

Diese Verbindung hat die gleichen physikalischen Eigenschaften wie das Produkt, welches bei der Herstellung von (+)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan<sup>8</sup>) als Nebenprodukt isoliert werden konnte.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) durchgeführt.

Die Spektren wurden in unserer physiko-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Kofler) von Dr. J. Würsch aufgenommen.

#### SUMMARY.

The structure of the by-products which are formed during the ring closure to morphinans from the corresponding octahydro-isochinoline has been elucidated. They are compounds of apomorphine-like structure: 6-methyl- (benzyl- or allyl-)-10-hydroxy-1,2,3,3a,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-4H-dibenzo-[de,g]quinolines (VII, XV, XVII).

Wissenschaftliche Laboratorien der  
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

## 164. Hydroxy-Morphinane.

9. Mitteilung<sup>1</sup>).

### Versuche zur Racemisierung optisch aktiver 1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinoline

von A. Brossi und O. Schnider.

(13. VI. 56.)

Bei der Synthese optisch aktiver Morphinanverbindungen aus Benzyl-octahydro-isochinolinen scheint es zweckmässig, die Spaltung in die optischen Antipoden nicht erst beim Endprodukt, sondern schon vor der Cyclisierung vorzunehmen. Das bei der Spaltung anfallende unerwünschte Isomere kann wieder in den Syntheseprozess eingliedert werden, wenn es gelingt, durch vorübergehende Eliminierung des Asymmetriezentrums in 1-Stellung das Racemat zurückzugewinnen. Beim 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin konnte dieses Ziel durch oxydative Ringspaltung und erneute Cyclisierung erreicht werden<sup>2</sup>).

Bei den in der 7. Mitteilung dieser Reihe<sup>3</sup>) beschriebenen 1-Benzyl-octahydro-isochinolinderivaten I und II mit sekundärem Stickstoffatom besteht nun die Möglichkeit, das Asymmetriezentrum durch Einführen einer Doppelbindung zwischen asymmetrischem Kohlen-

<sup>1</sup>) 8. Mitteilung, Helv. **39**, 1371 (1956).

<sup>2</sup>) O. Schnider, A. Brossi & K. Vogler, Helv. **37**, 710 (1954).

<sup>3</sup>) J. Hellerbach, A. Grüssner & O. Schnider, Helv. **39**, 429 (1956).

stoffatom und Stickstoffatom aufzuheben. Bei der anschliessenden Hydrierung der Doppelbindung bildet sich das Racemat zurück. Ähnliche Reaktionsfolgen sind in der Literatur mehrfach aufgeführt. Da vorerst die klassischen Methoden, die Dehydrierung mit Jod in alkoholischer Lösung<sup>4)</sup> und diejenige mit Quecksilber-(II)-acetat<sup>5)</sup>, wenig brauchbare Resultate lieferten, wurde die katalytische Dehydrierung versucht.

Da die optisch aktiven Phenolbasen Ia oder Ib kristalline Verbindungen von hohem Smp. darstellen, wogegen die daraus durch O-Methylierung leicht erhältlichen, optisch aktiven Methyläther IIa bzw. IIb Öle sind, wurden für unsere ersten Dehydrierungsversuche die letzteren vorgezogen. Sie sind bei uns erstmals durch optische Spaltung des Racemats (II) mittels Mandelsäure erhalten worden<sup>6)</sup>.

Schon bei den ersten Dehydrierungsversuchen, deren Ausführung darin bestand, dass die Methyläther IIa oder IIb in Gegenwart von Palladiumkohle unter Stickstoff erhitzt wurden, konnte nachgewiesen werden, dass das optische Drehvermögen der eingesetzten Basen nach einiger Zeit beträchtlich erniedrigt war. Die papierchromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte ergab neben wenig, evtl. teilweise racemisiertem Ausgangsmaterial das Vorhandensein einer neuen Komponente, die unter den angewandten Bedingungen<sup>7)</sup> rascher wanderte. Sie konnte leicht als Pikrat vom Smp. 148° oder als Hydrobromid vom Smp. 216° isoliert werden.

Die aus diesen Salzen gewonnene, anfänglich ölige, später spontan kristallisierende Base vom Smp. 38° besitzt die Bruttoformel  $C_{17}H_{19}ON$ . Mit Methyljodid in Aceton wird in quantitativer Ausbeute ein hellgelbes Jodmethylat vom Smp. 168° erhalten. Die neu gewonnene Base ist im Gegensatz zum Ausgangsmaterial optisch inaktiv, schwächer basisch, und sie besitzt im UV.-Absorptionsspektrum ein kurzwelligeres Maximum (265 m $\mu$ ) von erhöhter Extinktion.

Diese Daten stehen mit der Bildung eines Pyridin-Ringes in Einklang. Der neuen Verbindung muss somit die Konstitution des 1-(p-Methoxybenzyl)-5, 6, 7, 8-tetrahydro-isochinolins (IV) zukommen. Tatsächlich sind die Smp. von Pikrat, Base und Jodmethylat X mit den Angaben von *R. Grewe, A. Mondon & E. Nolte*, die diese Verbindungen beschrieben haben<sup>8)</sup>, in völliger Übereinstimmung. Eine präparativ ergiebige Darstellung der für die weiteren Umsetzungen brauchbaren Base IV wurde später darin gefunden, dass man die optisch aktiven oder das racemische 1-(p-Methoxybenzyl)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydro-isochinolin (IIa, IIb oder II) in Gegenwart von *Raney-Nickel* in 1-Methylnaphthalin als Solvens längere Zeit erhitzte.

In fast ebenso guter Ausbeute können die Hydroxyverbindungen (Ia, Ib oder I) in Tetralin dehydriert werden, wobei als Katalysator vorteilhaft Palladiumkohle angewendet wird. Die Aufarbeitung gelingt hier besonders gut über das 1-(Acetoxybenzyl)-5, 6, 7, 8-tetra-

4) *Z. B. J. S. Buck et al.*, *J. chem. Soc.* **127**, 1462 (1925).

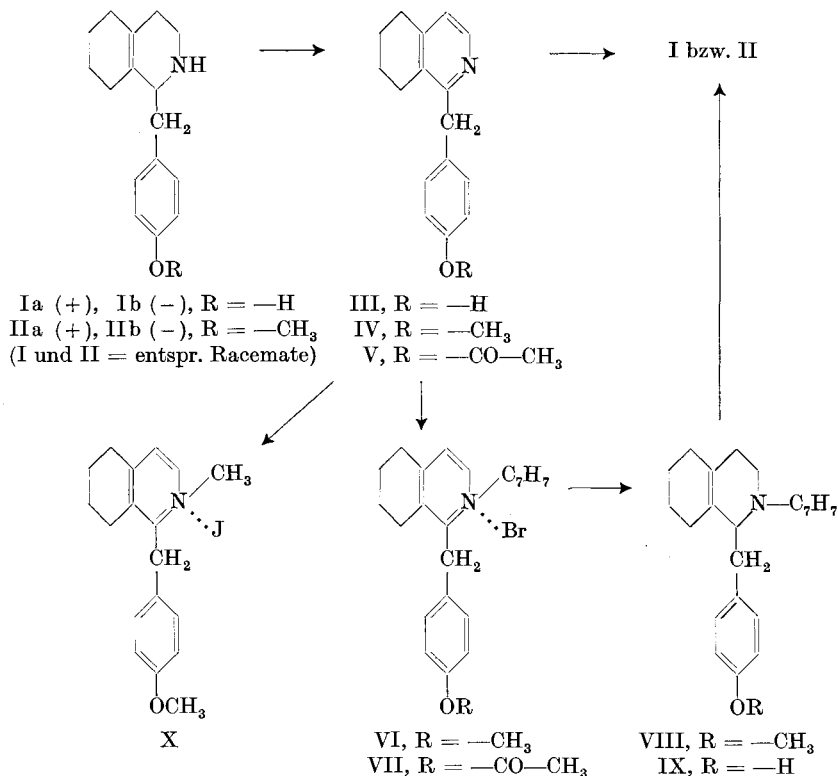
5) *E. Späth & T. Meinhard*, *Ber. deutsch. Chem. Ges.* **75**, 406 (1942).

6) Die optischen Spaltungen wurden von Herrn Dr. *K. Vogler* ausgeführt.

7) *A. Brossi, O. Häfliger & O. Schnider*, *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 62 (1955).

8) *Liebigs Ann. Chem.* **564**, 161 (1949).

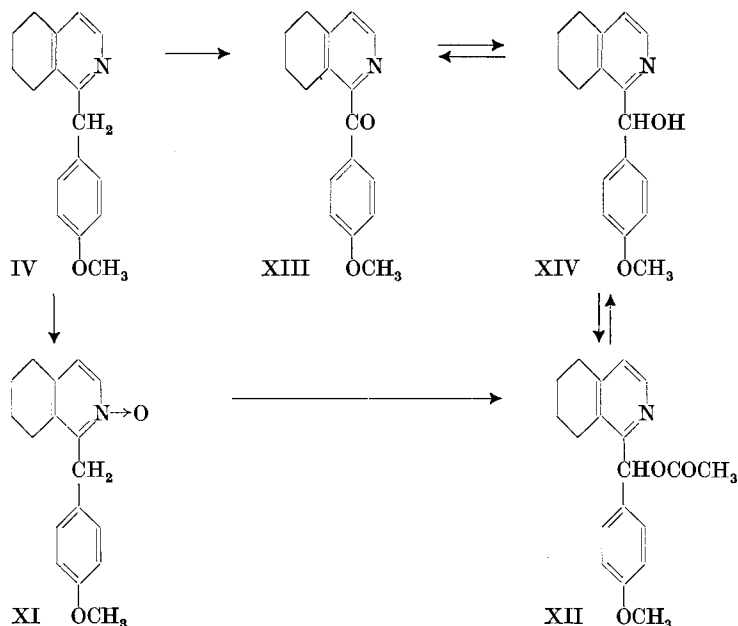
hydro-isochinolin (V). Auch das so gewonnene 1-(p-Hydroxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (III), seine Salze und Derivate, sind nach Smp. und Eigenschaften mit der bereits von *R. Grewe et al.*<sup>8)</sup> synthetisierten Verbindung identisch.



Zur Gewinnung der gesuchten rac. Octahydro-Verbindungen konnten wir nun den von den deutschen Autoren<sup>8)</sup> prinzipiell vorgezeichneten Weg beschreiten, der darin besteht, quartäre Salze von IV bzw. V zu hydrieren. Wir wählten als quartäre Salze die Brombenzylate, da deren N-Substituent sich in einer späteren Stufe leicht wieder hydrogenolytisch entfernen lässt. Die Umsetzung von IV mit Benzylbromid führt zum kristallinen Brombenzylat VI; Benzylchlorid reagierte nicht. Mit der Phenolbase III setzte sich Benzylbromid erst um, nachdem das phenolische Hydroxyl, z. B. durch Acetylierung, geschützt war; dabei wird VII erhalten.

Die beiden Brombenzylate VI und VII können über Platin-Katalysator zu N-Benzyl-octahydro-isoquinolinen reduziert werden, wobei es sich auch in unserem Fall als notwendig erwies, mindestens das erste Mol. Wasserstoff in alkalischem Milieu aufnehmen zu lassen. Nach Ansäuern der Lösung im Hydriergefäß wird hierauf ein zweites

Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Reaktion kann, wie schon von anderer Seite erwähnt, so gedeutet werden, dass die Molekel sich unter dem Einfluss von Alkali zu einem p-substituierten 1-Benzyliden-N-benzyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin umlagert; das erste Mol. Wasserstoff wird dann zur Absättigung der ungesättigten Seitenkette und das zweite Mol. Wasserstoff zur Hydrierung der Doppelbindung in 3,4-Stellung verbraucht. Aus VI wird so das 1-(p-Methoxybenzyl)-N-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (VIII) und aus VII das 1-(p-Hydroxybenzyl)-N-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IX) erhalten, wobei die p-ständige Acetoxygruppe während der Reduktion verseift wird. Die Entbenzylierung der tertiären Basen VIII und IX erfolgt nun in einer weiteren Stufe, z. B. durch Reduktion in Methanol, über Palladium-Kohle. Die erhaltenen Octahydro-isochinoline I (aus IX) und II (aus VIII) sind in allen Belangen mit den bereits bekannten racemischen Verbindungen identisch.



Dieses umständliche Verfahren zur Herstellung von Octahydroisochinolininen aus 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolininen veranlasste uns, auch einfachere Methoden, wie z. B. die Reduktion mit Natrium in Alkoholen, zu untersuchen. Das 1-(p-Hydroxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (III) und sein Methyläther IV können mit Natrium in Isoamylalkohol in ca. 15% bzw. 40% Ausbeute in die gewünschten Octahydro-Verbindungen I bzw. II übergeführt werden. Die papierchromatographische Analyse des Rohprodukts ergab die Abwesenheit von Ausgangsmaterial. Dagegen sind als Nebenprodukte wohl Deca-

hydro-Basen entstanden, deren Isolierung jedoch nicht gelang und die unter den angewandten Bedingungen auch kaum von ihren Octahydro-Analogen unterschieden werden können.

Kürzlich hat *H. Henecka*<sup>9)</sup> das 1-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin durch Druckhydrierung von 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin über *Raney*-Nickel dargestellt. Unsere unter den gleichen Bedingungen ausgeführten Hydrierungsversuche führten in der *p*-Methoxy-Reihe nicht zum Ziel. Orientierungshalber wurde auch die katalytische Druckhydrierung von (+)-1-(*p*-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (Ia) über Palladium-Kohle als Katalysator untersucht. Bei Temperaturen über 150° wurde dabei eine neue, optisch aktive Phenolbase der Bruttoformel  $C_{16}H_{23}ON$  erhalten, die noch das gleiche UV.-Absorptionsspektrum wie das Ausgangsmaterial besitzt. Es dürfte sich um das (+)-1-(*p*-Hydroxybenzyl)-trans-decahydro-isochinolin handeln, womit gezeigt wird, dass die 9,10-Doppelbindung des Octahydro-isochinolins Ia unter diesen Bedingungen Wasserstoff anlagert, bevor der aromatische Ring des Substituenten hydriert wird.

Nachdem nun 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinoline leicht zugänglich waren, erschien es reizvoll zu untersuchen, ob sich bei diesen eine Sauerstofffunktion in die aktivierte Methylengruppe des Benzyl-Restes einführen liesse. Dabei sollte, z. B. aus IV, das bereits von *R. Grewe* et al.<sup>8)</sup> hergestellte 1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIII) entstehen, und daraus sollte auch das 1-( $\alpha$ -Hydroxyanisyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIV) zugänglich sein. Beide Verbindungen besitzen neben chemischem auch pharmakologisches Interesse. Die Oxydation von 1-(*p*-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (IV) mit Selendioxyd in Dioxan führt wie erwartet zum 1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIII) vom Smp. 65–66°, das kaum mehr basische Eigenschaften besitzt. Bei der katalytischen Reduktion über Platin-Katalysator wird daraus die Hydroxy-Base XIV erhalten, deren saures Sulfat, in Übereinstimmung mit der Literatur, bei 197–198° unter Rotfärbung schmilzt. Die Behandlung von XIV mit Essigsäureanhydrid führt zum 1-( $\alpha$ -Acetoxyanisyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XII), dessen Pikrat bei 158° schmilzt. Ein anderer Weg zu der in der Seitenkette hydroxylierten Verbindung XIV führt in Analogie zu Versuchen in der  $\alpha$ -Picolin-Reihe<sup>10)</sup> über das N-Oxyd des 1-(*p*-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolins (XI) vom Smp. 150°, das bei der Oxydation von IV mit Wasserstoffsuperoxyd in Eisessiglösung erhalten wird. Das N-Oxyd XI lagert sich bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid zum bereits erwähnten 1-( $\alpha$ -Acetoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XII) um. Die Hydro-

<sup>9)</sup> Liebigs Ann. Chem. **583**, 110 (1953).

<sup>10)</sup> Zusammenfassung: *V. Boekelheide*, Chemistry and Ind. **1955**, 1423.

lyse von XII führt in guter Ausbeute zur Hydroxy-Base XIV, deren Oxydation schliesslich wiederum das 1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIII) ergibt.

Durch diese einfachen Reaktionsfolgen sind, ausgehend von den heute technisch gewonnenen Octahydro-isochinolin, Verbindungen zugänglich, die früher nur über viele Stufen synthetisiert werden konnten.

Die pharmakologische Untersuchung des 1-(p-Hydroxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolins (III), seines Methyläthers IV und des 1-( $\alpha$ -Hydroxyanisyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolins (XIV) ergab, dass diese Verbindungen dem Papaverin ähnliche Wirkung zeigen<sup>11</sup>).

### Experimenteller Teil<sup>12</sup>).

(-)-1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IIb) aus opt. akt. Phenolbase Ib. 34 g (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (Ib)<sup>1</sup> werden in 1,1 l Toluol gelöst und die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert. Nach dem Erkalten wird unter Rühren die Methylierungslauge zugegeben. — Diese wird erhalten, indem man 51 g Phenyl-trimethyl-ammoniumchlorid in 100 cm<sup>3</sup> Methanol löst und unter Eiskühlung mit 53 g methanolischer Kalilauge (31,5-proz.) versetzt. Die Temperatur soll 25° nicht übersteigen. Zum Gemisch gibt man hierauf 100 cm<sup>3</sup> Toluol und filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid. Das Filtrat (Methylierungslauge) wird sofort verwendet. — Nach dem Zugeben wird 15 Min. bei Zimmertemperatur gerührt, dann das Methanol abdestilliert. Nach dem Erkalten wird die Toluollösung mit Natronlauge und Wasser gewaschen, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält nach dem Abtrennen des Dimethylanilins als Vorlauf 27 g einer hochsiedenden Fraktion von 138—140°/0,05 mm. Die Base wird über das Tartrat gereinigt. Man erhält nach dem Umlösen aus Sprit-Äther 30 g optisch reines Tartrat vom Smp. 186—187°.  $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1 in Methanol).

$C_{17}H_{23}ON, C_4H_6O_6$  Ber. C 61,90 H 7,17% Gef. C 61,97 H 7,05%

Die aus dem optisch reinen Tartrat auf übliche Weise gewonnene und im Hochvakuum destillierte Base IIb zeigt das optische Drehvermögen  $[\alpha]_D^{20} = -148^\circ \pm 2^\circ$  (c = 2 in Methanol). Oxalat, Smp. 180°;  $[\alpha]_D^{20} = -109^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1 in Methanol)<sup>13</sup>.

UV.-Absorptionsspektrum von IIb:  $\lambda_{max} = 226 \mu\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,13$ ;  $\lambda_{max} = 278 \mu\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,25$ .

$pK_a = 8,41$ <sup>14</sup>).

(+)-1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IIa) aus opt. akt. Phenolbase Ia. Die Methylierung von (+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (Ia)<sup>1</sup> wird genau ausgeführt wie bei der Darstellung der

<sup>11</sup>) Die pharmakologische Untersuchung wurde in unserer medizinischen Forschungsabteilung durch Frl. Dr. H. Besendorf durchgeführt.

<sup>12</sup>) Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung mit einem Beckman-Spectrophotometer, Modell DU, aufgenommen.

<sup>13</sup>) Die optische Reinheit der Verbindung geht daraus hervor, dass die hydrierende N-Methylierung von Ib mit Formaldehydlösung über Raney-Nickel sofort ein optisch reines Oxalat von (-)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin liefert. Das optische Drehvermögen der Base und ihrer Derivate steht auch mit dem Drehvermögen der Präparate in Einklang, die Dr. K. Vogler durch optische Spaltung von rac. 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin mittels opt. aktiver Mandelsäure gewonnen hat.

<sup>14</sup>) Alle  $pK_a$ -Werte wurden potentiometrisch ermittelt. Es wurden ca. 5 Mikroäquivalente der Substanz in 0,5 cm<sup>3</sup> Cellosolve mit 0,1-n. Lösungen titriert.

(-)-Base IIb beschrieben. Das (+)-1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin-hydrochlorid (IIa) schmilzt bei 191—193°. Ausbeute 60%.  $[\alpha]_D^{20} = +139^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1$  in Methanol).

$C_{17}H_{23}ON, HCl$	Ber. C 69,49	H 8,26	Cl 12,10%
	Gef. „ 69,73	„ 8,00	„ 12,02%

Die aus dem optisch reinen Hydrochlorid auf übliche Weise gewonnene und im Hochvakuum destillierte Base IIa zeigt das optische Drehvermögen  $[\alpha]_D^{20} = +150^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 2$  in Methanol). Oxalat, Smp. 178—180°;  $[\alpha]_D^{20} = +108^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1$  in Methanol).

(+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-trans-decahydro-isochinolin aus opt. akt. Phenolbase Ia. 12,0 g optisch reine Phenolbase Ia vom Smp. 162° werden in 100 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit einer Spur Kaliumhydroxyd versetzt und über 3 g Palladium-Kohle (5-proz.) 12 Std. unter 100 atü Wasserstoff bei 160—180° geschüttelt. Nach üblichem Aufarbeiten werden 11 g basische Produkte erhalten, die nach Auflösen in Aceton und Zugabe der berechneten Menge Oxalsäure in Aceton 10,0 g eines Oxalates geben, das nach dem Umlösen aus Wasser bei 176—178° schmilzt. Bei der Behandlung des Oxalates mit Sodalösung wird eine kristalline Base vom Smp. 185—186° erhalten.  $[\alpha]_D^{20} = +80^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,5$  in Methanol). Die hydrierte Phenolbase gibt mit dem Ausgangsmaterial eine deutliche Depression im Misch-Smp.

$C_{16}H_{23}ON$	Ber. C 78,32	H 9,45%	Gef. C 78,00	H 9,32%
------------------	--------------	---------	--------------	---------

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 225 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,96$ ;  $\lambda_{\max} = 279 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,26$ .

#### 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinoline.

1-(p-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (IV) aus dem opt. akt. Methyläther IIb. 12,0 g optisch reine Base IIb werden in 30 g 1-Methylnaphtalin gelöst, mit 5 g Raney-Nickel versetzt und 4 Std. unter Rühren im Stickstoffstrom auf 210° erhitzt. Nach üblichem Aufarbeiten werden 11,2 g einer Base erhalten, die nach Auflösen in Sprit und Zugabe einer alkoholischen Pikrinsäurelösung 16 g eines hellgelben Pikrates vom Smp. 147—148° liefern. Nach Verteilen zwischen Äther und 3-n. Natronlauge werden daraus 8,0 g Base erhalten, die nach einigem Stehen kristallin erstarren. Smp. 38°.

$C_{17}H_{19}ON$	Ber. C 80,57	H 7,56%	Gef. C 80,37	H 7,49%
------------------	--------------	---------	--------------	---------

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 265 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,72$ .

$pK_a = 4,98^{14}$ .

Eine Lösung der Base in Aceton liefert nach Zugabe der berechneten Menge einer 48-proz. wässrigen Bromwasserstoffsäure sofort ein kristallines Hydrobromid, das nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 215—216° schmilzt.

$C_{17}H_{19}ON, HBr$	Ber. C 61,10	H 6,04	Br 23,91%
	Gef. „ 61,07	„ 6,33	„ 24,20%

Beim Kochen einer Lösung der Base in Aceton mit Methyljodid wird nach dem Einengen ein hellgelbes, kristallines Jodmethylat erhalten, das nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 169° schmilzt.

$C_{18}H_{22}ONJ$	Ber. C 54,69	H 5,61	J 32,11%
	Gef. „ 54,72	„ 5,80	„ 32,05%

1-(p-Hydroxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (III) aus dem Methyläther IV. 30 g Hydrobromid von IV werden in 120 cm<sup>3</sup> 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure suspendiert und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisieren 26 g Hydrobromid von 1-(p-Hydroxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin vom Smp. 235—237°. Aus der heissen wässrigen Lösung des Hydrobromids scheidet sich nach Alkalisierung mit 3-n. Ammoniak eine kristalline Base ab, die nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 172—174° schmilzt.

$C_{16}H_{17}ON$	Ber. C 80,30	H 7,16	N 5,85%
	Gef. „ 80,36	„ 6,78	„ 6,08%

1-(p-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (IV) aus rac. Base II. 150 g rac. 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (II) werden in 200 cm<sup>3</sup> 1-Methylnaphtalin gelöst und nach Zugabe von 15 g *Raney*-Nickel 5 Std. unter Röhren in Stickstoffatmosphäre auf 235° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit dem gleichen Volumen Benzol verdünnt, der Katalysator abfiltriert und die Basen mit 3-n. Salzsäure extrahiert. Der Salzsäureextrakt wird mit Äther gewaschen und dann mit Ammoniaklösung auf ein pH von ca. 6,5 gestellt. Nach dem Extrahieren mit Benzol werden 134 g Base erhalten, die nach dem Lösen in Aceton und nach Zugabe von 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure bis zur kongosauren Reaktion 146 g eines kristallinen Hydrobromids vom Smp. 215—216° liefern. Die mit Benzol extrahierte, schwach salzsaure Lösung ergibt nach dem Alkalischstellen mit Ammoniaklösung und Extrahieren mit Äther 13 g basische Produkte, die mit wässriger 48-proz. Bromwasserstoffsäure ein kristallines Hydrobromid liefern, welches nach dem Umlösen aus Wasser bei 200—202° schmilzt. Ausbeute 6,0 g. Das Präparat ist nach Smp. und Misch-Smp. mit dem Hydrobromid des eingesetzten Materials II identisch.

1-(p-Hydroxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (III) aus rac. Phenolbase I. 49 g 1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (I) werden in 250 cm<sup>3</sup> Tetralin gelöst, mit 5 g Palladium-Kohle (10-proz.) versetzt und 5 Std. auf 200° erhitzt, wobei unter Röhren ein Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet wird. Der Katalysator wird durch ein Kohlefilter entfernt und letzteres mit 150 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgekocht. Tetralin und Chloroformlösung werden eingengt. Nach dem Aufnehmen des Rückstandes in heissem Aceton kristallisieren nach einigem Stehen 26 g Tetrahydro-Verbindung III vom Smp. 170—172°. Das Hydrobromid schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 235—237°. Base und Hydrobromid geben keine Depression im Misch-Smp. mit dem aus dem Methyläther IV bereiteten Präparat. Aus den Acetonmutterlaugen können 8 g kristallines Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

1-(p-Acetoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (V) aus opt. akt. Phenolbase Ia. 19,6 g optisch reine Phenolbase Ia werden in 170 cm<sup>3</sup> Tetralin gelöst und nach Zugabe von 1 g Palladium-Kohle (10-proz.), wie oben angegeben, 5 Std. gekocht. Nach dem Filtrieren und Einengen wird der Rückstand in 30 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen zur Trockne wird unter Eiskühlung in verdünnter Salzsäure gelöst, dann mit Äther gewaschen. Der Salzsäureextrakt ergibt nach üblichem Aufarbeiten 19,5 g Base, die im Hochvakuum (0,03 mm) bei 161° destilliert. Das Destillat erstarrt spontan. Nach dem Umlösen aus Aceton werden 14 g 1-(p-Acetoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (V) vom Smp. 128—129° erhalten.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 76,84 H 6,81% Gef. C 76,75 H 6,71%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max}$  = 264 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 3,64.

Die Behandlung von V mit wässriger 48-proz. Bromwasserstoffsäure liefert sofort das Hydrobromid von III vom Smp. 235—237°.

#### 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-isochinoline aus 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolin.

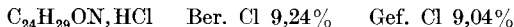
Brombenzylat von 1-(p-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (VI). 25,2 g Tetrahydro-Base IV werden in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton gelöst und nach Zusatz von 18 g Benzylbromid 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen zur Trockne wird in Aceton warm gelöst und mit wenig Äther versetzt. Nach einigem Stehen kristallisiert das quartäre Salz. Zur Reinigung wird in Aceton, dem einige Tropfen Methanol zugesetzt werden, heiss gelöst und mit Äther versetzt. Man erhält 38 g Brombenzylat vom Smp. 137—139°.

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ONBr Ber. Br 18,83% Gef. Br 18,79%

1-(p-Methoxybenzyl)-2-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (VIII) aus VI. 16,8 g Brombenzylat VI werden in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und nach Zugabe von 13,4 cm<sup>3</sup> 3-n. Natronlauge (1 Äquivalent) über 300 mg vorhydriertem Platin-oxyd-Katalysator hydriert. Es wird schnell 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen, wobei die

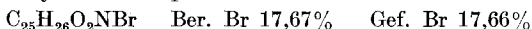


anfänglich gelbe Lösung farblos wird. Nun wird die Hydrierung unterbrochen, 26,8 cm<sup>3</sup> 3-n. Salzsäure zugegeben und weiter hydriert. Auch das zweite Mol. Wasserstoff wird schnell aufgenommen. Man erhält nach üblichem Aufarbeiten 12,2 g Base, von welcher die Hauptmenge direkt weiter verarbeitet wird. Eine Probe davon wird in verdünnter Salzsäure warm gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert das schwerlösliche Hydrochlorid der N-Benzyl-Base VIII, das nach dreimaligem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 193—195° schmilzt.

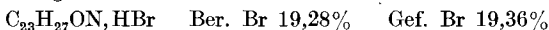


Rac. 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (II) aus VIII. 9,4 g der bei der Hydrierung des Brombenzylates VI angefallenen Rohbase werden in 300 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und nach Zugabe von 10 g Palladium-Kohle (5-proz.) hydriert. Nach 48 Std. ist die Hydrierung fertig. Nach üblichem Aufarbeiten werden 7,3 g basische Teile gewonnen, die nach dem Versetzen mit wässriger 48-proz. Bromwasserstoffsäure sofort ein kristallines Hydrobromid geben. Nach dem Umlösen aus Wasser werden 5,8 g Hydrobromid vom Smp. 200—201° erhalten. Das Präparat ist in allen Belangen mit dem rac. Hydrobromid von II identisch.

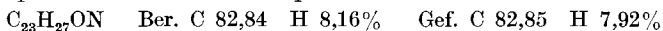
Brombenzylat von 1-(p-Acetoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (VII). 28 g 1-(p-Acetoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin, in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton gelöst, werden mit 12 cm<sup>3</sup> Benzylbromid 2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen zur Trockne wird in 100 cm<sup>3</sup> Aceton heiss gelöst. Nach einigem Stehen kristallisieren 38 g Brombenzylat vom Smp. 112—114°.



1-(p-Hydroxybenzyl)-2-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (IX) aus VII. 19 g Brombenzylat VII werden in 250 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 2,7 g Natriummethylat versetzt und über 300 mg vorhydriertem Platinoxid-Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wird unterbrochen, die Hydrierlösung mit 2 Äquivalenten 3-n. Salzsäure versetzt und weiter hydriert. Im Verlaufe von 10 Std. ist das zweite Mol. Wasserstoff aufgenommen. Nach üblichem Aufarbeiten werden 11,4 g basische Produkte erhalten, die in Aceton, nach Zugabe von 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure bis zur kongosauren Reaktion, 8,5 g eines kristallinen Hydrobromids vom Smp. 211—213° geben.



Die aus dem Hydrobromid mit Ammoniaklösung freigesetzte Base IX kristallisiert spontan. Smp. nach dem Umlösen aus Sprit-Wasser 116—117°.



UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,11$ ;  $\lambda_{\text{max}} = 280 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,24$ .

Entbenzylierung von IX zum rac. 1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (I). 4,7 g Hydrobromid von IX werden in 100 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst. Nach der Zugabe von 0,6 g Natriummethylat und 5 g *Raney*-Nickel wird hydriert. Die nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff auf übliche Weise gewonnene Base gibt mit verdünnter Salzsäure 2,8 g eines kristallinen Hydrochlorides vom Smp. 211—213°. Die daraus mit Sodälösung freigesetzte Base kristallisiert spontan. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus Aceton bei 152—154° und ist in allen Belangen identisch mit rac. I.

1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (II) aus IV durch Reduktion mit Natrium in Isoamylalkohol. 12,5 g Tetrahydro-Base IV werden in 250 cm<sup>3</sup> Isoamylalkohol gelöst, zum Sieden erhitzt und portionenweise mit 11,5 g Natrium versetzt. Nach völliger Auflösung wird verd. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zugegeben und im Vakuum eingeeengt. Die nach üblichem Aufarbeiten erhaltenen 10,2 g Base geben, nach Lösen in Aceton und Versetzen mit 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure bis zur kongosauren Reaktion, 6,4 g Hydrobromid vom Octahydro-isochinolin II vom Smp. 200—201°. Die Mischprobe mit authentischem Material zeigt keine Depression.

1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (I) aus III durch Reduktion mit Natrium in Isoamylalkohol. In analoger Weise werden 11,9 g Hydroxybase III mit 11,5 g Natrium in 250 cm<sup>3</sup> Isoamylalkohol reduziert. Die nach üblichem Aufarbeiten erhaltenen phenolischen Basen geben in Aceton mit Oxalsäure 3,0 g eines krist. Oxalates, das nach dem Umlösen aus Methanol-Äther bei 217–218° schmilzt und das nach Smp. und Misch-Smp. mit dem Oxalat von I identisch ist.

#### 1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin und Derivate.

1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIII) aus IV mit Selen-dioxyd. 37 g Tetrahydro-Base IV werden in 200 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit 18 g fein pulverisiertem Selendioxyd versetzt und 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen wird in 3-n. Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Die nach dem Alkalisstellen mit Natronlauge abgeschiedenen basischen Produkte werden in Chloroform aufgenommen. Nach dem Einengen des Chloroformextraktes wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält eine Fraktion, die bei 160–165° (0,05 mm) siedet. Das Pikrat kristallisiert aus Aceton; Smp. 183–184° nach zweimaligem Umlösen aus Aceton. Die aus dem Pikrat durch Verteilen zwischen 3-n. Natronlauge und Äther freigesetzten ätherlöslichen Teile kristallisieren spontan. Smp. nach dem Umlösen aus Petroläther 65–66°.

$C_{17}H_{17}O_2N$  Ber. C 76,38 H 6,41% Gef. C 76,28 H 6,35%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 292 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,26^{15}$ .

Das Pikrat wurde in Aceton bereitet und aus Aceton umgelöst. Smp. 184°.

$C_{17}H_{17}O_2N, C_6H_3N_3O_7$  Ber. N 11,28% Gef. N 11,21%

Die katalytische Hydrierung von 1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIII) über Platin-Katalysator in Alkohol liefert das 1-( $\alpha$ -Hydroxyanisyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIV), dessen saures Sulfat bei 197–198° unter Rotfärbung schmilzt.

$C_{17}H_{19}O_2N, H_2SO_4$  Ber. C 55,58 H 5,76 S 8,72%  
Gef. „ 55,22 „ 5,60 „ 8,38%

Aus der aus dem Sulfat von XIV freigesetzten Base wird nach Kochen mit Essigsäureanhydrid das 1-( $\alpha$ -Acetoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XII) erhalten, dessen Pikrat bei 158° schmilzt.

$C_{19}H_{21}O_3N, C_6H_3O_7N_3$  Ber. N 10,37% Gef. N 10,46%

1-(p-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-N-oxyd (XI) aus IV. 14,0 g Tetrahydro-Base IV werden in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst, mit 15 cm<sup>3</sup> 30-proz. Wasserstoffsperoxyd versetzt und 3 Std. bei 80° Badtemperatur belassen. Nach dem Abkühlen und Alkalisstellen mit gesättigter Pottaschelösung wird zweimal mit Äther gewaschen, dann mit Chloroform 12 Std. kontinuierlich extrahiert. Der Chloroformextrakt liefert nach dem Einengen und Versetzen mit Essigester das kristalline N-Oxyd XI. Nach dem Umlösen aus Essigester 5,8 g Prismen vom Smp. 149–150°. Das N-Oxyd kann auch aus Wasser umgelöst werden.

$C_{17}H_{19}O_2N$  Ber. N 5,20% Gef. N 5,18%

Das N-Oxyd-pikrat wurde in Methanol bereitet und aus Methanol umgelöst. Feine hellgelbe Nadeln vom Smp. 126–127°.

$C_{17}H_{19}O_2N, C_6H_3O_7N_3$  Ber. C 55,42 H 4,45 N 11,24%  
Gef. „ 55,44 „ 4,49 „ 11,06%

Bei der katalytischen Reduktion des N-Oxyds XI in Methanol über Raney-Nickel wird quantitativ das 1-(p-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (IV) zurück-erhalten (Pikrat, Smp. 148°).

<sup>15</sup>) Die Verbindung besitzt kaum mehr basische Eigenschaften, ein  $pK_a$ -Wert konnte durch potentiometrische Titration in Cellosolve nicht ermittelt werden.

Umlagerung des N-Oxyds XI mit Acetanhydrid zu 1-( $\alpha$ -Acetoxyanisyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XII). 5,0 g N-Oxyd XI werden in 60 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst und 1 Std. im siedenden Wasserbad belassen. Nach dem Einengen zur Trockne und üblichem Aufarbeiten werden 5,2 g basische Produkte erhalten, die im Hochvakuum (0,01 mm) bei 150° Badtemperatur destillieren.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 73,29 H 6,80% Gef. C 73,14 H 6,55%

Das Pikrat von XII wurde in Methanol bereitet und aus Methanol umgelöst. Gelbe Prismen vom Smp. 158°; Misch-Smp. mit der auf anderem Weg bereiteten Probe ohne Depression.

Hydrolyse von XII zu 1-( $\alpha$ -Hydroxyanisyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIV). 4,5 g Acetoxy-Base XII werden in 30 cm<sup>3</sup> Sprit gelöst, mit 15 cm<sup>3</sup> 30-proz. wässriger Natronlauge versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach üblichem Aufarbeiten werden 3,8 g einer ätherlöslichen Base isoliert, die in Alkohol nach Versetzen mit konz. Schwefelsäure und Zugabe von Äther bis zur Trübung 3,5 g eines kristallinen, sauren Sulfates liefern. Smp. nach dem Umlösen aus Sprit-Äther 197—198° unter Rotfärbung. Das Sulfat ist nach Smp. und Misch-Smp. mit der auf anderem Weg bereiteten Verbindung XIV identisch.

Oxydation von XIV zu 1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIII). 1,0 g Hydroxy-Base XIV werden in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 1,0 g Kaliumdichromat in 5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 2 Std. bei 80° belassen. Nach dem Stehen über Nacht wird aufgearbeitet. Man erhält, nach Auflösen der basischen Teile in Aceton und Zugabe von Pikrinsäure, 1,1 g Pikrat von 1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin. Smp. 183—184° nach Umlösen aus Aceton. Keine Depression im Misch-Smp. mit der auf anderem Weg hergestellten Verbindung XIII.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) durchgeführt.

Die UV.-Spektren und die potentiometrischen Titrations verdanken wir Dr. J. Würsch und Dr. L. Chopard.

#### SUMMARY.

Racemic or optically active 1-(p-hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinolines (I, Ia or Ib) as well as their O-methyl ethers (II, IIa or IIb) are dehydrogenated in good yields to 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline derivatives at higher temperature. The conversion of the latter into racemic 1-(p-hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinoline (I) or to the racemic O-methyl ether (II) is achieved either by reduction with sodium in isoamyl alcohol or by catalytic reduction of the quaternary bromobenzylates by way of the tertiary N-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinolines.

1-(p-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (IV) is transformed to 1-( $\alpha$ -hydroxyanisyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIV), either by oxidation with selenium dioxide and subsequent catalytic reduction, or by way of the N-oxide (XI).

Wissenschaftliche Laboratorien der  
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.