

RUDOLF GREWE und HERMANN FISCHER

Die Synthese der Homoisovanillinsäure und ihre Überführung in 6-Methoxy-isochinolin-Derivate

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

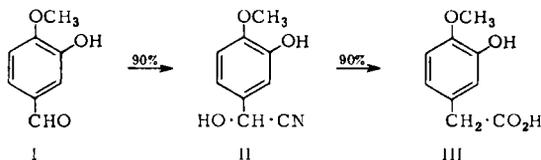
(Eingegangen am 5. Januar 1963)

Eine neue Synthese der Homoisovanillinsäure, die vom Isovanillin ausgeht, benötigt nur 2 Stufen und ergibt eine über 80-proz. Ausbeute. Von hier aus kommt man nach den in der Isochinolin-Chemie üblichen Methoden leicht in die Klasse der 6-Methoxy-isochinoline.

Substituierte Phenyllessigsäuren sind wichtige Zwischenprodukte zur Synthese von Naturstoffen und Arzneimitteln vom Phenyläthylamin- bzw. Isochinolin-Typ. In der Literatur findet man deshalb auch zahlreiche umfangreiche Experimentalarbeiten, die sich speziell mit der Synthese von substituierten Phenyllessigsäuren, insbesondere der Homoisovanillinsäure, beschäftigen¹⁾.

In der Regel geht man von aromatischen Aldehyden aus, die je nach dem angewendeten Verfahren in 3–6 Stufen in die entsprechenden Homosäuren umgewandelt werden. Im Falle der Homoisovanillinsäure (III) liegen die Ausbeuten durchschnittlich bei 30%, bezogen auf das Isovanillin (I)²⁾.

Der einfachste und kürzeste Weg von I aus sollte über das Cyanhydrin II gehen, jedoch erfordert die Umwandlung von II in III nach den bisher üblichen Methoden wiederum 4–5 Stufen, weil man die Abspaltung der relativ empfindlichen Methoxygruppe vermeiden muß³⁾. Die Gesamtausbeuten verschiedener Varianten des Cyanhydrin-Weges¹⁾ liegen deshalb auch stets unterhalb 40%.

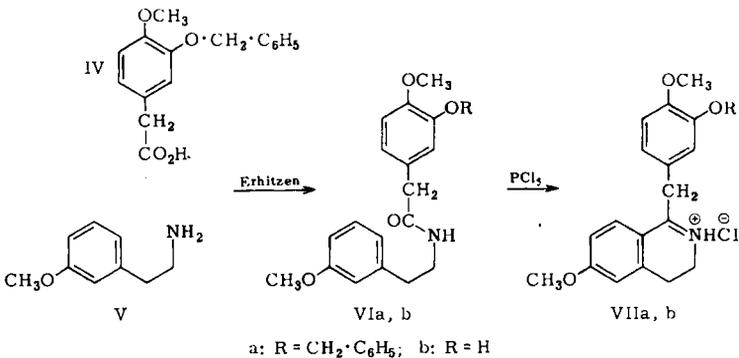


Über einen entscheidenden Fortschritt berichten J. LEVINE, T. E. EBLE und H. FISCHBACH⁴⁾, welche *o*-Methoxy-benzaldehyd-cyanhydrin mit einem Schritt in die

- ¹⁾ G. HAHN und J. J. SCHULZ, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 1302 [1939]; H. W. BERSCH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **89**, 271 [1939]; C. SCHÖPF und L. WINTERHALDER, Liebigs Ann. Chem. **544**, 62 [1940]; H. A. WEIDLICH und M. MEYER-DELIUS, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 325 [1940]; E. SPÄTH, K. KROM und F. LIEBHERR, ebenda **74**, 1789 [1941]; K. KINDLER und Mitarbb., ebenda **76**, 308 [1943].
- ²⁾ Das bisher beste Ergebnis (44%) dürften M. F. GRUNDON und H. J. H. PERRY (J. chem. Soc. [London] **1954**, 3531) mit Hilfe der Rhodanin-Methode erzielt haben. In einer neueren Arbeit benutzt M. K. JAIN (J. chem. Soc. [London] **1962**, 2203) wieder die alte Azlacton-Methode, jedoch bleiben die Ausbeuten unterhalb 40%.
- ³⁾ Die klassische Reduktions- und Verseifungs-Methode mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor, die bei den einfachen Benzaldehyd-cyanhydrinen glatt in einer Stufe zu den entsprechenden Phenyllessigsäuren führt, ist deshalb im vorliegenden Falle nicht anwendbar.
- ⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **70**, 1930 [1948].

entsprechende Homosäure übergeführt haben. Sie verwenden dazu ein Gemisch aus Zinn(II)-chlorid, Eisessig, Salzsäure und Jodwasserstoffsäure und erzielen eine sehr gute Ausbeute. Dieses Verfahren läßt sich auch auf unser Cyanhydrin (II) anwenden; man muß allerdings die Jodwasserstoffsäure weglassen und das Mengenverhältnis der übrigen Reagentien ändern, ferner muß die Qualität des sehr zersetzlichen Cyanhydrins einwandfrei sein. Schließlich muß man bei der Aufarbeitung eine kontinuierliche Extraktion in einer genau abgemessenen Apparatur durchführen (s. Versuchs- teil). Unter diesen Voraussetzungen werden Ausbeuten von über 90% erzielt.

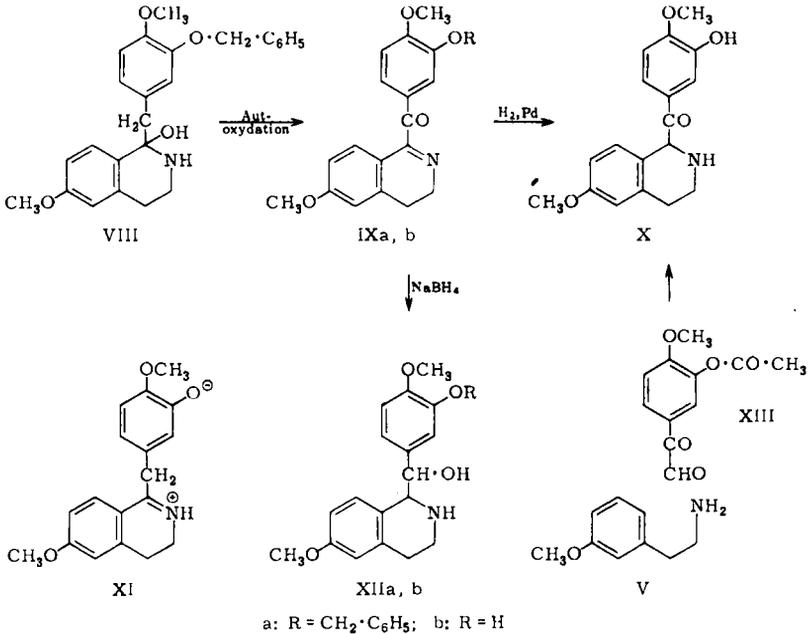
Die Homoisovanillinsäure wird zum Schutze ihrer phenolischen Hydroxylgruppe in den Benzyläther IV übergeführt. Wenn man anschließend das Säurechlorid darstellt und dieses mit 3-Methoxy-phenäthylamin (V)⁵⁾ umsetzt, so erhält man in guter Ausbeute das Amid VIa. Bequemer ist es, wenn man das Gemisch aus Säure und Amin in Benzol oder Toluol bei Gegenwart eines sauren Austauschers über einen Wasserabscheider erhitzt. Wählt man das noch höher siedende Xylol als Lösungsmittel, so kann man sogar auf den sauren Austauscher verzichten. Nach beendiger Wasserabscheidung kristallisiert beim Abkühlen des Xylols VIa direkt in 80-proz. Ausbeute aus. Nach der gleichen Methode kann man auch aus der freien Homoisovanillinsäure das phenolische Amid VIb gewinnen (Ausb. 50%).



Zum nachfolgenden Ringschluß nach BISCHLER-NAPIERALSKY muß man aber vom Benzyläther-amid VIa ausgehen. Dieses liefert mit PCl₅ in 82-proz. Ausbeute das Hydrochlorid VIIa, welches mit 1 Mol. Wasser kristallisiert (Schmp. 164°). Setzt man schon vor der Aufarbeitung etwas Wasser zu, so bewirkt der aus den Phosphorhalogeniden freiwerdende Chlorwasserstoff eine Abspaltung des Benzylrestes. In diesem Falle ist es zweckmäßig, auf die Isolierung des Salzes VIIb zu verzichten, indem man durch Versetzen mit NH₃ die kristalline Phenolbase XI direkt ausfällt. Auch aus dem *O*-Benzyl-hydrochlorid VIIa kann man durch hydrogenolytische Debenzylierung am Pd-Kontakt XI erhalten. Diese Phenolbase ist überraschend beständig. Im Gegensatz dazu stellt die entsprechende *O*-Benzylbase, die man aus dem Salz VIIa durch vorsichtiges Neutralisieren freimachen kann, eine äußerst zersetzliche Verbindung vom Schmp. 100° dar, die sich nicht umkristallisieren läßt. Die

⁵⁾ R. GREWE, E. NOLTE und R.-H. ROTZOLL, Chem. Ber. **89**, 600 [1956].

Kristalle enthalten 1 Mol. H_2O ziemlich fest gebunden; eine mögliche Formel ist VIII, aber eine tautomere Ketoamin-Formel bzw. eine echte Hydrat-Struktur ist möglich.

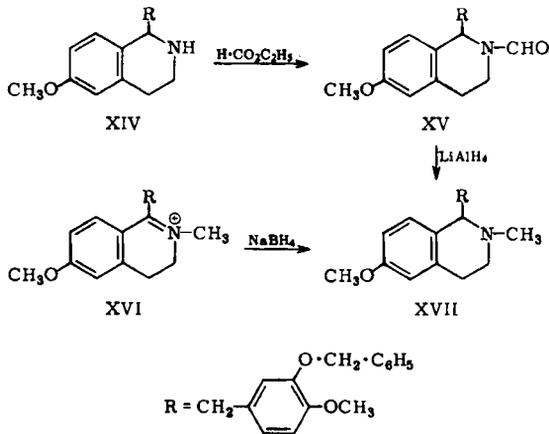


Die auffallendste Eigenschaft der „Hydratbase“ VIII ist ihre leichte Oxydierbarkeit⁶⁾. Nach dem Stehenlassen an der Luft liefert sie auf Zusatz von HCl das Ausgangshydrochlorid VIIa nur teilweise zurück; zusätzlich isoliert man ein zweites, hochschmelzendes Hydrochlorid, das sich von der Carbonylverbindung IXa ableitet. Aus dieser kann man den Benzylrest durch Erhitzen mit Salzsäure abspalten, und man erhält das Hydrochlorid von IXb. Die neue Carbonylverbindung IXa wird durch $NaBH_4$ zu XIIa reduziert, worauf man durch katalytische Reduktion unter Abspaltung des Benzylrestes zu XIIb gelangt.

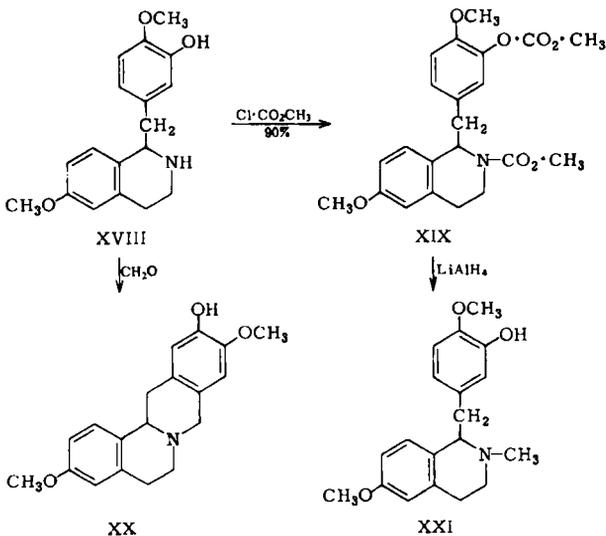
Der Konstitutionsbeweis für die Produkte der Autoxydation wird durch Synthese erbracht, indem man 3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal (XIII) mit 3-Methoxyphenäthylamin (V) kondensiert; man erhält auf diese Weise das kristalline 1-Benzoyltetrahydroisochinolin-Derivat X, welches mit dem Produkt der katalytischen Reduktion von IXa identisch ist.

Wichtig für spätere Untersuchungen ist die Tetrahydrobase XIV, welche man aus dem „Cyclisierungshydrochlorid“ (VIIa) durch Reduktion mit $NaBH_4$ erhält. Die Methylierung zu XVII gelingt auf dem Wege über die Formylverbindung XV. Andererseits kann man das Cyclisierungshydrochlorid (VIIa) unter sorgfältigem Luftaus-

⁶⁾ Die Existenz der Hydratbase hat — in einem ganz anderen Zusammenhang — zuerst H. GÜSFELDT, Dissertat. Univ. Kiel 1959, beobachtet. Ihre richtige Zusammensetzung erkannte H. GÖSSEL, Dissertat. Univ. Kiel 1959, der auch die Produkte der Autoxydation entdeckt und richtig interpretiert hat.



schluß mit Alkali und Methyljodid umsetzen und das entstandene kristalline Jodmethylat XVI mit NaBH_4 zur gleichen tertiären Base XVII reduzieren.

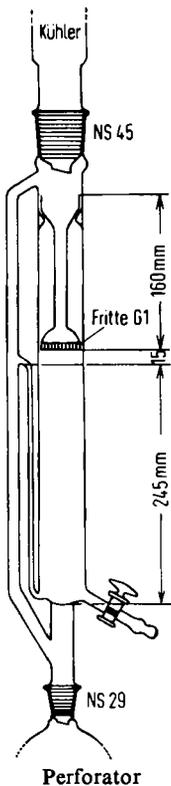


Aus XIV bzw. XVII erhält man durch katalytische Entbenzylierung die entsprechenden Phenolbasen XVIII und XXI. Eine einfache, direkte Methylierung von XVIII zu XXI bereitet Schwierigkeiten; mit Formalin erhält man keine *N*-Methylolverbindung⁷⁾, sondern ein Chinolizin-Derivat (XX). Man kommt aber auf einem Umwege zum Ziel, wenn man über das Zwischenprodukt XIX geht. Damit stehen zwei Wege zur Darstellung der tertiären Phenolbase XXI zur Verfügung.

⁷⁾ Die sekundäre Benzylätherbase XIV liefert mit Formalin eine *N*-Methylolverbindung, welche in Lösung nachweisbar ist, indem man sie durch katalytische Hydrierung bei Gegenwart eines Nickel/Platin-Katalysatorgemisches in die *N*-Methylverbindung XXI überführt. Unter den Bedingungen der ESCHWEILER-CLARKE-Reaktion (Erhitzen mit Ameisensäure/Formalin) erleidet auch XIV Ringschluß zu XX (O-Benzyl anstatt OH).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Hydroxy-4-methoxy-mandelsäurenitril (II)⁸⁾: In einen 2-l-Dreihalskolben, der mit gut wirksamem Rührer, Tropftrichter und Thermometer versehen ist, gibt man 300 ccm 40-proz. techn. Natriumhydrogensulfatlauge und 450 ccm Wasser. Man erwärmt auf 50° und fügt in einigen Portionen 152 g *Isovanillin* hinzu. Die Lösung wird hierauf schnell auf genau -5° abgekühlt (Kältebad: Methanol/Trockeneis), worauf die Hydrogensulfidverbindung teilweise auskristallisiert. Man darf die Temperatur von -5° nicht unterschreiten, weil sonst Eis auskristallisiert. Man tropft dann eine Lösung von 130 g KCN in 200 ccm Wasser so langsam zu, daß die Temperatur nahe bei -5° bleibt, was 1—1.5 Stdn. in Anspruch nimmt. Man rührt noch 30 Min. länger und säuert mit ca. 400 ccm 5*n* H₂SO₄ bis zur eben sauren Reaktion an, ohne daß dabei die Temp. über -5° ansteigt. 30 Min. nach beendigter Neutralisation nimmt man das auskristallisierte Cyanhydrin mit Äther auf (1 × 800 ccm, 5 × 100 ccm). Die gereinigten Ätherphasen werden i. Vak. bei einer Badtemp. von höchstens 50° abdestilliert. Der Rückstand wird mit 500 ccm siedend heißem Äthylchlorid übergossen. Man erhitzt noch kurze Zeit bis zur vollständigen Auflösung, läßt abkühlen und erhält etwa 160 g *Cyanhydrin* (90%) vom Schmp. 100° (Lit.⁸⁾: 100°). Das Produkt muß alsbald weiterverarbeitet werden.



3-Hydroxy-4-methoxy-phenylessigsäure (III): 44.8 g 3-Hydroxy-4-methoxy-mandelsäurenitril (II) werden in 60 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und mit einer Lösung von 84.5 g krist. *Zinn(II)-chlorid* [SnCl₂ · 2 H₂O] in 75 ccm konz. Salzsäure vermischt. Man erhitzt 4 Stdn. auf 110° (Bad) und saugt nach dem Abkühlen vom abgeschiedenen Pinksalz ab. Das Filtrat wird mit 70 ccm Wasser⁹⁾ verdünnt und unter Nachwaschen mit 20 ccm Wasser in einen Perforator gegeben, dessen Abmessungen dem hier beschriebenen 0.25-Mol-Ansatz genau entsprechen müssen (s. Abbild.). Im Perforator sind zuvor 100 ccm Chloroform gebracht und mit 10 ccm Wasser überschichtet worden.

Anschließend wäscht man das Pinksalz mit 100 ccm Chloroform nach, das man ebenfalls in den Perforator hineingibt. Die Extraktion wird auf dem Dampfbad vorgenommen¹⁰⁾. Sie dauert 4—5 Stdn. Aus dem erkalteten Chloroform kristallisieren 37 g *Homoisovanillinsäure* aus.

Die Mutterlauge wird einschließlich der darin enthaltenen Essigsäure vollständig abgedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Man erhält so noch weitere 4 g (Ausb. insgesamt 90%). Die rohe Säure schmilzt bei 117—119° und wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet (Lit.^{1b)}: Schmp. 127—128°).

⁸⁾ G. HAHN und M. R. TULUS, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 500 [1941].

⁹⁾ Auf diese Weise erniedrigt man das spezifische Gewicht der Lösung und ermöglicht das Aufsichten auf Chloroform. Anderenfalls bildet sich leicht eine Emulsion.

¹⁰⁾ Während der Extraktion nimmt das Volumen der wäbr. Lösung erheblich ab, entsprechend der Menge der herausgelösten Säure.

3-Benzylxy-4-methoxy-phenylessigsäure (IV): In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler wird eine Mischung aus 273 g *Homoisovanillinsäure*, 132 g techn. Natriumhydroxyd und 450 ccm Methanol zum Sieden erhitzt (Ölbad 90–100°). Man tropft 418 g *Benzylchlorid* (techn.) hinzu und kocht unter Rückfluß, bis das Reaktionsgemisch neutral ist (Dauer etwa 2.5 Stdn.). Dann gibt man eine Lösung von 66 g Natriumhydroxyd (techn.) in 66 ccm Wasser hinzu und läßt 4 Stdn. weiterkochen.

Anschließend wird unter vermindertem Druck das Lösungsmittel möglichst weitgehend abdestilliert, da sonst später mit dem Chloroform eine nicht mehr zu beseitigende Emulsion entsteht. Der Abdampfrückstand wird in 1.5–2 l Wasser gelöst und 2 mal mit wenig Chloroform extrahiert. Die hellgewordene wäßrige Phase wird mit 5 n H₂SO₄ angesäuert. Man muß anfangs durch Rühren und Animpfen dafür sorgen, daß die Säure schön kristallin herauskommt. Es wird abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 325 g (80%), Schmp. 115–120° (Lit.³): 127–129°.

N-[3-Methoxy-phenäthyl]-3-benzylxy-4-methoxy-phenylacetamid (VIa): 13.6 g *3-Benzylxy-4-methoxy-phenylessigsäure* (IV) und 7.6 g *3-Methoxy-phenäthylamin* (V) werden in 30 ccm Xylol 3 Stdn. am Rückflußkühler mit Wasserabscheider gekocht. Beim Erkalten der Xylollösung kristallisiert das Reaktionsprodukt direkt aus, Schmp. 97–99°, Ausb. 83%. Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 99°.

C₂₅H₂₇NO₄ (405.5) Ber. C 74.05 H 6.71 N 3.45 Gef. C 74.34 H 6.73 N 3.56

N-[3-Methoxy-phenäthyl]-3-hydroxy-4-methoxy-phenylacetamid (VIb): Äquivalente Mengen der Verbindungen III und V werden, wie im vorstehenden Versuch beschrieben, miteinander kondensiert. Man verdünnt mit Chloroform, wäscht mit 2 n HCl und NaHCO₃-Lösung aus und dampft i. Vak. ab. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert: Schmp. 101°, Ausb. 50%.

C₁₈H₂₁NO₄ (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.66 H 6.68 N 4.75

I-[3-Benzylxy-4-methoxy-benzyl]-6-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (VIIa): Man suspendiert 78 g PCl₅ in 250 ccm Chloroform, kühlt mit Eis und fügt 101 g des vorstehenden *Amids* VIa hinzu. Es entsteht eine gelbe Lösung, aus der sich allmählich Kristalle abscheiden. Man läßt 1 Tag bei Raumtemperatur stehen und fügt dann 50 ccm absol. Methanol unter Kühlung (Aceton/Trockeneis) hinzu. Unter starker Wärmeentwicklung lösen sich die Kristalle auf. Man destilliert i. Vak. bei 50° möglichst weitgehend ab, löst in 200 ccm Äthanol, fügt 25 ccm 2 n HCl hinzu und läßt 3 Tage stehen. Das sich abscheidende hellgelbe Salz wiegt 90 g (82%) und schmilzt bei 164°. Durch Umkristallisieren aus Äthanol bei Gegenwart von HCl erhält man ein analysenreines Produkt vom Schmp. 164°.

C₂₅H₂₅NO₃·HCl·H₂O (442.0) Ber. C 67.94 H 6.39 N 3.17 Gef. C 67.43 H 6.46 N 3.15

Pikrat: Schmp. 187° (aus Äthanol).

C₂₅H₂₅NO₃·C₆H₃N₃O₇ (616.6) Ber. C 60.38 H 4.58 N 9.09 Gef. C 60.48 H 4.68 N 9.23

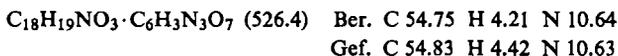
I-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzyl]-6-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin (entspr. VIIb bzw. XI):

a) Der Ansatz ist der gleiche wie der vorstehend beschriebene. Nachdem man ihn mit Methanol, wie angegeben, zerlegt hat, fügt man 25 ccm Wasser hinzu, läßt über Nacht stehen und neutralisiert mit NH₃. Das sich abscheidende Produkt wird aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 155°, Ausb. 50%.

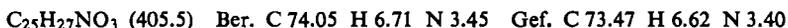
b) Das gleiche Produkt wird erhalten, wenn man VIIa (Schmp. 164°) in Methanol mit Pd-Katalysator hydriert. Die Phenolbase wird aus der Lösung durch Zugabe von NH₃ abgeschieden.

C₁₈H₁₉NO₃ (297.3) Ber. C 72.70 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.42 H 6.48 N 4.73

Das *Pikrat* schmilzt bei 210° (aus Methanol).



1-[3-Benzoyloxy-4-methoxy-benzyl]-1-hydroxy-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (VIII): Man suspendiert das *Hydrochlorid-hydrat VIIa* (Schmp. 164°) in verd. Natriumcarbonatlösung, nimmt die sich abscheidende freie Base in Äther auf und läßt die Lösung mehrere Tage in der Kälte stehen. Es scheiden sich in einer Ausbeute von etwa 75% d. Th. feine Nadeln ab vom Schmp. 100°, die man wegen ihrer Zersetzlichkeit nicht umkristallisieren kann.

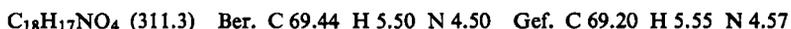


1-[3-Benzoyloxy-4-methoxy-benzoyl]-6-methoxy-3.4-dihydro-isochinolin (IXa): a) durch *Autoxydation*: 1 g „*Hydratbase*“ VIII, die längere Zeit an der Luft aufbewahrt worden ist, wird in Methanol gelöst und mit 2*n* HCl versetzt. Man erhält sofort 0.5 g eines schwerlöslichen Hydrochlorids vom Schmp. 202°. In der Mutterlauge befinden sich 0.5 g des Ausgangshydrochlorids (VIIIa).

b) durch *Mangandioxyd*: Eine Lösung von 0.12 g „*Hydratbase*“ VIII in 15 ccm Aceton wird mit 1 g aktivem Mangandioxyd¹¹⁾ über Nacht geschüttelt. Man überführt das ölige Reaktionsprodukt in Methanol und fällt mit HCl das schwerlösliche *Hydrochlorid* vom Schmp. 202° (Ausb. 0.16 g). Das Hydrochlorid kann man in die Base zurückverwandeln, die sich gut aus Äthanol umkristallisieren läßt (Schmp. 104°). Das entsprechende *Hydrobromid* schmilzt bei 212°.

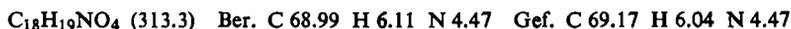


1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl]-6-methoxy-3.4-dihydro-isochinolin (IXb): 0.40 g *IXa-Hydrochlorid* (Schmp. 202°) werden durch 2stdg. Erhitzen mit 5*n* HCl gespalten. Die entstehende Phenolbase wird auf übliche Weise isoliert und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 186°, Ausb. 0.27 g (95%).



1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzoyl]-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (X): a) Eine Lösung von 0.58 g *IXa-Hydrobromid* (Schmp. 212°) in 80 ccm Methanol wird mit 4 ccm 2*n* HCl versetzt und bei Gegenwart von 0.3 g Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Nach 3 Stdn. sind 67.4 ccm H₂ (2 Moll.) aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft i. Vak. ein, löst in 2*n* NaOH und fällt durch Einleiten von CO₂, Schmp. 181° (aus Äthanol), Ausb. quantitativ.

b) Eine Mischung aus 2.2 g *3-Acetoxy-4-methoxy-phenylglyoxal* (XIII)¹²⁾, 1.5 g *3-Methoxy-phenäthylamin* (V) und 5 ccm wasserfreier Ameisensäure wird 30 Min. auf 80° erwärmt, mit 30 ccm Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert (zur Entfernung des nicht umgesetzten Glyoxals) und mit NH₃ gefällt. Die Phenolbase schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 181°, Misch-Schmp. mit a) keine Depression.



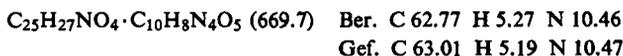
1-[α-Hydroxy-3-benzoyloxy-4-methoxy-benzyl]-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XIIa): Eine Lösung von 0.5 g *IXa-Hydrochlorid* (Schmp. 202°) in 30 ccm Methanol wird mit 0.5 g NaBH₄ versetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen werden 30 ccm 2*n* NaOH und 100 ccm

¹¹⁾ J. ATTENBURROW und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1952, 1094; Beschreibung des Verfahrens S. 1104.

¹²⁾ R. GREWE und G. WINTER, Chem. Ber. 92, 1092 [1959].

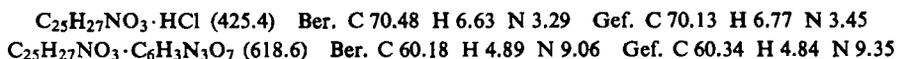
Wasser zugefügt. Das ölige Reduktionsprodukt wird anschließend durch Extraktion mit Chloroform isoliert.

Pikrolonat: Schmp. 190° (aus Äthanol).

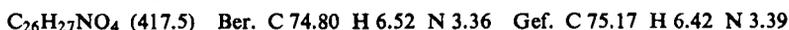


Die ölige Base läßt sich in saurer Lösung katalytisch hydrieren (Aufnahme 1 Mol. H₂). Man verfährt wie unter X, Methode a), beschrieben. Das Produkt *XIIb* wird beim Anreiben mit Methanol kristallin. Schmp. 140° (aus Äthanol/Petroläther), Ausb. 90%.

1-[3-Benzoyloxy-4-methoxy-benzyl]-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XIV): Eine Lösung von 4.42 g *VIIa* (Schmp. 164°) in 50 ccm Äthanol wird mit 0.45 g *NaBH*₄ versetzt. Nach 90 Min. Stehenlassen wird mit 50 ccm Wasser verdünnt und das sich abscheidende Reduktionsprodukt durch Extraktion mit Chloroform abgetrennt. Die ölige Base (95% d. Th.) liefert ein kristallines *Hydrochlorid* (Schmp. 218°) und ein kristallines *Pikrat* (Schmp. 197°).



1-[3-Benzoyloxy-4-methoxy-benzyl]-2-formyl-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XV): Eine Lösung von 3.90 g öliges *Base XIV* und 20 ccm *Ameisensäure-äthylester* in 8 ccm absol. Äthanol wird im Autoklaven 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Man dampft ab und kristallisiert aus Essigester um: Schmp. 151°, Ausb. 50%.



1-[3-Benzoyloxy-4-methoxy-benzyl]-2-methyl-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XVII): a) Eine Lösung von 6.63 g *Cyclisierungshydrochlorid VIIa* (Schmp. 164°) in 30 ccm Methanol wird unter N₂ zunächst mit 1 Äquiv. Natriummethylat-Lösung, dann mit überschüss. *Methyljodid* (4.8 ccm) versetzt. Nach 2tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird abfiltriert und das Produkt zur Entfernung des anhaftenden NaCl mit wenig Wasser gewaschen. Ausb. 7.25 g, kein definierter Schmp. (bei 100° Sintern, bei 135° Schmelzen unter Gasentwicklung). Dieses Produkt wird in Äthanol gelöst und mit der ber. Menge *NaBH*₄ versetzt. Nach 3stdg. Stehenlassen wird mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert und der Extrakt i. Vak. eingedampft. Das ölige Produkt (95%) liefert ein kristallines *Pikrat* vom Schmp. 156°.

b) Eine Lösung von 0.05 g *LiAlH*₄ in 25 ccm Äther wird langsam mit 0.42 g *Formylverbindung XV* (Schmp. 151°) versetzt. Man kocht anschließend 24 Stdn. unter Rückfluß und arbeitet nach der Vorschrift von V. M. MIĆOVIĆ und M. L. MIHAILOVIĆ¹³⁾ auf. Das entstandene Öl (0.39 g) liefert ein *Pikrat* vom Schmp. 156°, welches mit dem unter a) hergestellten *Pikrat* identisch ist.



1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzyl]-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XVIII): Die ölige *Base XIV* wird in salzsaurer Lösung bei Gegenwart von Palladium-Katalysator (aus braunem PdO) katalytisch hydriert. Man versetzt mit NH₃-Lösung, nimmt die ausgefallene Phenolbase in Chloroform auf und kristallisiert aus Äthanol um. Schmp. 200°, Ausb. quantitativ.



Folgende Salze sind kristallin: *Hydrochlorid* Schmp. 207°, *Hydrobromid* 224°, *Oxalat* 205°, *Pikrat* 193°, *Pikrolonat* 244°.

¹³⁾ J. org. Chemistry 18, 1190 [1953].

3.10-Dimethoxy-11-hydroxy-5.6.13.13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a.g]-chinolizin (XX): 0.9 g Phenolbase XVIII (Schmp. 200°) werden mit einer auf 40° erwärmten Mischung von 40 ccm Methanol und 0.6 ccm 35-proz., wäßr. Formaldehyd-Lösung 1 Stde. geschüttelt, wobei sich die Gestalt der schwerlöslichen Kristalle deutlich sichtbar verändert. Das neue Produkt schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 203°.

$C_{19}H_{21}NO_3$ (311.4) Ber. C 73.29 H 6.80 N 4.50 Gef. C 73.22 H 6.77 N 4.26

1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzyl]-2-methyl-6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (XXI): Eine Lösung von 0.34 g des Hydrochlorids von XVIII (Schmp. 207°) in einer Mischung aus 5 ccm 2n NaOH und 3 ccm Aceton wird auf +10° abgekühlt und unter Rühren mit 0.38 ccm Chlorameisensäure-methylester tropfenweise versetzt. Nach 10 Min. kühlt man auf -5° ab und versetzt nochmals mit Chlorameisensäure-methylester. Man rührt 1 Stde. bei -5° und saugt das sich abscheidende Produkt XIX ab (mit Wasser sorgfältig alkalifrei waschen). Schmp. 105° (aus Methanol), Ausb. 80%.

$C_{22}H_{25}NO_7$ (415.4) Ber. C 63.60 H 6.07 N 3.37 Gef. C 63.51 H 6.29 N 3.64

Zur Reduktion mit $LiAlH_4$ wird wie unter XVII b beschrieben verfahren (Ansatz 1 mMol). Man zerlegt mit Seignettesalz, bringt mit Weinsäure auf pH 7 und extrahiert die Phenolbase mit Chloroform. Schmp. 115°, Ausb. 70%.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (313.4) Ber. C 72.82 H 7.40 N 4.47 Gef. C 72.97 H 7.40 N 4.17
