kristallpulver schmilzt bei etwa 156°. Die Ausb. beträgt 7 g (50% d. Th.). Verwendet man anstelle des Hydrochlorids das Hydrobromid von I und verfährt sonst in analoger Weise, so isoliert man das bei 166° schmelzende Hydrobromid der Lactolidbase in 60–65-proz. Ausb.

Durch Lösen der Salze in Wasser und Zusetzen von Natronlauge erhält man die freie *Lactolidbase IIa*, welche durch Ausäthern isoliert und aus Methanol umkristallisiert wird. Die reine Verbindung schmilzt bei 168°.

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.4) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 67.20 H 7.81 N 3.71

*1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin-methylactolid (IIb)*: Man löst 0.50 g *Lactolidbase IIa* in 20 ccm Methanol, 2 ccm Wasser und 0.5 g NaOH und kocht die Lösung 1 bis 2 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend dampft man die Hauptmenge des Methanols ab, verdünnt mit Wasser und fällt das phenolische Lactolid durch Einleiten von Kohlendioxyd aus. Man isoliert 420 mg (94% d. Th.) Rohbase. Schmp. 154° (aus verd. Methanol).

$C_{19}H_{27}NO_4$  (333.4) Ber. C 68.44 H 8.16 N 4.20 Gef. C 68.18 H 8.02 N 4.22

Durch Reacetylierung dieses phenolischen Lactolids erhält man in quantitat. Ausb. die *Lactolidbase IIa* zurück.

*1-Veratryl-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin-methylactolid (IIc)*: Zu der Lösung von 1.1 g *phenolischem Lactolid IIb* in 50 ccm Äthanol gibt man eine äther. *Diazomethan-Lösung*, die aus 3 g Nitrosomethylharnstoff hergestellt wurde. Da die Verätherung nur sehr langsam erfolgt, läßt man das Reaktionsgemisch etwa 10 Stdn. stehen. Die nun nahezu entfärbte Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und zur Entfernung phenolischer Anteile zuerst mit Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen. Die getrocknete Chloroformphase hinterläßt beim Eindampfen ein farbloses Öl, das beim Anreiben kristallisiert. Die Rohausb. beträgt 0.95 g (83% d. Th.). Das Umkristallisieren erfolgt durch Auflösen in etwas warmem Äthanol, vorsichtiges Anspritzen mit Wasser und Abkühlen im Eisbad. Die reine Verbindung schmilzt bei 88°.

$C_{20}H_{29}NO_4$  (347.4) Ber. C 69.13 H 8.41 N 4.03 Gef. C 68.95 H 8.54 N 3.88

Mit äthanol. Pikrinsäurelösung erhält man daraus ein *Pikrat*, das, aus Methanol umkristallisiert, bei 143° schmilzt.

$C_{20}H_{29}NO_4 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (576.5) Ber. C 54.16 H 5.59 N 9.71 Gef. C 54.08 H 5.33 N 9.90

*Isomeres 1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin-methylactolid (IIb')*: 1.5 g *Lactolidbase IIa* werden in 10 ccm absol. Methanol gelöst und mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 4 stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad gießt man das Reaktionsgemisch in 20 ccm 1 n  $NH_3$ , verdünnt noch mit 20 ccm Wasser und

äthert aus. Die Ätherschicht wird gewaschen und getrocknet. Beim Abdunsten des Lösungsmittels bleibt die Base krist. zurück und kann aus verd. Äthanol umkristallisiert werden. Nach dem Trocknen über  $P_2O_5$  i. Vak. schmilzt sie bei  $168^\circ$ . Die Ausb. beträgt etwa 1 g (64% d. Th.).

Die gleiche Verbindung wird auch erhalten, wenn man die Phenolbase IIb den obigen Reaktionsbedingungen unterwirft.

$C_{19}H_{27}NO_4$  (333.4) Ber. C 68.44 H 8.16 N 4.20 Gef. C 68.44 H 7.68 N 4.41

*Isomeres 1-[3-Acetoxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin-methylactolid (IIa')*: 250 mg vorstehender Phenolbase IIb' werden in 2 ccm trockenem Pyridin mit 0.7 ccm Acetanhydrid behandelt. Nach 12 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die Lösung eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und ammoniakalisch gemacht. Dann dekantiert man die wäßr. Schicht ab und bringt die zurückbleibende, zunächst schmierige Base durch Reiben mit einigen Tropfen Methanol zur Kristallisation. Schmp.  $119^\circ$  (aus verd. Äthanol). Ausb. 200 mg (71% d. Th.).

$C_{21}H_{29}NO_5$  (375.4) Ber. C 67.19 H 7.79 N 3.73 Gef. C 67.33 H 7.61 N 3.88

*Isomeres 1-Veratroyl-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin-methylactolid (IIc')*

a) Die Lösung von 17 g *N-Methyl-β-[Δ<sup>1</sup>-cyclohexenyl]-äthylamin-hydrobromid* (entspr. I) und 14.5 g *3,4-Dimethoxy-phenylglyoxal* in 50 ccm Methanol wird 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich etwa 1.5 g eines bei  $240^\circ$  schmelzenden Hydrobromids aus, das man nach dem Abfiltrieren verwirft. Das methanol. Filtrat wird eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und zur Entfernung von Neutralteilen mit Äther extrahiert. Dann setzt man durch Zugabe von Natronlauge die Basen in Freiheit und isoliert sie durch Ausäthern. Aus dem Extrakt erhält man 24 g Basengemisch, das mit alkohol. Pikrinsäure 34 g krist. Pikrat liefert. Durch Umkristallisieren lassen sich aus ihm 3 Bestandteile isolieren: A) 27 g Pikrat, Schmp.  $154-156^\circ$ ; B) 3 g Pikrat, Schmp.  $175-176^\circ$ ; C) 2 g Pikrat, Schmp.  $188-190^\circ$ . Die Nebenprodukte B und C wurden nicht näher untersucht. Das Pikrat A entspricht der gesuchten Base IIc'.

$C_{20}H_{29}NO_4 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (576.5) Ber. C 54.16 H 5.59 N 9.71 Gef. C 54.15 H 5.57 N 9.84

Durch Zerlegen des Pikrates mit Lithiumhydroxyd gewinnt man die bei  $81^\circ$  schmelzende freie Base. Ausb. 62% d. Th., bez. auf das Dimethoxy-phenylglyoxal.

$C_{20}H_{29}NO_4$  (347.4) Ber. C 69.13 H 8.41 N 4.03 Gef. C 69.22 H 8.33 N 4.43

b) Die gleiche Base erhält man durch Verätherung der Lactolidphenolbase IIb' mit Diazomethan nach der weiter oben beschriebenen Methode.

*1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin (IIIb)*: 1.00 g Lactolidbase IIa löst man in 15 ccm 1 n HCl und läßt die Lösung einige Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Anschließend versetzt man mit 2 n NaOH, bis die zunächst ausgeschiedene Phenolbase wieder gelöst ist. Beim Einleiten von Kohlendioxyd flockt diese dann in filtrierbarer Form wieder aus. Ausb. 0.80 g (94% d. Th.). Die Base kristallisiert aus Methanol in vielflächigen, hellgelben Kristallen vom Schmp.  $178^\circ$ .

$C_{18}H_{25}NO_4$  (319.4) Ber. C 67.69 H 7.89 N 4.39 Gef. C 67.80 H 7.90 N 4.39

*1-[3-Acetoxy-4-methoxy-benzoyl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin (IIIa)*: 200 mg der Phenolbase IIIb werden in 1.5 ccm trockenem Pyridin und 0.5 ccm Acetanhydrid gelöst. Nach 24 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird die Lösung weitgehend i. Vak. eingengt und das resultierende rotbraune Öl mit Wasser verrieben. Hierbei scheidet sich das

Acetylierungsprodukt *IIIa* in gelblichen Kristallen in etwa 75-proz. Ausb. aus. Schmp. 151° (aus Methanol/Wasser).

$C_{20}H_{27}NO_5$  (361.4) Ber. C 66.46 H 7.53 N 3.88 Gef. C 66.50 H 7.64 N 4.03

*1-Veratroyl-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin (IIIc)*: 10 g des isomeren *Veratroyl-lactolids IIc'* werden in 80 ccm 1 n HCl gelöst. Nach einigen Stdn. setzt man die Base durch Natronlauge wieder in Freiheit und isoliert sie durch Extraktion mit Äther. Die Ätherlösung wird gewaschen und getrocknet. Beim Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleiben 9 g (94% d. Th.) einer gelbgefärbten Base, die beim Anreiben erstarrt, bei 80° schmilzt, sich jedoch nur schwer umkristallisieren läßt. Sie wird durch das bei 190° unter Zersetzung schmelzende *Pikrat* charakterisiert.

$C_{19}H_{27}NO_4 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (562.7) Ber. C 53.37 H 5.37 N 9.96 Gef. C 53.42 H 5.43 N 9.83

Zur gleichen Verbindung gelangt man auch durch Säurebehandlung des normalen *Veratroyl-lactolids IIc*.

*1-Veratroyl-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolin (IV)*: 5 g der *Veratroylbase IIIc* werden in 10 ccm Methanol gelöst und mit ca. 25-proz. methanol. Bromwasserstoffsäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt. Man kocht 1 Stde. unter Rückfluß, dampft i. Vak. ein, übergießt den Rückstand mit 20 ccm Essigester und erhitzt auf dem Dampfbad, bis sich das *Hydrobromid der ungesättigten Base* krist. ausscheidet. Dieses schmilzt nach nochmaligem Auskochen mit Essigester bei etwa 210° (Zers.). Ausb. 5.6 g (95% d. Th.).

$C_{19}H_{25}NO_3 \cdot HBr$  (396.3) Ber. C 57.57 H 6.61 N 3.53 Gef. C 57.02 H 6.77 N 3.55

Die freie Base ist eine hellgelbe, nahezu glasartig feste Substanz. Mit äthanol. Pikrinsäurelösung erhält man ein in Alkohol sehr schwer lösliches *Pikrat* vom Schmp. 196° (Zers.).

$C_{19}H_{25}NO_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (544.5) Ber. C 55.14 H 5.18 N 10.29 Gef. C 55.07 H 5.39 N 10.29

Zur Darstellung des Hydrobromids von IV kann auch auf die Reindarstellung der Zwischenverbindungen *IIc'* und *IIIc* verzichtet werden, indem man das bei der Kondensation des Dimethoxy-phenylglyoxals mit 1-Hydrobromid anfallende Rohbasengemisch direkt mit methanolisch-wäßr. Bromwasserstoffsäure behandelt und anschließend zur Trockne eindampft. Beim Auskochen mit Essigester erhält man dann das unlösliche Hydrobromid von IV in einer Ausb. von 55–60% d. Th., bez. auf das Dimethoxy-phenylglyoxal.

*1-Veratroyl-2-methyl-decahydroisochinolin (V)*: 10 g *Hydrobromid von IV* werden in 30 ccm 0.02 n methanol. HBr in Gegenwart von Platin (ADAMS) katalytisch hydriert. Nach etwa 45 Min. ist die *Wasserstoff*-Aufnahme beendet. Gegen Schluß der Reaktion beginnt das Salz der Decahydrobase sich krist. auszuscheiden. Durch Erwärmen bringt man es wieder in Lösung, filtriert vom Katalysator ab, engt die Lösung ein und läßt das *Hydrobromid* auskristallisieren. Ausb. 8 g (80% d. Th.). Schmp. 255° (Zers.) (aus Methanol).

$C_{19}H_{27}NO_3 \cdot HBr$  (398.3) Ber. C 57.28 H 7.08 N 3.51 Gef. C 57.34 H 6.89 N 3.75

Die freie Base ist eine gelbe, i. Vak. destillierbare, glasharte Substanz; Sdp.<sub>0.04</sub> 185°. Das *Pikrat* schmilzt bei 136–138° (aus Methanol).

*1-[ $\alpha$ -Hydroxy-veratryl]-2-methyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin (VI)*: 9 g *Veratroylbase IIIc* löst man in 40 ccm Methanol, fügt eine Lösung von 4 g *Natriumborhydrid* in 30 ccm Methanol hinzu und rührt 3 Stdn. bei Raumtemperatur. Durch 30 Min. langes Kochen unter Rückfluß wird die Reaktion beendet. Dann neutralisiert man mit verd. Salzsäure, destilliert das Methanol bei reduziertem Druck ab, versetzt mit NaOH und äthert aus. Man erhält ein farbloses Öl, das beim Anreiben erstarrt. Das Rohprodukt wird mit Petroläther ausgekocht,

Ausb. 7.5 g (79% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus warmem Äthanol unter vorsichtigem Anspritzen mit Wasser schmilzt die *Base* bei 114°.

$C_{19}H_{29}NO_4$  (335.4) Ber. C 68.03 H 8.71 N 4.18 Gef. C 67.93 H 8.86 N 4.26

*1-[ $\alpha$ -Hydroxy-veratryl]-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolin (VIIa und VIIb)*: 3.85 g der über das Pikrat gereinigten *Verbindung IV* werden in 30 ccm Methanol gelöst, mit 2 g *Natriumborhydrid* versetzt und 2 Stdn. bei etwa 40° gerührt. Da die Reduktion sehr langsam verläuft und einen beträchtlichen Überschuß des Hydrids erfordert, fügt man nochmals 0.5 g davon hinzu und rührt die Lösung noch weitere 3 Stdn. Dann ist die gelbe Farbe verschwunden; man neutralisiert mit Salzsäure, vertreibt die Hauptmenge des Methanols, verdünnt mit Wasser und isoliert das Basengemisch. Die Ausb. daran beträgt 3.6 g.

Mit heiß gesättigter äthanol. Pikrinsäurelösung erhält man daraus 5.2 g Mischpikrat, aus dem sich durch Umkristallisieren aus Äthanol 2 Substanzen gewinnen lassen: Pikrat VIIa, Schmp. 197°, 4 g, und Pikrat VIIb, Schmp. 160°, 1.1 g.

$C_{19}H_{27}NO_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (546.5) Ber. C 54.94 H 5.53 N 10.25

Pikrat VIIa Gef. C 54.89 H 5.41 N 10.25

Pikrat VIIb Gef. C 54.77 H 5.41 N 10.27

Durch Zerlegen der Pikrate mit Lithiumhydroxyd erhält man die zugehörigen Basen; beide kristallisieren aus Petroläther, VIIa mit dem Schmp. 81°, VIIb mit dem Schmp. 103°.

*1-[ $\alpha$ -Hydroxy-veratryl]-2-methyl-decahydroisochinolin (VIII)*

a) 3 g *Hydrobromid von V* werden unter Zusatz von 3 ccm 2 *n* NaOH in 30 ccm Methanol gelöst. Dann fügt man in kleinen Portionen 1 g *Natriumborhydrid* hinzu und rührt die Mischung 2 Stdn. bei Raumtemperatur. Durch 1 stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad wird die Reaktion beendet. Nach dem Abkühlen wird schwach angesäuert und die Hauptmenge des Methanols i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird dann mit Wasser verdünnt, die *Base* durch Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Äther extrahiert. Rohausb. 2.2 g (92% d. Th.). Aus Petroläther umkristallisiert, schmilzt die *Base* bei 102°. Sie läßt sich unzersetzt destillieren, Sdp.<sub>0.04</sub> 190°.

$C_{19}H_{29}NO_3$  (319.4) Ber. C 71.44 H 9.15 N 4.39 Gef. C 71.63 H 9.01 N 4.41

Das Pikrat hat den Schmp. 210° (Zers.). Durch Auflösen der *Base* in Eisessig und Zutropfen von Bromwasserstoffsäure erhält man das bei 265° (Zers.) schmelzende *Hydrobromid*.

$C_{19}H_{29}NO_3 \cdot HBr$  (400.4) Ber. C 56.99 H 7.55 N 3.49 Gef. C 56.92 H 7.63 N 3.60

Durch Acetylierung mit *Acetanhydrid* in Pyridin erhält man *XI* vom Schmp. 96° (Sdp.<sub>0.04</sub> 170–175°) in 90-proz. Ausb.

$C_{21}H_{31}NO_4$  (361.5) Ber. C 69.77 H 8.65 Gef. C 69.85 H 8.53

b) Die *Verbindung VIII* ist auch durch katalytische Hydrierung von *VIIa* in schwach bromwasserstoffsäurem Methanol mit Platin (ADAMS) zugänglich.

*1-Veratryl-2-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolin (IX)*: 1 g der *Dihydroxybase VI* wird in 20 ccm Eisessig und 1 ccm 85-proz. Schwefelsäure in Gegenwart von 1 g Pd/BaSO<sub>4</sub>-Katalysator<sup>8)</sup> bei etwa 90° hydriert. Nach 20 Stdn. kann die Reaktion abgebrochen werden. Man filtriert vom Katalysator ab, versetzt das Filtrat mit 2 g Natriumcarbonat und destilliert die Hauptmenge des Eisessigs i. Vak. ab. Dann wird der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und die ausgeschiedene *Base* ausgeäthert. Die Ätherschicht enthält 0.85 g Basengemisch, das zum Teil kristallisiert. Mit alkohol. Pikrinsäurelösung erhält man daraus 1.3 g Rohpikrat. Durch Behandeln mit etwas heißem Äthanol werden die leicht löslichen Bestandteile abgetrennt. Das ungelöst bleibende Pikrat schmilzt nach dem Umkri-

stallisieren aus Eisessig bei 200° (Zers.) und ist mit dem Pikrat der Oxidobase X identisch. Die Ausb. daran beträgt 0.75 g (46% d. Th., bez. auf die eingesetzte Dihydroxybase). Aus dem Äthanol auszug isoliert man durch Einengen und nochmaliges Umkristallisieren aus wenig Äthanol ein bei 142–143° schmelzendes Pikrat, das mit authent. Material<sup>1)</sup> keine Schmp.-Depression gibt. Es entsteht in einer Ausb. von 0.47 g (30% d. Th.).

*a. 10-Oxido-1-veratryl-2-methyl-decahydroisochinolin (X)*: 500 mg *Dihydrobase VI* werden in 10 ccm 5 n HCl 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Abkühlen der nun gelben Lösung kristallisiert das Hydrochlorid der Oxidobase teilweise aus (Schmp. 243°). Ohne es zu isolieren, versetzt man mit Natronlauge und extrahiert mit Äther. Die aus der Ätherschicht isolierte Base wird aus Petroläther umkristallisiert und schmilzt dann bei 118°. Ausb. 400 mg (80% d. Th.).

$C_{19}H_{27}NO_3$  (317.4) Ber. C 71.89 H 8.57 N 4.41 Gef. C 71.88 H 8.42 N 4.61

Mit alkohol. Pikrinsäurelösung entsteht ein hellgelbes *Pikrat*, das, aus Eisessig umkristallisiert, bei 200° (Zers.) schmilzt.

$C_{19}H_{27}NO_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (546.5) Ber. C 54.94 H 5.53 N 10.25 Gef. C 54.62 H 5.51 N 10.17

Setzt man die ungesättigte Carbinolbase VIIa der oben beschriebenen Säurebehandlung aus, dann erhält man als Reaktionsprodukt ebenfalls die Oxidobase X.

*Reduktion von IV mit Zinkstaub in Eisessig*: 8 g *IV-Hydrobromid* werden in der Wärme in 100 ccm Eisessig gelöst. Man erhitzt zum Sieden, fügt portionsweise und unter kräftigem Rühren 15 g Zinkstaub hinzu und rührt die Mischung noch weitere 5 Stdn. bei etwa 120°. Nach dem Abkühlen filtriert man vom unverbrauchten Zink und ausgeschiedenen Zinkacetat ab und dampft den Eisessig weitgehend i. Vak. ab. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit überschüss. Natronlauge versetzt und mit Äther extrahiert. Die gewaschene und getrocknete Ätherschicht hinterläßt beim Eindampfen ein gelbliches Öl, das man i. Vak. destilliert: Sdp.<sub>0.04</sub> 165°. Ausb. 4.9 g (80% d. Th.). Die Base wird durch ein bei 166° schmelzendes *Pikrat* (aus Äthanol) charakterisiert.

$C_{19}H_{27}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (530.5) Ber. C 56.60 H 5.70 N 10.56 Gef. C 56.63 H 5.57 N 10.52

Bei der katalyt. Hydrierung in bromwasserstoffsäurem Methanol mit Platin wird 1 Mol.  $H_2$  aufgenommen. Man macht alkalisch und äthert aus. Anschließend destilliert man die Rohbase i. Vak.: Sdp.<sub>0.03</sub> 170°. Ausb. quantit. Das in alkohol. Lösung darstellbare *Pikrat* schmilzt bei 139° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{29}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (532.5) Ber. C 56.38 H 6.06 N 10.52 Gef. C 56.55 H 6.08 N 10.39

Die gleiche Verbindung entsteht, wenn man *V* mit Zinkstaub in Eisessig nach der oben beschriebenen Methode reduziert. Ausb. 85% d. Th.