

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

herausgegeben von der
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

100. Jahrg. Nr. 1

S. 1—374

Rudolf Grewe, Hermann Fischer und Willy Friedrichsen

Die partielle Birch-Reduktion von 1-Benzyl-isochinolin-Derivaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 12. Juli 1966)

Die Verbindung **1**, das salzartige Primärprodukt einer Bischler-Napieralsky-Synthese, läßt sich in einem Schritt in 75-proz. Ausbeute zur sekundären Phenolbase **4** reduzieren. Von hier aus sind zahlreiche 1-substituierte Hydroisochinolon-Derivate zugänglich.

Das einfache, unsubstituierte Octahydroisochinolon **7** (R=H) kann durch Birch-Reduktion aus der entsprechenden aromatischen Tetrahydroisochinolin-Vorstufe dargestellt werden¹⁾. Verbindungen mit der für die Isochinolinalkaloide typischen aromatischen Seitenkette in 1-Stellung (R=Veratryl) lassen sich nach diesem Verfahren nicht gewinnen, weil mit dem Isochinolinsystem auch die Seitenkette reduziert wird. Deshalb hat man solche 1-substituierten Ringsysteme bisher nach dem Robinson-Verfahren aus 4-Piperidon-Derivaten aufgebaut und auf diese Weise erstmalig den Verbindungstyp **7** (R=Veratryl) erhalten²⁾.

Wir haben nun gefunden, daß das Birch-Verfahren auch bei Anwesenheit aromatischer Seitenketten zum Ziele führt, wenn diese eine phenolische Hydroxylgruppe tragen. Führt man also anstelle des Veratrylrestes den Isovanillylrest als Seitenkette ein, so läßt sich der Isochinolinring ohne weiteres partiell reduzieren.

In einer früheren Mitteilung³⁾ haben wir die Synthese der Ausgangsverbindung **1** beschrieben, welche aus Homoisovanillinsäure und 3-Methoxy-phenyläthylamin nach *Bischler-Napieralsky* kristallin in 80-proz. Ausbeute anfällt. Auch die weiteren Stufen zur sekundären Phenolbase **2** sowie zur entsprechenden *N*-Methylverbindung **3** sind bereits bekannt.

Wenn man die tertiäre Phenolbase **3** den Reduktionsbedingungen nach *Birch* unterwirft, indem man der von *Wilds* und *Nelson* modifizierten Arbeitsvorschrift⁴⁾

¹⁾ *A. Marchant* und *A. R. Pinder*, *J. chem. Soc.* [London] **1956**, 327.

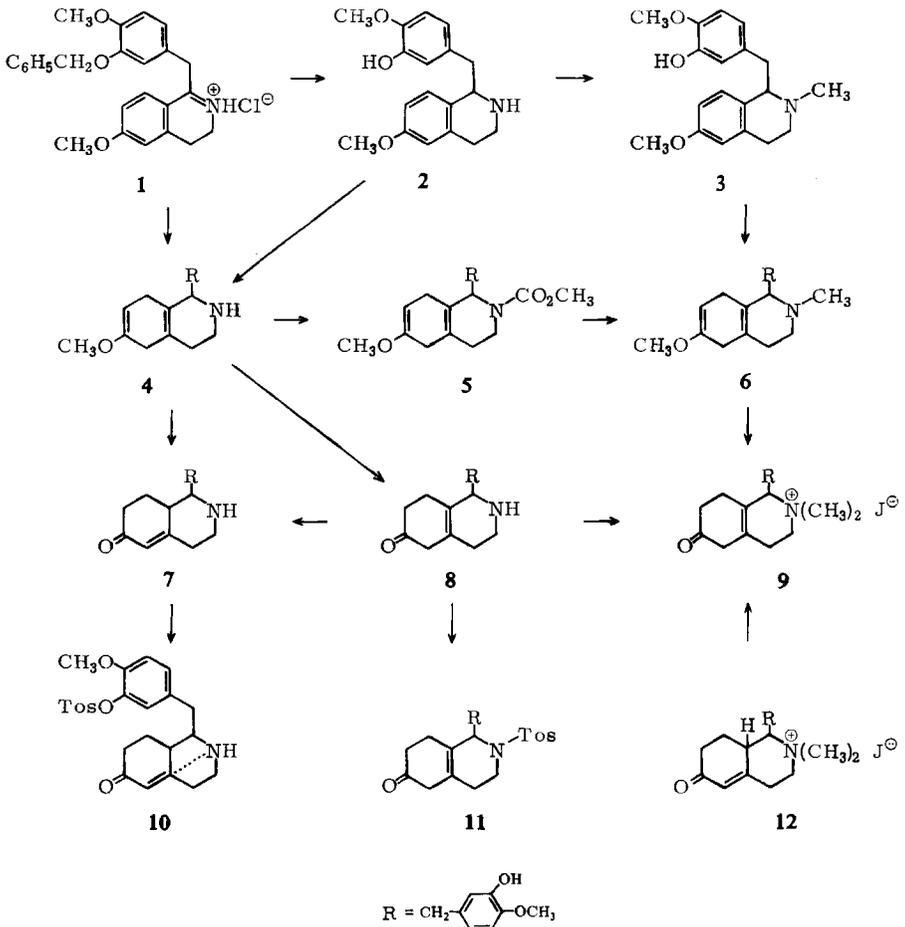
²⁾ *H. G. O. Becker*, *U. Fratz*, *G. Klose* und *K. Heller*, *J. prakt. Chem.* **29**, 142 (1965).

³⁾ *R. Grewe* und *H. Fischer*, *Chem. Ber.* **96**, 1520 (1963).

⁴⁾ *A. L. Wilds* und *N. A. Nelson*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5360 (1953).

folgt, so entsteht in mäßiger Ausbeute die ölige Dihydroverbindung 6, die durch ein kristallines Pikrat charakterisiert werden kann. Die freie Base ist recht luftempfindlich und zudem noch, wie aus dem Dünnschichtchromatogramm hervorgeht, durch Ausgangsmaterial verunreinigt. Da auch die Produkte der sauren Hydrolyse sich an der Luft rasch dunkel färben und nicht kristallin erhalten werden konnten, haben wir auf die weitere Untersuchung der *N*-Methylbase 6 zunächst verzichtet. Die Base läßt sich jedoch, wie weiter unten gezeigt wird, durch Reduktion des Urethans 5 mit Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute und reiner Form darstellen.

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Versuchen liefert die Reduktion der *sekundären* Base 2 ein präparativ brauchbares Ergebnis. Hier liegt das Birch-Gleichgewicht



weltgehend auf der Seite der Dihydroverbindung 4. Der neue Stoff kristallisiert leicht und ist in dieser Form an der Luft beständig. Das IR-Spektrum zeigt 2 scharfe Banden bei 1667 und 1695/cm, die für das Dihydroanisolsystem charakteristisch

sind⁵⁾. Im Dünnschichtchromatogramm des Rohproduktes erkennt man neben der Hauptsatzsubstanz nur noch geringe Mengen des Ausgangsmaterials.

Das Verfahren zur Herstellung von **4** läßt sich wesentlich vereinfachen, indem man das Bischler-Napieralsky-Produkt **1** direkt nach Birch reduziert. Es wird dabei in einer Operation die Azomethin-Doppelbindung hydriert, die Benzyläther-Schutzgruppe in der Seitenkette abgespalten und der aromatische Ring im Isochinolinenteil des Moleküls reduziert. Die Ausbeute an kristalliner, präparativ reiner Dihydroverbindung **4** beträgt 75%, wenn man die im Versuchsteil angegebenen Kühltemperaturen und Versuchszeiten sehr genau einhält; sogar die Durchmischung spielt eine entscheidende Rolle. Obwohl Birch-Reduktionen normalerweise nicht sehr ergiebig sind, lassen sich in unserem Falle in einer handlichen Kleinapparatur jeweils 30 g Substanz umsetzen. Damit ist die Verbindung **4** für weitere Untersuchungen in ausreichender Menge zugänglich.

Durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-methylester wird die Dihydrobase **4** sowohl am N des Isochinolinringes als auch an der phenolischen OH-Gruppe der Seitenkette substituiert. Anschließend alkalische Verseifung macht die phenolische OH-Gruppe wieder frei, und man erhält das kristalline Urethan **5**. Dieses läßt sich mit Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute zur öligen *N*-Methyl-dihydrobase **6** reduzieren. Damit ist auch die anfangs gesuchte tertiäre Birch-Base **6** auf einem Umweg präparativ zugänglich geworden.

Die Enoläthergruppe der Dihydroverbindung **4** wird durch verdünnte Säuren leicht gespalten. Eine wäßrige Kaliumhydrogensulfatlösung liefert bei Raumtemperatur in etwa 30 Min. in 80-proz. Ausbeute die β - γ -ungesättigte Carbonylverbindung **8** vom Schmp. 146°. Diese lagert sich bei Behandlung mit starken Mineralsäuren in die α , β -ungesättigte Form **7** vom Schmp. 194° um; zur präparativen Darstellung von **7** ist es jedoch bequemer, **4** direkt mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure umzusetzen. Die Zuordnung der Formeln wird durch das IR-Spektrum bestätigt.

Aus den beiden Hexahydroisochinolonen **7** bzw. **8** haben wir die entsprechenden Tosylate **10** bzw. **11** sowie die Jodmethylate **12** bzw. **9** dargestellt. Beim Studium dieser Derivate wurden folgende merkwürdige Beobachtungen gemacht.

1. Die Verbindung **10** muß ein Monotosylat sein. Im IR-Spektrum erkennt man die NH-Bande und die *O*-Tosylat-Banden, welche sich von den *N*-Tosylatbanden charakteristisch unterscheiden⁶⁾. Entsprechend läßt sich die Verbindung in ein Jodmethylat überführen, aber sie kuppelt nicht mit Gibbs- bzw. Pauly-Reagenz. Es reagiert also bei der Tosylierung von **7** nur die phenolische Hydroxylgruppe und nicht die sekundäre Aminogruppe. Möglicherweise beruht diese Anomalie auf einer annularen Wechselwirkung zwischen dem Ringstickstoff und der konjugiert ungesättigten Carbonylgruppe, wie sie durch die punktierte Linie in Formel **10** angedeutet wird.

Im Gegensatz zur Verbindung **7** liefert das nicht konjugierte Keton **8** ein normales *N*-Tosylat **11**, welches sich jedoch einfacher und in besserer Ausbeute durch *N*-Tosy-

⁵⁾ G. Stork, J. Amer. chem. Soc. 73, 504 (1951).

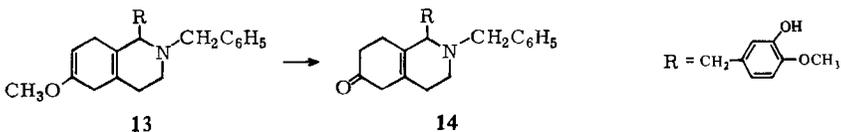
⁶⁾ Die *O*-Tosylatbande von **10** liegt bei 1177/89/cm (aufgespalten), die *N*-Tosylatbande von **11** bei 1143/cm, vgl. K. C. Schreiber, Analyt. Chem. 21, 1168 (1949); R. S. Tipson, J. Amer. chem. Soc. 74, 1354 (1952).

lierung von **4** und anschließende saure Hydrolyse darstellen läßt. An diesem Derivat ist weiterhin bemerkenswert, daß es sich durch Säuren nicht in die α,β -ungesättigte Form umlagern läßt.

2. Die Umsetzung der Dihydroverbindung **6** mit Methyljodid führt nicht zum entsprechenden Jodmethylat, sondern zum Jodmethylat **9**. Die naheliegende Annahme, daß die phenolische Hydroxylgruppe, welche in räumlich günstiger Lage zur Enoläthergruppe steht, etwas mit der leichten Spaltung der Enolgruppe zu tun hat⁷⁾, trifft jedoch nicht zu⁸⁾. Wahrscheinlich bildet sich zunächst das normale Jodmethylat von **6**, welches jedoch extrem hydrolyseempfindlich ist und bereits durch Spuren Jodwasserstoffsäure, welche aus dem Jodmethylat unter den Reaktionsbedingungen entstehen⁹⁾, gespalten wird.

3. Man kann die im Jodmethylat **9** isoliert stehende Doppelbindung nicht in die konjugierte Lage verschieben. Die Reaktion verläuft vielmehr in umgekehrter Richtung: Mit verdünnten Mineralsäuren lagert sich **12** schon bei Raumtemperatur quantitativ in **9** um.

Das Tosylat **11** und das Jodmethylat **9**, beide mit ditertiärer Doppelbindung, sind somit die bevorzugten Formen, während, wenn der Stickstoff nicht substituiert ist, die konjugierte Form **7** die beständige ist. Beim unsubstituierten Ringsystem **7** ($R = H$) sind die Verhältnisse einfacher; bei ihm ist stets die konjugierte Form bevorzugt, auch wenn es am Stickstoff substituiert ist¹⁰⁾. Eine Erklärung ist möglich, wenn man annimmt, daß sowohl die Substitution am Ringstickstoff als auch die Größe der Substituenten R eine Rolle spielt. Wird der Benzylrest in 1-Stellung durch die Substituenten am Stickstoff (vgl. Formel **12**) räumlich in eine Lage gedrängt, welche das H-Atom am Verknüpfungspunkt der Isochinolinringe behindert, so muß die nichtkonjugierte Form **9** bevorzugt sein.



Auch bei den tertiären Basen ist dieser Effekt bemerkbar. Wir haben zwar die *N*-Methylverbindungen dieser Reihe daraufhin noch nicht untersucht, jedoch ist die kristalline *N*-Benzylverbindung **13** leicht aus **4** zugänglich. Auch sie liefert mit Säuren nur die nichtkonjugierte Ketobase **14**.

4. Schon früher hat man gefunden, daß die Ringsysteme vom Typ **7** ($R = H$) Anomalien im UV-Spektrum zeigen¹⁰⁻¹²⁾. Das UV-Maximum, welches nach den Regeln von Woodward bei 244 $m\mu$ auftreten sollte, ist hypsochrom verschoben. Wir können diese Beobachtungen an unseren Verbindungen bestätigen. Die oben be-

⁷⁾ Mechanismus der Enolätherspaltung: *D. M. Jones* und *N. F. Wood*, *J. chem. Soc. [London]* **1964**, 5400; *A. Ledwith* und *H. J. Woods*, *J. chem. Soc. [London]* (B) **1966**, 753.

⁸⁾ *G. Cramm*, Univ. Kiel, unveröffentlichte Versuche.

⁹⁾ *G. Niederist*, *Liebigs Ann. Chem.* **196**, 350 (1879).

¹⁰⁾ *C. B. Clarke* und *A. R. Pinder*, *J. chem. Soc. [London]* **1958**, 1967.

¹¹⁾ *V. Georgian*, *Chem. and Ind.* **1954**, 930; **1957**, 1480.

¹²⁾ *E. M. Kosower* und *D. C. Remy*, *Tetrahedron [London]* **5**, 281 (1959).

schriebenen α,β -ungesättigten Ketone **7**, **10** und **12** zeigen das Absorptionsmaximum bei 226 bis 229 μ . Im Falle des Ammoniumsalzes **12** kann man diese Verschiebung auf eine elektrostatische Wechselwirkung zurückführen¹²⁾; bei den Basen **7** und **10** jedoch ist eine Deutung auf Grund der bisherigen Kenntnisse¹²⁾ nicht möglich.

Beschreibung der Versuche

6-Methoxy-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isoquinolin (4): Man gibt in einen 750-ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer, Einleitungsrohr und Natronkalkrohr versehen ist, 50 ccm Äther, kühlt mit Methanol/Trockeneis auf -70° ab und gießt direkt aus der Bombe 400 ccm flüss. NH_3 hinein. Man fügt 14 g Lithium (2 g-Atom) in bohngroßen Stücken in schneller Folge hinzu und danach unter gutem Rühren 30,9 g (0,07 Mol) fein pulverisiertes „Bischler-Napieralsky-Produkt“¹³⁾. Auf der Oberfläche der tiefblauen Lösung bildet sich eine goldfarbene, metallisch glänzende Schicht. Man sorgt dafür, daß diese Schicht dauernd aufgewirbelt wird, indem man den Rührer in der Nähe der Oberfläche anordnet. Die Mischung wird 3,5 Stdn. gerührt, wobei man die Badtemp. möglichst genau zwischen -55 und -65° hält. Dann tropft man unter fortgesetzter Kühlung und Rührung bei einer Badtemp. von -45 bis -55° etwa 100 ccm absol. Äthanol im Laufe von etwa 45 Min. hinzu, bis die Lösung entfärbt ist. Anschließend wird das Ammoniak abgedampft, indem man den Kolben vorsichtig in ein Gefäß mit Leitungswasser eintaucht. Die Mischung wird weiterhin gerührt, um Siedeverzüge zu vermeiden. Das Leitungswasser kühlt sich schnell ab und gefriert an der Kolbenwandung. Erst jetzt wird das Wassergefäß mit einer elektrischen Heizplatte beheizt, worauf das Ammoniak in kurzer Zeit verdampft. Unter vermindertem Druck werden Ammoniak-Reste und der Äther abgepumpt (anfängs starke Schaumbildung!). Man fügt 500 ccm Wasser sowie unter kräftigem Rühren 120 g (2,25 Mol) Ammoniumchlorid hinzu. Die ausgefallene kristalline Masse wird nach 10 Min. abgesaugt, mit reichlich Wasser gewaschen und möglichst trocken abgepreßt. Man digeriert mit wenig eiskaltem Methanol, preßt scharf ab und löst schließlich in 1 l sied. Methanol. Die Lösung wird kurz mit Aktivkohle gekocht und schnell durch eine vorgewärmte Nutsche filtriert. Man erhält 15,8 g (75%) farblose Nadeln vom Schmp. $178-180^\circ$. Aus der Mutterlauge lassen sich durch Einengen noch weitere 5% etwas weniger reinen Materials gewinnen. Zur Analyse wird einige Male aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 182° .

$C_{18}H_{23}NO_3$ (301,4) Ber. C 71,73 H 7,69 N 4,65 Gef. C 71,45 H 7,78 N 4,80

IR (KBr): 1667, 1695/cm (Dihydroanisolsystem⁵⁾); 3297/cm (N—H).

Nach dem gleichen Verfahren läßt sich **4** auch aus **2**³⁾ darstellen.

6-Methoxy-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-2-methoxycarbonyl-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isoquinolin (5): Eine Lösung von 3,0 g (10 mMol) **4** in 50 ccm 2*n* NaOH wird mit 30 ccm Aceton versetzt und auf $+10^\circ$ abgekühlt. Man tropft unter Rühren 3,8 ccm Chlorameisensäure-methylester (50 mMol) hinzu und kühlt nach 10 Min. auf -5° ab. Es werden nun weitere 1,9 ccm Chlorameisensäure-methylester zugetropft und noch 1,5 Stdn. bei -5° gerührt. Anschließend verdünnt man mit 50 ccm Wasser, saugt ab und wäscht solange mit Wasser nach, bis das Wasser neutral reagiert. Der Rückstand wird über P_2O_5 i. Vak. getrocknet: 4,2 g. Zur Analyse wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Farblose Plättchen vom Schmp. $134-136^\circ$.

$C_{22}H_{27}NO_7$ (417,4) Ber. C 63,30 H 6,52 N 3,36 Gef. C 63,35 H 6,33 N 3,56

4,2 g (10 mMol) dieser *O,N*-Bis-methoxycarbonyl-Verbindung (fein pulverisiert) werden in 100 ccm 1*n* NaOH und 30 ccm Methanol suspendiert und unter N_2 2 Stdn. bei 60° gerührt. Danach soll die Lösung klar sein. Man verdünnt mit 100 ccm Wasser, versetzt mit 20 g

NH₄Cl und extrahiert mit Chloroform. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Der schaumige Rückstand wird aus wenig Methanol kristallin. Ausb. 2.9 g; Schmp. 144°.

C₂₀H₂₅NO₅ (359.4) Ber. C 66.83 H 7.01 N 3.90 Gef. C 66.71 H 7.05 N 3.85

6-Methoxy-2-methyl-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (6)

a) 0.70 g (100 mg-Atom) *Lithium* werden in 50 ccm flüss. *Ammoniak* gelöst und 0.63 g (2 mMol) der Base 3³) zugegeben. Es wird 30 Min. bei -60° gerührt und darauf 10 ccm absol. Äthanol langsam zugetropft. Wenn die Blaufärbung verschwunden ist, wird das *Ammoniak* abgedampft und der Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst. Nach Zugabe von 8 g NH₄Cl wird mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Der schaumige, gelbbraune Rückstand wird mit gesätt. äthanolischer Pikrinsäurelösung versetzt; (äquivalente Menge, damit die Lösung nicht sauer wird). Man erhält 0.65 g *Pikrat*, welches nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wäbr. Äthanol bei 162° schmilzt.

b) Eine Lösung von 0.23 g (6 mMol) *LiAlH₄* in 25 ccm absol. Äther wird mit 0.72 g (2 mMol) 5 versetzt und 25 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Das überschüss. *LiAlH₄* wird vorsichtig mit 1 ccm Wasser zersetzt. Man fügt eine Lösung von 8.5 g Seignettesalz in 30 ccm Wasser hinzu und bringt mit wäbr. Weinsäurelösung auf pH 7.5-8. Die Ätherschicht wird abgetrennt, die Lösung mit Chloroform extrahiert, Chloroformextrakt und Ätherschicht vereinigt, mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen erhält man 0.63 g eines amorphen Produktes, welches in 10 ccm 80-proz. Äthanol gelöst, mit 2 Tropfen 2*n* NaOH sowie bei 40° mit 8.0 ccm gesätt. äthanolischer Pikrinsäurelösung versetzt wird. Man erhält 0.88 g *Pikrat* vom Schmp. 162°, welches mit dem nach a) hergestellten Produkt nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch ist.

C₁₉H₂₆NO₃]C₆H₂N₃O₇ (544.5) Ber. C 55.14 H 5.18 N 10.29 2 OCH₃ 11.40
Gef. C 55.03 H 5.29 N 10.36 OCH₃ 11.12

IR (*Pikrat* in KBr): 1672, 1706/cm (Dihydroanisolsystem)⁵).

1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.6.7.8.9-octahydro-isochinolon-(6) (7): 10 g 4 werden in kleinen Portionen in 25 ccm eisgekühlte 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* unter Rühren eingetragen. Anschließend muß das Eisbad sofort entfernt werden, da sonst das Hydrobromid der Base 4 auskristallisiert. Die homogene Mischung wird 2 Tage bei Raumtemp. und anschließend noch 2 Tage im Kühlschrank stehengelassen. Das Hydrobromid der Base 7 kristallisiert dabei langsam aus. Man gibt 20 ccm Aceton hinzu, läßt noch 1 Stde. im Kühlschrank stehen, saugt ab und erhält 11.4 g Hydrobromid (94%) vom Schmp. 165-167° (Zers.). Durch dreimaliges (verlustreiches) Umkristallisieren aus Äthanol kann man das reine *Hydrobromid* vom Schmp. 184° (Zers.) erhalten. IR (KBr): 1657/cm (C=O).

Eine Suspension des rohen Hydrobromids in Wasser wird mit *Ammoniak* auf pH 8 gebracht und 6mal mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Die Substanz schmilzt bei 193°; die Ausb. beträgt 7.6 g (80%). Zur Analyse kristallisiert man einige Male aus Äthanol um: Schmp. 194°.

C₁₇H₂₁NO₃ (287.3) Ber. C 71.05 H 7.37 N 4.87 Gef. C 71.05 H 7.38 N 4.93

IR (KBr): 3286/cm (N-H), 1670/cm (α,β-ungesätt. Keton); UV (CH₃OH): λ_{max} 228.5 mμ (log ε = 4.65).

1-[3-Hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolon-(6)(8): 3.01 g (10 mMol) 4 werden in 10 ccm bei 20° gesättigter wäbr. *Kaliumhydrogensulfatlösung* gelöst, worauf sich

alsbald Kristalle abscheiden. Nach 30 Min. gibt man 10 ccm Wasser hinzu, versetzt die klare Lösung mit 2.5 ccm konz. Ammoniaklösung und extrahiert mit Chloroform. Die Auszüge werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand liefert, aus Aceton umkristallisiert, 2.30 g (80%) Substanz vom Schmp. 143°. Zur Analyse wird mehrmals aus Aceton umkristallisiert: Schmp. 146°.

$C_{17}H_{21}NO_3$ (287.3) Ber. C 71.05 H 7.37 N 4.87 Gef. C 71.36 H 7.32 N 4.90
IR (KBr): 1710/cm (C=O); 3294/cm (N—H).

Jodmethylat 9

a) 0.63 g (2 mMol) **6** werden mit 3.4 ccm Methanol, 0.6 ccm H_2O und 2 ccm *Methyljodid* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man dampft ab, trocknet den Rückstand über Phosphor-pentoxid und kristallisiert aus wenig 96-proz. unvergältem Äthanol um. Man erhält 0.68 g (77%) Substanz vom Schmp. 162–164° (Sinterung ab 158°). Zur Analyse wird 3mal aus Äthanol umkristallisiert: Schmp. 166° (Zers.).

$C_{19}H_{26}NO_3J$ (443.3) Ber. C 51.47 H 5.91 J 28.63 I OCH₃ 7.00
Gef. C 51.69 H 5.99 J 28.74 OCH₃ 7.56

IR (KBr): 1705/cm (C=O).

b) 96 mg (0.33 mMol) **8** und 28 mg (0.33 mMol) Natriumhydrogencarbonat werden mit 1 ccm *Methyljodid* und 10 ccm Aceton 14 Stdn. unter Rühren zum Sieden erwärmt. Die dabei kristallin ausfallende Verbindung wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen; sie schmilzt bei 166° und ist mit dem nach a) hergestellten Produkt identisch (Ausb. 90%).

1-[4-Methoxy-3-(*p*-toluolsulfonyloxy)-benzyl]-1.2.3.4.6.7.8.9-octahydro-isochinolon-(6) (**10**): 0.78 g *Hydrobromid der Base 7* werden in 4 ccm Pyridin suspendiert und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 1.14 g *p*-Toluolsulfochlorid in 4 ccm Pyridin versetzt. Man läßt 2–3 Tage bei +7° stehen, fügt 10 ccm Eiswasser hinzu, bringt mit Salzsäure auf pH 6–7 und extrahiert mit Chloroform. Die Auszüge werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die dunkelgefärbte Lösung wird auf eine kurze Säule mit Al_2O_3 (stand. n. Brockmann) gegeben, worauf man mit Benzol, welches 2% Methanol enthält, eluiert. Nach Abdampfen des Eluats wird der Rückstand aus wenig reinem Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.69 g (73%). Zur Analyse wird zuerst aus Benzol und dann mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 156°.

$C_{24}H_{27}NO_5S$ (441.5) Ber. C 65.28 H 6.16 S 7.26 Gef. C 65.10 H 5.98 S 7.28

IR (KBr): 3320/cm (NH), 1668/cm (α,β -ungesätt. Keton), 1370, 1189, 1177/cm (*O*-Tosyl⁶).
IR (CHCl₃): 3318, 1663, 1372, 1186, 1175/cm.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ϵ): 226 m μ (4.5).

Jodmethylat: 0.22 g (0.5 mMol) **10** werden mit 0.04 g Natriumhydrogencarbonat (0.5 mMol) und 2 ccm *Methyljodid* in 3 ccm Methanol 2.5 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abdampfen kristallisiert man aus Äthanol unter Zusatz von wenig Wasser um. Zur Analyse wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 222°.

$C_{26}H_{32}NO_5SJ$ (597.5) Ber. C 52.26 H 5.39 J 21.24 S 5.36
Gef. C 51.63 H 5.26 J 19.86 S 5.00

2-[*p*-Toluolsulfonyl]-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolon-(6) (**11**): 5.0 g *Base 4* werden in 50 ccm Pyridin suspendiert und eine Lösung von 9.5 g *p*-Toluolsulfochlorid in wenig Pyridin unter Eiskühlung zugetropft. Nach 40stdg. Stehenlassen bei +7° gießt man in 500 ccm Eiswasser, extrahiert 4mal mit je 50 ccm Chloroform, wäscht den Extrakt 3mal mit je 150 ccm Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ab. Der Rückstand wird mit 5 g KOH in 60 ccm Methanol 1.5 Stdn. gekocht, danach das Methanol

zum größten Teil i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 300 ccm Wasser verdünnt. Man fällt mit 20 g Ammoniumchlorid aus, saugt nach 15 Min. ab, trocknet über P_2O_5 , löst in Benzol, kocht mit Tierkohle und filtriert. Das Filtrat wird auf 20–30 ccm eingengt, worauf 6.0 g *N-Tosylverbindung* (80%) vom Schmp. 156–159° langsam auskristallisieren. Zur Analyse wird mehrmals aus Benzol umkristallisiert: Schmp. 157–160°.

$C_{25}H_{29}NO_5S$ (455.6) Ber. C 65.91 H 6.42 S 7.04 Gef. C 66.27 H 6.51 S 6.87

IR (KBr): 1666, 1698/cm (Dihydroanisolsystem⁵⁾); 3500/cm (phenolische OH-Gruppe).

4.6 g (10 mMol) dieser *N-Tosylverbindung* werden in 30 ccm Dioxan in der Wärme gelöst. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen und versetzt mit 10 ccm 2*n* HCl. Nach etwa 15 Min. beginnt sich die Verbindung **11** abzuschneiden. Man rührt noch 1.5 Stdn., verdünnt langsam mit 0.7 l Wasser, saugt ab und trocknet. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ (4.4 g). Zur Analyse wird mehrmals aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 187° (ab 182° Sinterung).

$C_{24}H_{27}NO_5S$ (441.5) Ber. C 65.28 H 6.16 S 7.26 Gef. C 65.28 H 6.07 S 7.23

IR (KBr): 1712/cm (C=O), 3450/cm (phenol. OH).

Das Tosylat **11** ist auch durch Umsetzung von **8** mit *p-Toluolsulfochlorid* in Pyridin zugänglich.

Jodmethylat 12: 0.29 g **7** (1 mMol) werden mit 0.08 g Natriumhydrogencarbonat (1 mMol) und 1 ccm *Methyljodid* in 10 ccm Aceton 14 Stdn. unter kräftigem Rühren zum Sieden erwärmt. Dabei kristallisieren 0.40 g des Produktes (90%) vom Schmp. 212° (Zers.) langsam aus. Zur Analyse wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Da sich das Produkt dabei schwach gelb färbt, muß es zum Schluß mit heißem Aceton gewaschen werden. Schmp. 218–220° (Zers.).

$C_{19}H_{26}NO_3J$ (443.3) Ber. C 51.47 H 5.91 J 28.63 Gef. C 51.40 H 5.78 J 29.96

UV (CH_3OH): λ_{max} (log ϵ) = 229 $m\mu$ (4.29). (Die Vergleichsküvette enthielt eine äquivalente Menge Kaliumjodid in CH_3OH).

Umlagerung: Eine Probe des *Jodmethylats 12* (etwa 0.02 g) wird in 5 ccm 5*n* HCl gelöst und 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Das Produkt (Schmp. 162° aus Aceton) ist mit dem *Jodmethylat 9* identisch.

6-Methoxy-2-benzyl-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (13): 3.0 g (10 mMol) **4** werden in 25 ccm absol. Chloroform suspendiert, 4.2 ccm *Triäthylamin* (30 mMol) und 2.9 ccm *Benzylchlorid* (25 mMol) zugegeben und 36 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man wäscht die Chloroformschicht 3 mal mit je 15 ccm Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Der kristalline Rückstand wird mit 10 ccm Methanol versetzt und nach 15 Min. abgesaugt. Ausb. 3.1 g (80%); Schmp. 158°. Zur Analyse wird aus Methanol oder aus Chloroform umkristallisiert: Schmp. 164°.

$C_{25}H_{29}NO_3$ (391.5) Ber. C 76.69 H 7.47 N 3.58 Gef. C 77.36 H 7.39 N 3.50

IR (KBr): 1670, 1700/cm (Dihydroanisol-System⁵⁾).

2-Benzyl-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolin-(6) (14): 3.9 g (10 mMol) **13** werden in 55 ccm 0.2*n* HCl eingetragen und 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Danach stellt man mit 2*n* NH_3 auf pH 8 ein, extrahiert 4 mal mit Chloroform, wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand liefert, aus Äthanol umkristallisiert, 3.50 g Substanz (93%) vom Schmp. 137–143°. Zur Reinigung für die Analyse wird in sehr wenig Tetrahydrofuran gelöst und mit der zwanzigfachen Menge Äther versetzt. Die glasklaren, ganz schwach gelblichen Kristalle schmelzen bei 142–143.5°.

$C_{24}H_{27}NO_3$ (377.5) Ber. C 76.36 H 7.21 N 3.71 Gef. C 76.56 H 7.22 N 3.69

IR (KBr): 1700/cm (C=O), 3430/cm (phenol. OH).

[294/66]