

209. Synthesen in der Isochinolinreihe
Zur partiellen Ätherspaltung 6,7-dimethoxy-substituierter
3,4-Dihydro-isochinoline und Isochinoline

von **H. Bruderer** und **A. Bossi**¹⁾

(8. X. 65)

Wir haben kürzlich berichtet, dass bei der Behandlung 6,7,8-trimethoxy-substituierter 3,4-Dihydro-isochinoline und Isochinoline mit 20-proz. wässriger Salzsäure zur Hauptsache Spaltung der in 7-Stellung befindlichen Methyläthergruppe stattfindet [1] [2]. Es schien angezeigt, ähnliche Studien in der Reihe 6,7-dimethoxy-substituierter Isochinolinderivate auszuführen, von denen mehrere als Alkaloide und Arzneimittel Bedeutung haben. Über solche Versuche soll im folgenden berichtet werden.

Die 3,4-Dihydro-isochinoline I [3], II [4] und III [5] (siehe Formelschema 1) und das Isochinolinderivat XVIII [4] (siehe Formelschema 2) dienten als Modellsubstanzen. Bei ihrer Behandlung mit Mineralsäuren durften auf Grund unserer Erfahrungen Gemische bestehend aus partiell und vollständig demethylierten Produkten erwartet werden.

Vorversuche zeigten, dass in dieser Reihe die Art der Mineralsäure, ihre Konzentration sowie die angewandten Reaktionsbedingungen von entscheidender Bedeutung sind. Unter dem Einfluss konstant siedender 20-proz. Salzsäure, Bedingungen unter denen in der 6,7,8-Trimethoxyreihe partielle Ätherspaltung stattfindet [1], bleiben die 6,7-dimethoxy-substituierten 3,4-Dihydro-isochinoline I, II und III praktisch unverändert. Auch bei der Behandlung der drei 3,4-Dihydro-isochinoline mit 33-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig bei 100° findet kaum Ätherspaltung statt. Bei der Behandlung mit 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluss findet sowohl in der 3,4-Dihydro- als auch in der Reihe analog substituierter 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline vollständige Ätherspaltung statt.

Partielle Ätherspaltung konnte jedoch im Falle von I, II und III bei einstündiger Behandlung mit konz. Schwefelsäure oder 63-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure bei 100° Badtemperatur nachgewiesen werden. Die letztere Methode wurde von uns zur präparativen Darstellung der Reaktionsprodukte angewendet. Die aus I, II und III erhaltenen Hydrolysenprodukte bestehen auf Grund der dünnschichtchromatographischen Analyse zur Hauptsache aus den Monophenolen IV, V resp. VI. Daneben entstehen die Katecholamine X [6], XI [6], resp. XII und geringe Mengen der zu IV, V und VI isomeren Monophenole VII, VIII resp. IX. Die präparative Trennung der Monophenolgemische IV + VII und V + VIII von den mitentstandenen Katecholaminen X resp. XI gelingt leicht durch Chromatographie des nach Aufarbeiten erhaltenen Basengemisches an einer vorbehandelten Aluminiumoxidsäule (siehe exp. Teil) mit Pufferlösung. Mit Pufferlösung von pH 8,6 werden die Monophenole IV + VII resp. V + VIII eluiert und hernach mit 0,5N Salzsäure die Katecholamine X und XI.

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, New Jersey (USA).

hydroxyverbindungen X–XII entstehen. Im Gegensatz dazu liefern bei dieser Behandlung 1-substituierte 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline ausschliesslich die entsprechenden 6,7-Dihydroxyverbindungen.

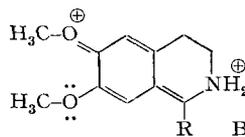
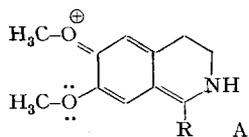
Das 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XVIII), das aus dem Trimethoxyphenäthylamin XVI [8] nach der im Schema 2 wiedergegebenen Reaktionsfolge hergestellt wurde, entspricht in seinem Verhalten weitgehend den Dihydro-isochinolin I–III. Man erhält bei der Hydrolyse mit 63-proz. Bromwasserstoffsäure in guter Ausbeute das 7-Hydroxyderivat XX. Die in der Mutterlauge vorhandenen Nebenprodukte wurden hier nicht näher untersucht.

Die zur Identifizierung der Monophenole IV, V, VI resp. VII, VIII und IX benötigten Vergleichssubstanzen wurden nach der Methode von KRATZL *et al.* [9] durch Behandlung ihrer O-Benzyläther mit 20-proz. Salzsäure gewonnen. Die Katecholamine X [6], XI [6] und XII erhielt man durch mehrstündiges Kochen ihrer O-Dimethyläther mit 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure. Das 7-Hydroxy-isochinolin-derivat XX wurde gemäss Schema 2 aus dem benzyloxy-substituierten Phenäthylamin XVII [8] hergestellt. Dessen N-Acetylierung, gefolgt von Cyclisierung, ergab das Isochinolinderivat XIX, das katalytisch zu XX debenzyliert wurde.

Es sei noch vermerkt, dass die dünn-schichtchromatographische Analyse der Hydrolysenprodukte in allen Fällen auf bisher nichtidentifizierte Nebenprodukte hinweist, die sich chromatographisch ähnlich verhalten wie das aus IV bereitete Methobromid (Startfleck). Die Bildung quartärer Salze, deren Entstehung in der 6,7,8-Trimethoxyreihe einwandfrei nachgewiesen werden konnte [2], muss auch hier in Betracht gezogen werden.

Die Hauptprodukte der partiellen Ätherspaltung von I, II und III konnten durch anschliessende Behandlung mit Natriumborhydrid in die 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline XIII³⁾, XIV [10] und XV übergeführt werden, was ein zusätzlicher Beweis für die den 3,4-Dihydro-isochinolin IV, V und VI zugeordnete Struktur darstellt.

Die in der Reihe der 6,7-dimethoxy-substituierten 3,4-Dihydro-isochinoline und der Isochinoline ausgeführten Untersuchungen zeigen, dass einstündiges Erwärmen in 63-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure zur Hauptsache eine Ätherspaltung der Methoxygruppe in 7-Stellung bewirkt. Dies lässt sich durch Anlagerung eines Protons an das Sauerstoffatom mit grösserer Elektronendichte (Grenzstrukturen A oder B), das in der 7-Methoxygruppe vorliegt, deuten.



Die im exp. Teil tabellarisch zusammengefassten UV.-Spektren der diskutierten Verbindungen machen das Vorliegen eines chinoiden Systems in saurer Lösung wahrscheinlich.

³⁾ Bei der Verbindung XIII handelt es sich um eine zum 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolinalkaloid *d,l*-Salsolin isomere Verbindung. Versuche in dieser Reihe wurden von STRUKOV [11] beschrieben.

Tabelle I. *UV-Spektren* (Maxima, log ϵ ; S = Schulter) *der Verbindungen I-XX und XXIV*

Struktur	Form	Feinspritt	Feinspritt + 0,01 N HCl	Feinspritt + 0,01 N NaOH
I	Base	230 (4,42), 278 (3,84), 308 (3,79)	247 (4,29), 308 (3,96), 362 (3,90)	229 (4,45), 278 (3,87), 310 (3,81)
	HBr	242 (4,24), 307 (3,96), 363 (3,84)	246 (4,34), 307 (4,01), 363 (3,93)	228 (4,49), 276 (3,91), 308 (3,84)
II	Base	226 (4,36), 273 (3,88), 306 (3,84)	243 (4,29), 301 (3,97), 350 (3,96)	225 (4,46), 269 (3,93), 306 (3,86)
	HBr	243 (4,23), 302 (3,94), 352 (3,91)	237 (4,25), 301 (3,95), 350 (3,94)	223 (4,42), 269 (3,90), 305 (3,83)
III	Base	223 (4,48), 272 (3,89), 308 (3,85)	245 (4,25), 304 (3,96), 358 (3,98)	223 (4,48), 272 (3,93), 307 (3,87)
	HBr	244 (4,18), 305 (3,95), 360 (3,91)	244 (4,24), 304 (3,97), 358 (3,94)	225 (4,45), 269 (4,07), 307 (3,98)
IV	Base	233 (3,98), 278 (3,84), 314 (3,81)	250 (4,30), 310 (4,05), 369 (3,90)	250 (4,21), 282 (3,76; S), 349 (3,74)
	HCl, HBr	250 (4,24), 311 (4,00), 368 (3,82)	250 (4,29), 310 (4,03), 368 (3,89)	250 (4,01), 282 (3,77; S), 350 (3,74)
V	Base	238 (4,36), 270 (3,82), 310 (3,82)	247 (4,27), 303 (4,00), 360 (3,90)	245 (4,48), 275 (3,74; S), 347 (3,73)
	HCl, HBr	246 (4,32), 302 (4,06), 360 (3,96)	246 (4,32), 303 (4,06), 358 (3,96)	245 (4,56), 275 (3,88; S), 345 (3,84)
VI	Base	224 (4,46), 272 (3,83), 313 (3,81)	217 (4,31), 248 (4,25), 308 (3,99), 368 (3,91)	247 (4,43), 280 (3,70; S), 352 (3,69)
	HCl, HBr	217 (4,35), 248 (4,20), 308 (3,97), 370 (3,86)	217 (4,32), 248 (4,25), 308 (3,99), 368 (3,91)	247 (4,45), 280 (3,70; S), 350 (3,72)
VII	Base	230 (3,89), 273 (3,88), 317 (3,58), 408 (4,15)	249 (4,14), 311 (3,91), 371 (3,85)	248 (4,06), 337 (4,00)
	HBr	250 (4,14), 313 (3,94), 376 (3,92)	251 (4,16), 313 (3,94), 376 (3,92)	250 (4,14), 338 (4,07)
VIII	Base	269 (3,98), 316 (3,58), 402 (4,32)	248 (4,19), 307 (3,96), 362 (3,92)	245 (4,16), 332 (4,14)
	HBr	248 (4,18), 307 (3,96), 362 (3,96)	249 (4,19), 307 (3,97), 361 (3,96)	246 (4,18), 333 (4,16)
IX	Base	268 (3,95), 318 (3,58), 410 (4,34)	249 (4,19), 312 (3,97), 368 (3,99)	247 (4,40), 336 (4,16)
	HBr	252 (4,16), 312 (3,94), 370 (3,96)	252 (4,19), 312 (3,97), 367 (3,98)	248 (4,21), 337 (4,16)
X	Base	240 (4,09), 276 (3,92), 312 (3,66), 404 (4,11)	249 (4,20), 312 (3,93), 362 (3,98)	249 (4,12), 338 (4,23)
	HCl	238 (3,99), 249 (3,99), 277 (3,70) 312 (3,84), 395 (3,89)	249 (4,22), 312 (3,96), 362 (4,00)	249 (4,14), 338 (4,24)
XI	Base	224 (3,98), 270 (3,94), 310 (3,57), 400 (4,32)	245 (4,21), 305 (3,95), 353 (4,02)	245 (4,08), 331 (4,26)
	HCl, HBr	246 (4,17), 305 (3,91), 355 (4,00)	245 (4,20), 304 (3,94), 354 (4,02)	245 (4,11), 332 (4,26)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Struktur	Form	Feinsprit	Feinsprit + 0,01 N HCl	Feinsprit + 0,01 N NaOH
XII	Base	217 (4,41; S), 270 (3,92), 310 (3,65) 408 (4,23)	216 (4,28; S), 247 (4,17), 308 (3,92) 360 (4,02)	244 (4,07), 334 (4,25)
	HCl	217 (4,30), 248 (4,18), 310 (3,92), 363 (4,03)	216 (4,30), 248 (4,20), 310 (3,93), 362 (4,04)	248 (4,06), 336 (4,28)
	Base	223 (3,84; S), 285 (3,59)	224 (3,81), 284 (3,59)	245 (3,85), 301 (3,71)
XIII	HCl	224 (3,82), 285 (3,59)	224 (3,82), 284 (3,60)	245 (3,93), 301 (3,77)
	Base	223 (3,85; S), 284 (3,59)	224 (3,83), 283,5 (3,59)	243,5 (3,94), 300 (3,76)
XIV	HCl	225 (3,75), 285 (3,60)	225 (3,83), 285 (3,60)	245 (3,88), 302 (3,71)
	Base	252 (4,08), 279 (3,78; S)	219 (4,29), 285 (3,62)	245 (3,89), 278 (3,36; S), 302 (3,73)
XV	HCl	249 (4,06), 278 (3,73; S), 283 (3,74)	219 (4,34), 284,5 (3,67)	242 (4,00), 278 (3,71; S), 301 (3,91)
	Base	230 (4,47), 278 (3,87), 308 (3,77)	247 (4,32), 308 (3,99), 363 (3,91)	277 (3,95), 308 (3,83)
XVI	HCl	246 (4,28), 308 (3,99), 362 (3,86)	246 (4,35), 308 (4,00), 362 (3,92)	275 (3,99), 308 (3,88)
	Base	226 (4,44), 270 (3,87), 304 (3,82)	244 (4,33), 302 (3,98), 348 (3,96)	269 (4,00), 304 (3,87)
XVII	HCl	243 (4,27), 303 (3,94), 352 (3,86)	243 (4,33), 303 (3,96), 352 (3,91)	268 (3,96), 306 (3,83)
	Base	225 (4,51), 273 (3,91), 306 (3,82)	246 (4,29), 307 (3,98), 356 (3,95)	271 (4,11), 305 (3,98)
XVIII	HCl	248 (4,22), 308 (3,95), 358 (3,88)	245 (4,28), 307 (3,97), 358 (3,94)	272 (3,99), 306 (3,87)
	Base	236 (4,81), 265 (3,70), 275 (3,63; S) 311 (3,49), 324 (3,53)	251 (4,84), 307 (3,93)	235 (4,84), 265 (3,72), 274 (3,66; S) 311 (3,51), 324 (3,54)
XX	Base	235 (4,78), 268 (3,67), 276 (3,62; S), 317 (3,55), 328 (3,60)	251 (4,80), 310 (3,85)	254 (4,70), 289 (3,90), 355 (3,75)
	HCl	237 (4,62), 310 (3,46), 327 (3,31; S)	251 (4,76), 310 (3,79)	254 (4,64), 289 (3,89), 355 (3,75)
XXIV	HCl	246 (4,75), 251 (4,75), 308 (3,83) 322 (3,73; S)	252 (4,84), 308 (3,91)	237 (4,84), 247 (4,53), 312 (3,64), 324 (3,64)

Experimenteller Teil⁴⁾

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden auf einem BECKMAN-IR.-Spektrophotometer (Modell IR 9) und die UV.-Spektren auf einem CARY-Spektrophotometer (Modell 14M) in Feinsprit, Feinsprit/0,01N Natronlauge und Feinsprit/0,01N Salzsäure aufgenommen. Die UV.-Spektren sind nachstehend tabellarisch geordnet. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte auf einem VARIAN-Kernresonanz-Spektrometer (Modell A-60) mit Tetramethylsilan (0 ppm) als internem Standard. Bei der in τ -Werten erfolgten Beschreibung der Protonenresonanzsignale bedeuten: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplett), *q* (Quartett), *m* (Multiplett oder komplexe Bandengruppe), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die in Klammern beigefügten auf- oder abgerundeten Zahlen betreffen die durch Integration ermittelte Anzahl Protonen.

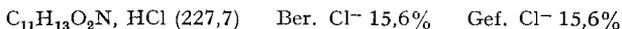
Dünnschichtchromatographie (DC). Es wurden Dünnschichtplatten nach STAHL mit Kieselgel G MERCK (K) oder Aluminiumoxid G MERCK (A) verwendet. Zur Entwicklung dienten folgende Systeme: 1) Chloroform, 2) Acetonitril-Ammoniak konz. (92:8), 3) Acetonitril-Ammoniak konz. (95:5), 4) Chloroform-*n*-Butanol-Ammoniak konz. (70:25:5), 5) Chloroform-*n*-Butanol-Ammoniak konz. (75:23:2). Die Platten wurden zuerst im UV.-Licht auf fluoreszierende Flecke untersucht, nachher mit Joddampf oder Jodplatinatlösung behandelt.

Säulenchromatographie. Das verwendete Aluminiumoxid CAMAG, Aktivität III, neutral, wurde auf folgende Weise vorbehandelt: 500 g Aluminiumoxid wurden während 1 Std. in 2,5 l 2N Salzsäure bei 100° kräftig gerührt, auf 20° abgekühlt und die überstehende Säure abgesaugt. Das Aluminiumoxid wurde je 5mal mit 2,5 l dest. Wasser gerührt und die Flüssigkeit nach dem Setzen abgesaugt. Anschliessend wurde das Aluminiumoxid auf eine Säule gegeben und mit dest. Wasser neutral gewaschen. Die Säule wurde mit «Tris-Pufferlösung» von pH 8,6 (127 ml 0,1N Salzsäure + 250 ml 0,2M wässrige Lösung von 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol *ad* 1 l) gewaschen, bis der Effluent den pH-Wert 8,6 aufwies.

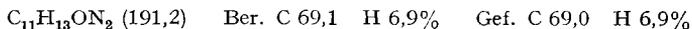
Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolaboratorium in Basel (Leitung Dr. A. DIRSCHERL), die UV.- und IR.-Spektren in unserer physiko-chemischen Abteilung in Basel (Dr. J. WÜRSCH und Dr. L. CHOPARD-DIT-JEAN) aufgenommen. Die Aufnahmen und Interpretationen der NMR.-Spektren verdanken wir Dr. G. ENGLERT.

A. Synthese der Vergleichssubstanzen

a) *6-Hydroxy-7-methoxy- und 6-Methoxy-7-hydroxy-3,4-dihydro-isochinoline*. — *1-Methyl-6-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin (VII)*. Eine Lösung von 5 g 1-Methyl-6-benzyloxy-7-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin (Smp. 101°; Hydrochlorid Smp. 202–204° [12]) in 500 ml 20-proz. Salzsäure wird unter Rühren in Stickstoffatmosphäre auf Ölbadtemperatur 160° erwärmt. Das bei der Ätherspaltung entstehende Benzylchlorid wird mit der überschüssigen Salzsäure azeotrop abdestilliert (Steigrohr, absteigender Kühler). Nach 1 Std. destilliert man die restliche Salzsäure im Wasserstrahlvakuum ab, versetzt den Kolbenrückstand mit 50 ml Essigester und saugt die Kristalle ab. Aus Wasser 2,4 g VII-Hydrochlorid in weissen Kristallen vom Smp. 261–263°.



Freies VII. 1 g Hydrochlorid wird in 50 ml Wasser gelöst und mit konz. Ammoniak versetzt. Die ausgefallenen gelben Kristalle von VII werden abgesaugt und aus Wasser umgelöst. Erhalten werden 920 mg hellgelbe Plättchen vom Smp. \sim 270° (Zers.). IR. (KBr): 3250, 2600, 1624, 1590 und 1520 cm^{-1} .



Die folgenden Verbindungen werden, wie oben beschrieben, synthetisiert (siehe Tabelle 2).

Die Monomethoxyverbindungen IV, V resp. VI sind laut DC, Smp.- und Misch-Smp. sowie ihrer IR.- und UV.-Spektren mit den aus I, II resp. III durch Ätherspaltung erhaltenen Verbindungen identisch.

b) Die *6,7-Dihydroxy-3,4-dihydro-isochinoline X–XII* werden durch 2stündiges Kochen der Dimethoxyverbindungen I–III mit der 5fachen Menge 48-proz. Bromwasserstoffsäure erhalten.

⁴⁾ Herrn M. BAUMANN danken wir für die Mithilfe bei den Versuchen.

Tabelle 2

Die Monomethyläther IV–VI, VIII und IX der 6,7-Dihydroxy-3,4-dihydro-isochinoline X–XII

Verbindung	Smp.	Summenformel (MG)	Analyse		
			C ber. % gef. %	H ber. % gef. %	Cl ber. % gef. %
IV	186–188°	C ₁₁ H ₁₈ O ₂ N (191,2)	69,1 69,1	6,9 7,1	
IV, Hydrochlorid	246–248°	C ₁₁ H ₁₈ O ₂ N, HCl (227,7)			15,6 15,4
V ⁵⁾	189–190°	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N (177,2)	67,8 67,3	6,3 6,3	
V, Hydrochlorid	239–241°	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N, HCl (213,7)			16,6 16,7
VI ⁶⁾	164–165°	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ NCl (315,8)	68,4 68,4	5,7 5,7	
VI, Hydrochlorid	246–248°	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ NCl, HCl (352,3)			20,1 19,9
VIII ⁷⁾	151–152°	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N (177,2)	67,8 67,5	6,3 6,6	
VIII, Hydrochlorid	207–208°	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N, HCl (213,7)			16,6 16,4
IX	194–195°	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ NCl (315,8)	61,4 61,3	5,4 5,5	20,1 20,3
IX, Hydrochlorid	246–248°	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ NCl, HCl (352,3)			20,1 20,3

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wird der Rückstand mit Aceton versetzt und das erhaltene Kristallinat der Hydrobromide abgesaugt. Die entsprechenden Basen werden aus den wässrigen Lösungen der Hydrobromide durch Versetzen mit konz. Ammoniak im Überschuss ausgefällt (s. Tabelle 3).

c) *Reduktion der 3,4-Dihydro-isochinoline IV–VI mit Natriumborhydrid zu den Tetrahydroderivaten XIII–XV.* – 1) *1-Methyl-6-methoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XIII):* Eine Lösung von 1 g 1-Methyl-6-methoxy-7-hydroxy-3,4-dihydro-isochinolin (IV) in 100 ml Methanol wird unter Rühren portionenweise mit insgesamt 200 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 5 ml einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung versetzt und 3mal mit je 200 ml Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Essigesterlösung über Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der kristalline Rückstand (Smp. 172–173°) aus Methanol umkristallisiert: 920 mg XIII in farblosen Kristallen vom Smp. 174–175°. IR. (KBr): 3292, 3222, 2460, 1606, 1586, 1519, 1506 und 1490 cm⁻¹.

C₁₁H₁₈O₂N (193,2) Ber. C 68,4 H 7,8% Gef. C 68,4 H 7,9%

⁵⁾ 6-Methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydro-isochinolin (Smp. 97–98°; Hydrochlorid Smp. 191–191,5°) [14].

⁶⁾ 1-(*p*-Chlorphenäthyl)-6-methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydro-isochinolin (Smp. 100–101°; Hydrochlorid Smp. 160°) wurde analog wie für 1-(*p*-Chlorphenäthyl)-6-benzyloxy-7-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin [7] angegeben synthetisiert.

⁷⁾ 6-Benzyloxy-7-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin (Smp. 103–104°; Hydrochlorid Smp. 192–193°) [13].

Tabelle 3. Die 6,7-Dihydroxy-3,4-dihydro-isochinoline X-XII

Verbindung	Smp.	Summenformel	Analyse		
			C ber. % gef. %	H ber. % gef. %	Br ber. % gef. %
X	272-274° (Zers.)	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N (177,2)	67,8 67,6	6,3 6,3	
X, HBr [6]	218-218,5°	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N, HBr (258,1)			31,0 31,1
XI	238° (Zers.)	C ₉ H ₉ O ₂ N (163,2)	66,2 66,6	5,6 5,7	
XI, HBr [6]	230-231°	C ₉ H ₉ O ₂ N, HBr (244,1)			32,7 32,9
XII	214-215°	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ NCl	67,7 67,9	5,3 5,3	11,8 11,9
XII, HBr	196°	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ NCl, HBr	53,4 53,4	4,5 4,4	

XIII-Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 237-238,5°; NMR. (D₂O): $\tau = 3,28$ d (2H, arom.), $\tau = 5,58$ q (1H, -CH-CH₃), $\tau = 6,27$ s (3H, OCH₃), $\tau \sim 6,61$ m (2H, N-CH₂-), $\tau \sim 7,04$ m (2H, C₆H₅-CH₂-), $\tau = 8,50$ d (3H, -CH₃).

C₁₁H₁₅O₂N.HCl (229,7) Ber. Cl- 15,4% Gef. Cl- 15,4%

2) *6-Methoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XIV)* [10]: Aus 1 g 6-Methoxy-7-hydroxy-3,4-dihydro-isochinolin (V) durch Reduktion mit Natriumborhydrid und Aufarbeitung wie oben beschrieben: 800 mg farblose Kristalle vom Smp. 220-221°⁸⁾. IR. (KBr): 3276, 2558 (breit), 1602, 1528 cm⁻¹.

C₁₀H₁₃O₂N (179,2) Ber. C 67,0 H 7,3% Gef. C 66,6 H 7,4%

*XIV-Hydrochlorid*⁸⁾: Farblose Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 266-267°. NMR. (D₂O): $\tau = 3,13$ s und $\tau = 3,28$ s (2H, arom.), $\tau = 5,70$ s (2H, C₆H₅-CH₂-NH-), $\tau = 6,12$ s (3H, -OCH₃), $\tau = 6,43$ t (2H, -NH-CH₂-), $\tau = 6,90$ t (C₆H₅-CH₂-).

C₁₀H₁₃O₂N.HCl (215,7) Ber. Cl- 16,4% Gef. Cl- 16,4%

3) *1-(p-Chlorphenäthyl)-6-methoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XV)*: Aus 1 g 1-(p-Chlorphenäthyl)-6-methoxy-7-hydroxy-3,4-dihydro-isochinolin (VI) durch Reduktion mit Natriumborhydrid wie oben beschrieben: 920 mg farblose Kristalle vom Smp. 146-147°. IR. (KBr): 3426, 3296, 1616, 1590, 1512, 1493 cm⁻¹.

C₁₈H₂₀O₂NCl (317,8) Ber. C 68,0 H 6,3 Cl 11,1% Gef. C 67,6 H 6,5 Cl 11,1%

XV-Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 221-222°.

C₁₈H₂₀O₂NCl.HCl (354,3) Ber. Cl- 10,0% Gef. Cl- 10,1%

Zu den gleichen Tetrahydro-isochinolininen XIII, XIV und XV gelangt man ausgehend von den IV, V und VI entsprechenden Benzylätherderivaten durch Hydrieren der Doppelbindung und katalyt. O-Debenzylierung (zur Ausführung vgl. [7]).

d) *Synthese von 1-Methyl-6,7-dimethoxy- und 1-Methyl-6-methoxy-7-hydroxy-isochinolin. - 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XVII)*. 21 g β , 3,4-Trimethoxyphenäthylamin [15] werden mit einem Gemisch von 125 ml Essigsäureanhydrid und 25 ml Pyridin versetzt. Nach 1 Std. Stehen wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Benzol mit 25 ml Phosphoroxychlorid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren

⁸⁾ ONDA *et al.* [10] geben für XIV, das sie durch Umsetzung von 3-Hydroxy-4-methoxyphenäthylamin-hydrochlorid mit Formaldehyd erhielten, den Smp. 197-199°, für das Hydrochlorid von XIV den Smp. 248° an.

des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wird der Rückstand mit 200 ml Wasser aufgeköcht, die wässrige Lösung mit 2 g Aktivkohle versetzt und heiss abfiltriert. Nach Abkühlen und Alkalischemachen (Phenolphthalein) mit 3N Natronlauge wird die Base mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert nach Versetzen mit Petroläther (60–90°), Smp. 108–109° (6,1 g). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 80° sublimiert, Smp. 110–111° (XVIII) [4]. IR. (KBr): 1620, 1568, 1507 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $\tau = 1,78 d$ (1H, H_3), $\tau = 2,68 d$ (1H, H_4), $\tau = 2,80 s$ und $\tau = 3,02 s$ (2H, H_5 , H_6), $\tau = 6,00 s$ (6H, $-\text{OCH}_3$), $\tau = 7,12 s$ (3H, $-\text{CH}_3$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (203,2) Ber. C 70,9 H 6,5% Gef. C 70,7 H 6,6%

2) *1-Methyl-6-methoxy-7-benzyloxy-isochinolin* (XIX). 4 g β ,3-Dimethoxy-4-benzyloxyphenyläthylamin XVII [8] werden mit einem Gemisch von 40 ml Essigsäureanhydrid in 10 ml Pyridin versetzt. Nach 1 Std. Stehen wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml abs. Benzol mit 15 ml Phosphoroxchlorid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung wie oben wird das kristalline Rohprodukt aus Äthanol/Äther umgelöst: 1,2 g (XIX-Hydrochlorid) in schwach gelben Kristallen vom Smp. 219° (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ (315,8) Ber. C 68,4 H 5,7 Cl- 11,2% Gef. C 68,3 H 6,0 Cl- 11,6%

3) *1-Methyl-6-methoxy-7-hydroxy-isochinolin* (XX). 700 mg XIX-Hydrochlorid werden in 20 ml Methanol nach Zugabe von 70 mg Palladiumkohle bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 1 Std. wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der kristalline Rückstand ergibt aus Äthanol/Äther 500 mg XX-Hydrochlorid in farblosen Kristallen vom Smp. 231°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ (225,7) Ber. Cl- 15,7% Gef. Cl- 16,0%

Die Base XX wird durch Versetzen der wässrigen Hydrochloridlösung mit Kaliumcarbonat und anschließende Extraktion mit Äther erhalten. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene kristalline Rückstand wird im Hochvakuum bei 130° sublimiert: Weisse Kristalle (Smp. 218°), laut Smp.- und Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektren mit den aus XVIII durch Ätherspaltung erhaltenen Kristallen identisch.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (189,2) Ber. C 69,8 H 5,9% Gef. C 69,8 H 5,8%

B. Spaltungsversuche

1). *Spaltung von 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin* (I) [3] mit konz. HBr. – a) 10 g 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (I, Smp. 104–105°, DC: A, System 1) werden in 100 ml roher konz. 63-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und in Stickstoffatmosphäre 1 Std. in einem Ölbad von 100° gerührt⁹⁾. Nach je 15 Min. werden 50 μl der Lösung abgedampft, der Rückstand in 5 ml Methanol gelöst und 10 μl davon auf eine DC-Platte aufgetragen (K, Systeme 2, 4). Nach 15 Min. findet man ungefähr gleiche Teile I und IV neben wenig X und VII, nach 30 Min. nur noch wenig Ausgangsmaterial und nach 45 Min. nur noch Spuren davon. Nach 1 Std. tritt im DC kein Ausgangsmaterial mehr auf. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei 50° abdestilliert, der Rückstand 5mal mit 100 ml Benzol und 100 ml Äthanol versetzt und das Lösungsmittel jeweils abdestilliert. Der gelbe Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 3N Ammoniak auf pH 7,0 gebracht und auf eine Aluminiumoxidsäule (300 g) gegeben.

Aus der Säule werden die *Monomethoxyverbindungen IV und VII* mit Pufferlösung pH 8,6 eluiert. Das Eluat (750 ml) wird mit 1N Salzsäure auf pH 6,0 gestellt und das Lösungsmittel bei 50° abdestilliert. Der Rückstand enthält laut DC (K, Systeme 2, 4) fast reines IV neben sehr wenig VII. Er wird in 10 ml Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird mit 3N Ammoniak auf pH 8,5 gebracht, und $\frac{1}{2}$ Std. im Eisbad gehalten; dann wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt (5,4 g, Smp. 184°). Aus Methanol 5,1 g gelbe Nadeln vom Smp. 186–188°. Nach dem Einengen der ammoniakalischen Lösung, Kochen des Rückstandes mit 250 ml Essigester, Filtration und Einengen der Essigesterlösung auf ein kleines Volumen erhält man weitere 0,3 g reines IV vom Smp. 186–188°. Gesamtausbeute an *1-Methyl-6-methoxy-7-hydroxy-3,4-dihydro-isochinolin* (IV) 5,4 g (57%). IR. (KBr): 2574, 1627, 1602, 1581, 1522 cm^{-1} ; (CHCl_3): 3552, 2518, 1634, 1620,

⁹⁾ Die Konzentration der rohen 63-proz. Bromwasserstoffsäure beträgt nach 15 Min. noch 57% und bleibt während der nächsten 45 Min. praktisch konstant.

1583, 1517 cm^{-1} . NMR. (deut. DMSO): $\tau = 3,10$ s und $3,30$ s (2H, arom.), $\tau = 6,22$ s (3H, OCH_3), $\tau = 6,55$ t (2H, $=\text{N}-\text{CH}_2-$), $\tau = 7,48$ t (2H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$), $\tau = 7,81$ s (3H, $-\text{CH}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (191,2) Ber. C 69,1 H 6,9% Gef. C 69,1 H 7,1%

IV-Hydrobromid: Schwachgelbe Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 212° . NMR. (D_2O): $\tau = 3,07$ s und $3,29$ s (2H, arom.), $\tau = 6,30$ s (3H, OCH_3), $\tau = 6,37$ t (2H, $=\text{N}-\text{CH}_2-$), $\tau = 7,20$ t (2H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$), $\tau = 7,58$ s (3H, $-\text{CH}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HBr}$ (272,2) Ber. Br $^-$ 29,4% Gef. Br $^-$ 29,5%

Methobromid von IV, aus IV mit Methylbromid in Essigester. Aus Methanol/Äther Kristalle vom Smp. $257-258^\circ$. DC (K, Systeme 2, 4): Fleck am Start¹⁰⁾.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NBr}$ (286,2) Ber. C 50,4 H 5,6 Br $^-$ 27,9% Gef. C 50,4 H 5,7 Br $^-$ 28,2%

Die *Dihydroxyverbindung X* wird grösstenteils durch Elution mit 0,5N Salzsäure (1,2 l) erhalten. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand erweist sich im DC (K, Systeme 2, 4) als reines X-Hydrochlorid. Nach Lösen in 10 ml Wasser und Versetzen mit 3N Ammoniak wird der Niederschlag abgesaugt. Aus siedendem Wasser 2,4 g (26%) *1-Methyl-6,7-dihydroxy-3,4-dihydro-isochinolin (X)* in goldgelben Plättchen vom Smp. $272-274^\circ$ (Zers.). IR. (KBr): 2900, 1628, 1598, 1513 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (177,2) Ber. C 67,8 H 6,3 N 7,7% Gef. C 67,6 H 6,3 N 7,6%

X-Hydrobromid: Hellgelbe Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. $218-218,5^\circ$. NMR. (D_2O): $\tau = 3,72$ s und $4,14$ s (2H, arom.), $\tau = 6,97$ t (2H, $=\text{N}-\text{CH}_2-$), $\tau = 7,87$ t (2H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$), $\tau = 8,14$ s (3H, $-\text{CH}_3$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HBr}$ (258,1) Ber. Br $^-$ 31,0% Gef. Br $^-$ 31,1%

b) 10 g *1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (I)* werden in 100 ml 63-proz. Bromwasserstoffsäure unter Stickstoff $\frac{1}{2}$ Std. im Ölbad von 100° gerührt. Die Monohydroxyverbindungen IV und VII (neben wenig I) werden, wie unter a) angegeben, von der Dihydroxyverbindung X abgetrennt. Der erhaltene Rückstand (6,5 g) wird in 50 ml Acetonitril-5% konz. Ammoniak gelöst und an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die ersten 2 l Acetonitril-5% Ammoniak eluieren I und IV. Anschliessend wird VII mit 750 ml Acetonitril-10% konz. Ammoniaklösung eluiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 180 mg laut DC (K, Systeme 2, 4) einheitliche Kristalle vom Smp. $\sim 265^\circ$. Aus Wasser 165 mg reines *1-Methyl-6-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin (VII)* vom Smp. 270° (Zers.). IR. (KBr): 3250, 2600 (breit), 2000, 1875, 1624, 1590, 1520 cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (191,2) Ber. C 69,1 H 6,9% Gef. C 69,0 H 6,9%

VII-Hydrochlorid: Schwachgelbe Kristalle aus Methanol, Smp. $261-263^\circ$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ (227,7) Ber. Cl $^-$ 15,7% Gef. Cl $^-$ 15,6%

2. *Spaltung von 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (II)* [4] mit konz. HBr. 10 g *6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid (II)*, Smp. $230-231^\circ$; DC: K, System 5) werden wie unter 1a) beschrieben behandelt. Nach dem Einengen des Eluats wird der Rückstand, der nach dem DC (K, Systeme 2, 4) fast reines V (sehr wenig VIII) enthält, in 10 ml Wasser gelöst, die Lösung durch Zugabe von 3N Ammoniak auf pH 8,5 gestellt und der erhaltene Niederschlag nach $\frac{1}{2}$ Std. Stehen im Eisbad abgesaugt (3,1 g, Smp. $185-186^\circ$). Nach 2maligem Umlösen aus Methanol werden 2,85 g reines V vom Smp. $189-190^\circ$ erhalten. Aus der Mutterlauge können weitere 0,2 g reines V vom Smp. $189-190^\circ$ isoliert werden. Gesamtausbeute an *6-Methoxy-7-hydroxy-3,4-dihydro-isochinolin (V)* 3,05 g (46%). IR. (KBr): 2700 (breit), 1632, 1614, 1570, 1517 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (177,2) Ber. C 67,8 H 6,3 N 7,9% Gef. C 68,0 H 6,5 N 7,8%

V-Hydrochlorid: Hellgelbe Kristalle aus Methanol, Smp. $239-241^\circ$. NMR. (D_2O): $\tau = 2,11$ s (1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), $\tau = 3,73$ s und $3,86$ s (2H, arom.), $\tau = 6,81$ t (2H, $=\text{N}-\text{CH}_2-$), $\tau = 6,84$ s (3H, OCH_3), $\tau = 7,70$ t (2H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ (213,7) Ber. Cl $^-$ 16,6% Gef. Cl $^-$ 16,7%

¹⁰⁾ Bei allen ausgeführten Ätherspaltungen finden sich im DC der Rohprodukte Flecke am Start. Es ist nicht ausgeschlossen, dass Methobromide gebildet werden. Vgl. Brossi *et al.* [2].

Mit 0,5N Salzsäure wird das 6,7-Dihydroxy-3,4-dihydro-isochinolin (XI) eluiert. Aus Methanol gelbe Kristalle vom Smp. 238°. IR. (KBr): 2650 (breit), 1599, 1510 cm^{-1} .

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ (163,2) Ber. C 66,2 H 5,6 N 8,6% Gef. C 66,6 H 5,7 N 8,7%

XI-Hydrobromid: Hellgelbe Kristalle aus Methanol/Äther, Smp. 230–231°. NMR. (D_2O): $\tau = 2,21$ s (1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), $\tau = 3,72$ s und 4,07 s (2H, arom.), $\tau = 6,87$ t (2H, $=\text{N}-\text{CH}_2-$), $\tau = 7,78$ t (2H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HBr}$ (244,1) Ber. Br^- 32,7% Gef. Br^- 32,9%

3. Spaltung von 1-(p-Chlorphenäthyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (III) [5] mit konz. HBr. 10 g 1-(p-Chlorphenäthyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (III, Smp. 91–93°, DC: A, System 1) werden in 100 ml roher konz. 63-proz. Bromwasserstoffsäure unter Stickstoff 1 Std. im Ölbad von 100° gerührt. Nach Abkühlen auf 10° und Stehen im Eisschrank über Nacht wird der ausgefallene Niederschlag (9,6 g) abgesaugt, der laut DC (K, Systeme 3, 5) das Hydrobromid der fast reinen Monomethoxyverbindung VI, Smp. 238–240° darstellt. 2malige Umkristallisation aus Methanol liefert 8,1 g (67%) reines 1-(p-Chlorphenäthyl)-6-methoxy-7-hydroxy-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid (VI-Hydrobromid) in schwach gelben Kristallen vom Smp. 242–244° (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}\cdot\text{HBr}$ (396,7) Ber. Cl 8,9 Br^- 20,2% Gef. Cl 8,8 Br^- 20,3%

Base VI: Die Lösung von 1 g Hydrobromid in 100 ml Wasser wird mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Nach 1stündigem Stehen wird abgesaugt und 1mal aus Äthanol umkristallisiert: 0,85 g hellgelbe Kristalle vom Smp. 164–165°. IR. (KBr): 1618, 1575, 1510 cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCl}$ (315,8) Ber. C 68,4 H 5,7 OCH_3 9,8% Gef. C 68,2 H 5,8 OCH_3 9,8%

Das nach Abtrennen der Methoxyverbindung VI erhaltene Filtrat wird eingedampft; laut DC (K, Systeme 3, 5) enthält es zur Hauptsache das Hydrobromid der Dihydroxyverbindung XII. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äthanol/Äther wurden 0,6 g reines 1-(p-Chlorphenäthyl)-6,7-dihydroxy-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid (XII) vom Smp. 196° erhalten.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}\cdot\text{HBr}$ (382,7) Ber. C 53,4 H 4,5% Gef. C 53,4 H 4,4%

4. Spaltung von 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (I) unter ändern Bedingungen.

– a) Durch konstant siedende 48-proz. HBr. 1 g I wurde 1 Std. in 10 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure im Ölbad von 100° unter Stickstoff gerührt. Nach je 15 Min. werden je 50 μl der Lösung entnommen und im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 5 ml Methanol gelöst und 10 μl dieser Lösung auf eine Platte aufgetragen (K, Systeme 2, 4). Nach dem DC besteht das Reaktionsprodukt nach 1 Std. etwa zu gleichen Teilen Ausgangsmaterial I und Dihydroxyverbindung X neben wenig 6-Methoxy-7-hydroxy-(IV) und einer geringen Menge der 6-Hydroxy-7-methoxyverbindung VII. Führt man obigen Versuch an Stelle von 100° unter Rückflusstemperatur (Ölbadtemperatur 140°) durch, so erhält man nach 1 Std. ausschliesslich die Dihydroxyverbindung X.

b) Durch 33-proz. HBr in Eisessig. Löst man 1 g I in 20 ml einer 33-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig und hält das Ganze während 3 Std. bei 100°, so findet man nach dieser Zeit noch zur Hauptsache Ausgangsmaterial (I) neben sehr wenig IV, X und VII.

c) Durch konz. Schwefelsäure. 10 g 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (I) werden in 100 ml konz. Schwefelsäure 1 Std. unter Stickstoff im Ölbad von 100° gerührt. Das Ganze wird auf 1 l Eiswasser gegossen, die saure Lösung mit konz. Ammoniak auf pH 7,0 gestellt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 2mal 250 ml Äthanol abs. geschüttelt und das Salz abfiltriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 4,5 g gelbe Kristalle, die sich im DC (K, Systeme 2, 4) als fast reines IV neben wenig VII erweisen. 2maliges Umlösen aus Methanol ergab 3,8 g reines IV vom Smp. 186–188°.

5. Spaltung der Monomethoxy-monophenole IV, V, VII und VIII. Je 100 mg IV, V, VII und VIII werden in je 1 ml 63-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und wie unter 1 a) angegeben bei 10° gerührt, wobei die Reaktion im Dünnschichtchromatogramm verfolgt wird (K, Systeme 2, 4). Nach 1 Std. finden sich nur unbedeutende Mengen der Dihydroxyverbindungen X und XI im Dünnschichtchromatogramm.

6. *Spaltung von 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isoquinolin (XVIII)*. 2 g 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isoquinolin XVIII [4] (Smp. 108–109°, DC: A, System 1) werden in 10 ml roher konz. 63-proz. Bromwasserstoffsäure unter Stickstoff 1 Std. im Ölbad von 100° gerührt. Anschliessend wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der gelbe Rückstand erweist sich im DC (K, Systeme 2, 4) zur Hauptsache als XX-Bromhydrat. Er wird in 20 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 3N Ammoniak auf pH 7,0 gebracht und auf eine Aluminiumoxidsäule (50 g) gegeben. Anschliessend werden die Monomethoxyverbindungen mit 250 ml Pufferlösung pH 8,6 eluiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Wasser gelöst und nach Versetzen mit 20 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung 2mal mit je 100 ml Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Essigesterlösung über Kaliumcarbonat, Filtration und Einengen des Lösungsmittels verbleiben 1,4 g gelber Rückstand, der nach Versetzen mit wenig Essigester kristallisierte. 2maliges Umlösen aus Essigester ergibt 1,2 g reines 1-Methyl-6-methoxy-7-hydroxy-isoquinolin (XX) vom Smp. 218°. IR. (KBr): 2900 (breit), 1624, 1594, 1567, 1504 cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): $\tau = 1,76 d$ (1H, H_3 , A-Teil des AB-Spektrums), $\tau = 2,62 d$ (1H, H_4 , B-Teil des AB-Spektrums), $\tau = 2,51 s$ und $\tau = 2,94 s$ (2H, H_5 , H_8), $\tau = 5,97 s$ (3H, OCH_3), $\tau = 7,18 s$ (3H, $-\text{CH}_3$). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (189,2) Ber. C 69,8 H 5,9% Gef. C 69,8 H 5,9%

XX-Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Äthanol/Äther, Smp. 231°. NMR. (D_2O): $\tau = 2,02 d$ (1H, H_3 , A-Teil des AB-Spektrums), $\tau = 2,30 d$ (1H, H_4 , B-Teil des AB-Spektrums), $\tau = 2,91 s$ und $2,95 s$ (2H, H_5 , H_8), $\tau = 6,05 s$ (3H, OCH_3), $\tau = 7,16 s$ (3H, $-\text{CH}_3$).

SUMMARY

The selective ether cleavage observed with 6,7,8-trimethoxy-substituted 3,4-dihydroisoquinolines and isoquinolines under the influence of 20% hydrochloric acid takes place in the analogous 6,7-dimethoxy series with concentrated hydrobromic acid at 100°. This constitutes an easy route to 6-methoxy-7-hydroxy-isoquinoline derivatives.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel
und
HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, New Jersey

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. BROSSI, M. BAUMANN & R. BORER, *Mh. Chem.* **96**, 25 (1965).
- [2] A. BROSSI & R. BORER, *Mh. Chem.* **96**, 1409 (1965).
- [3] A. KAUFMANN & R. RADOSEVIĆ, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **49**, 675 (1916).
- [4] E. SPÄTH & N. POLGAR, *Mh. Chem.* **57**, 190 (1929).
- [5] A. BROSSI, H. BESENDORF, B. PELLMONT, M. WALTER & O. SCHNIDER, *Helv.* **43**, 1459 (1960).
- [6] H. CORRODI & N. Å. HILLARP, *Helv.* **47**, 911 (1964).
- [7] D. E. SCHWARTZ, H. BRUDERER, J. RIEDER & A. BROSSI, *Biochem. Pharmacol.* **13**, 777 (1964).
- [8] K. W. MERZ & J. FINK, *Arch. Pharmaz.* **289**, 347 (1956).
- [9] K. KRATZL & G. BILLEK, *Mh. Chem.* **83**, 1045, 1408 (1952).
- [10] M. ONDA, M. KAWANISHI & M. SESAMOTO, *J. pharmaceut. Soc. Japan* **76**, 409 (1956).
- [11] I. I. STRUKOV, *J. Gen. Chemistry USSR, Engl. Transl.* **37**, 2528 (1961).
- [12] M. H. MOORE, H. B. WRIGHT, M. VERNSTEN, M. FREIFELDER & R. K. RICHARDS, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3656 (1954).
- [13] A. R. BATTERSBY, D. J. LE COUNT, S. GARRATT & R. I. THRIFT, *Tetrahedron* **14**, 46 (1961).
- [14] M. TOMITA & H. WATANABE, *J. pharmaceut. Soc. Japan* **58**, 783 (1938).
- [15] C. MANNICH & O. WALTHER, *Arch. Pharmaz.* **265**, 8 (1927).