

- [27] W. D. OLLIS, I. O. SUTHERLAND, R. C. CODNER, J. J. GORDON & G. A. MILLER, *Proc. chem. Soc.* 1960, 347.
 [28] S. BERGSTRÖM, H. DANIELSSON, D. KLEINBERG & B. SAMUELSSON, *J. biol. Chemistry* 239, PC 4006 (1964); B. SAMUELSSON, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 3011 (1965); M. HAMBERG & B. SAMUELSSON, *ibid.* 88, 2349 (1966); M. HAMBERG & B. SAMUELSSON, *J. biol. Chemistry* 242, 5336 (1967).
 [29] F. KALBERER & J. RUTSCHMANN, *Helv.* 44, 1956 (1961).
 [30] Vgl. T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc. Nr. 7*, 305 (1949); G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* 8, 37 (1962).
 [31] W. SCHÖNIGER, H. LIEB & M. G. EL. DIN. IBRAHIM, *Mikrochimica Acta* 1954, 96; W. SCHÖNIGER & W. und A. HAACK, *ibid.* 1956, 1369.
 [32] E. WIESENBERGER, *Mikrochem.* 33, 51 (1947).
 [33] R. C. GILMORE, J. R. und W. J. HORTON, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 1411 (1951).
 [34] HOUBEN-WEYL: *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. 11, 133 (1958).
 [35] HOUBEN-WEYL: *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. 2, 456 (1953) und Bd. 7, 352 (1954).

225. Synthesen in der Isochinolinreihe

Synthesen von 7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, einem wichtigen Zwischenprodukt zur Synthese von Homoapomorphin-Alkaloiden

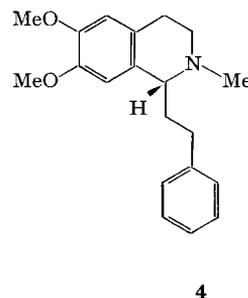
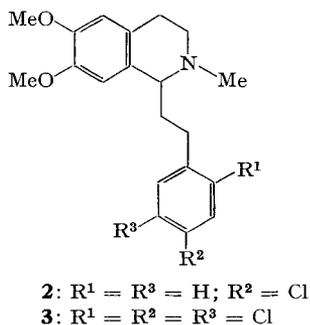
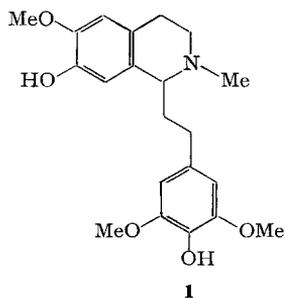
von A. Brossi, J. Van Burik und S. Teitel

Chemische Forschungsabteilung der HOFFMANN-LA ROCHE, INC.,
 Nutley, New Jersey, USA

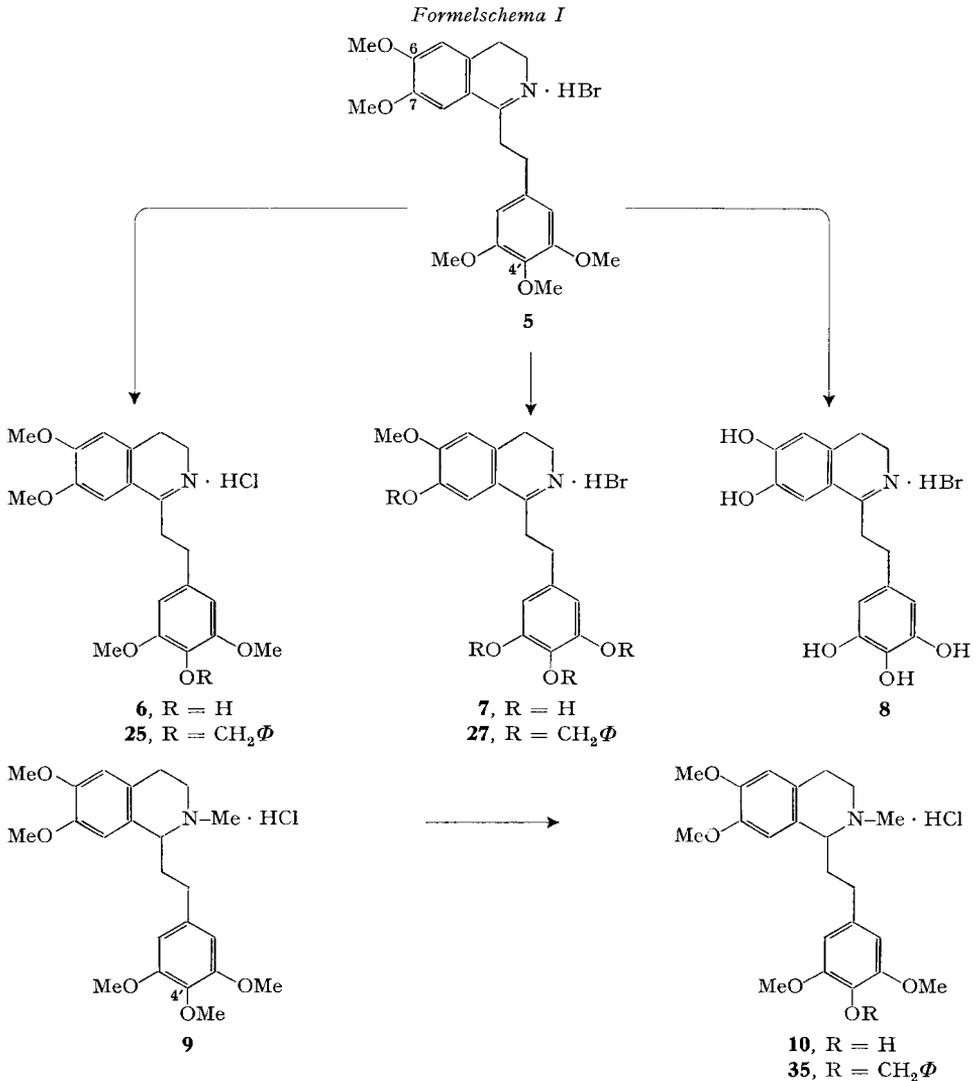
(12. X. 68)

Summary. Polymethoxylated 1-phenethyl-3,4-dihydro- and -1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolines were selectively demethylated by varying the mineral acid treatment. Under these conditions, the 6-methoxyl was the most stable, while the 4'-methoxyl was the most labile. Based on this study and by employing an unprotected phenolic intermediate in the BISCHLER-NAPIERALSKI cyclization, an efficient, simple and technically feasible synthesis of the diphenol **1**, an important intermediate in the synthesis of homoapomorphine alkaloids, was achieved.

Vor einigen Jahren haben wir zusammenfassend über Darstellung und Eigenschaften der in anderem Zusammenhang synthetisierten 1-phenäthyl-substituierten Tetrahydro-isochinoline **2**, **3** und **4** berichtet [1].



Inzwischen haben BATTERSBY *et al.* gezeigt, dass die Biosynthese der Alkaloide Androcymbin [2], Colchicin [3] und Multifloramin [4] über aromatisch methoxyhydroxy-substituierte 1-Phenäthyl-tetrahydro-isochinoline verläuft, und KAMETANI *et al.* [5] haben experimentelle Details des zur Darstellung von Homoapomorphinen wichtigen Diphenols **1** bekanntgegeben. Wir haben unser Interesse an dieser Substanzklasse wachgehalten und berichten im folgenden über modifizierte und verbesserte Darstellungsmethoden des *rac.*-Diphenols **1**. Die Darstellung und Charakterisierung seiner optischen Antipoden sowie die Zuordnung ihrer absoluten Konfiguration ist Gegenstand einer folgenden Mitteilung¹⁾.



¹⁾ Soll in den Helv. Chim. Acta publiziert werden.

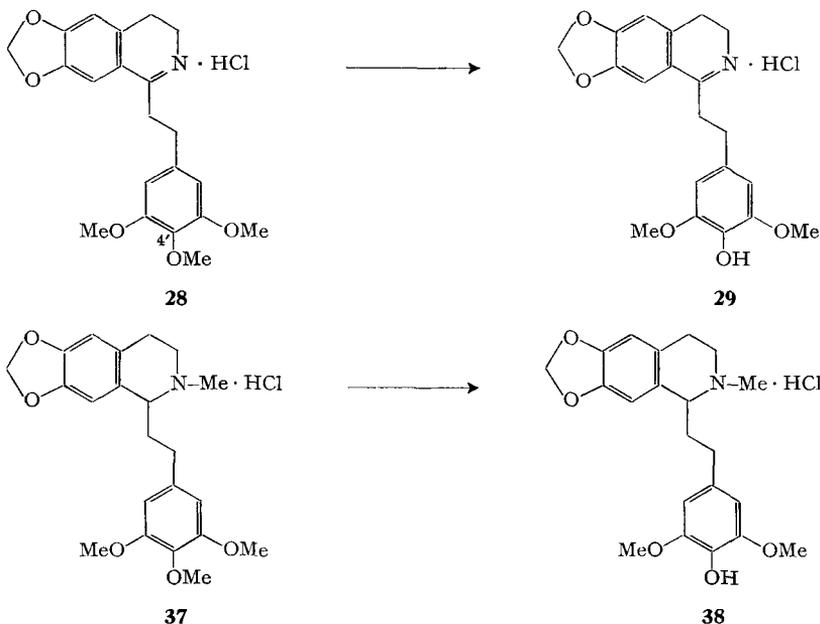
gruppen²⁾ hydrolysiert wird [7], schien eine Synthese von **1** aus dem leicht zugänglichen Dihydro-isochinolin **5** ein reizvolles Ziel. Dieser Plan hatte den zusätzlichen Vorteil, dass für die Bildung der beiden phenolischen Gruppen die Einführung spezieller Schutzgruppen unnötig war.

Synthese von 1 durch partielle Ätherspaltung polymethoxy-substituierter 3,4-Dihydro-isochinoline und 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline. Im Formelschema I wird gezeigt, dass das 3,4-Dihydro-isochinolin **5**, dessen Darstellung später beschrieben wird, bei der Behandlung mit Bromwasserstoffsäure unter bestimmten Versuchsbedingungen entweder das Monophenol **6**, das Tetraphenol **7** oder das Pentaphenol **8** als Hauptprodukte liefert.

Die Struktur der Phenole **6** und **7** ist durch konstitutionsbeweisende Synthese der entsprechenden benzyloxy-substituierten 3,4-Dihydro-isochinoline **25** und **27** und deren Benzylätherspaltung mit Salzsäure, die **6** bzw. **7** liefert, bewiesen. Das Pentaphenol **8** kann auch aus dem Tetraphenol **7** durch energischere Behandlung mit Bromwasserstoffsäure erhalten werden, und sein NMR.-Spektrum (siehe exp. Teil) beweist, dass alle in **5** ursprünglich vorhandenen Methylätherfunktionen gespalten sind.

Die Feststellung, dass mit Mineralsäure die in 4'-Stellung der Phenäthyl-Seitenkette befindliche Methyläthergruppe am leichtesten hydrolysiert wird, trifft auch für das Tetrahydro-isochinolin **9** zu, dessen Darstellung später beschrieben wird. Bei der Behandlung von **9** mit 20-proz. Salzsäure wird nämlich in guter Ausbeute das Monophenol **10** erhalten. Das aus dem benzyloxy-substituierten Tetrahydro-isochinolin **35**

Formelschema III

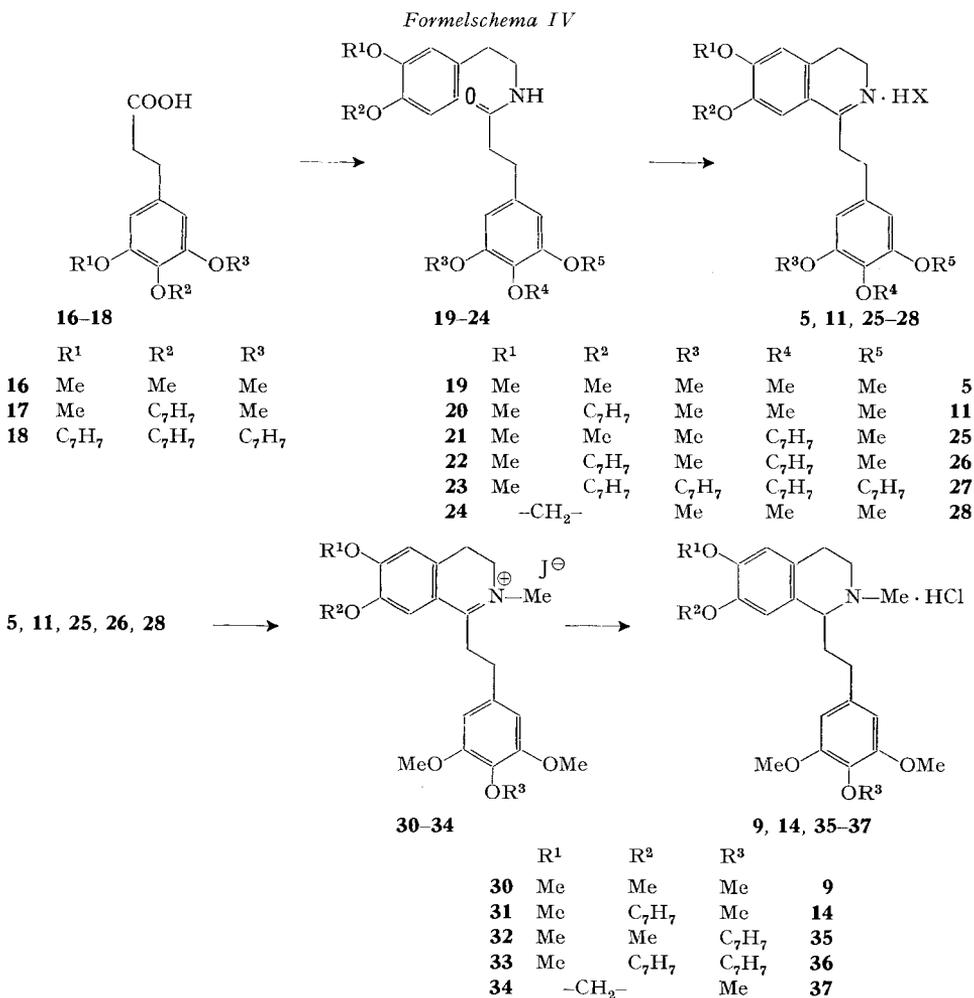


²⁾ Wir führen die bevorzugte Spaltung der mittleren der drei benachbarten aromatischen Methyläthergruppen vorwiegend auf sterische Effekte zurück.

durch Behandlung mit Salzsäure erhaltene Vergleichsmuster ist mit obigem Monophenol **10** identisch.

Es ist hinlänglich bekannt, dass aromatische Benzyläther mit Mineralsäure leichter gespalten werden als aromatische Methyläther [7]. Eine partielle Ätherspaltung des 7-benzyloxy-substituierten 3,4-Dihydro-isochinolins **11**, dessen Darstellung später beschrieben wird, war daher unser nächstes Ziel (Formelschema II).

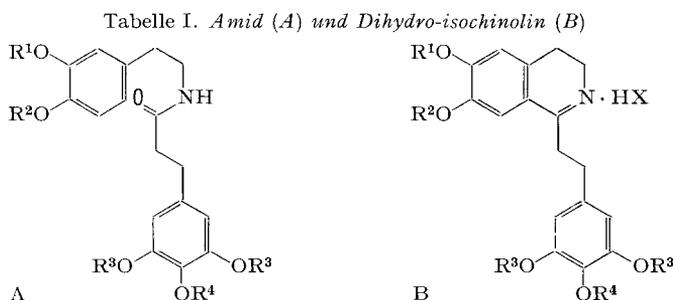
Die Behandlung von **11** mit 20-proz. wässriger Salzsäure, in dieser Reihe das bevorzugte Reagens, führt unter milden Bedingungen und unter Spaltung der Benzyläthergruppe zum Monophenol **12** und unter energischeren Bedingungen zum Diphenol **13**. Letzteres ist aus dem entsprechenden Dibenzyläther **26** strukturbeweisend dargestellt worden. Die mit dem Tetrahydroisochinolin **14** ausgeführten Hydrolyseversuche zeigen, dass hier wie in der 3,4-Dihydrereihe zuerst Spaltung der Benzyläthergruppe stattfindet, wobei **15** erhalten wird. Spaltung der in 4'-Stellung der Phenäthyl-



Seitenkette befindlichen Methoxygruppe führt hierauf zum gesuchten Diphenol **1**. Das wichtige Tetrahydro-isochinolin **1**, das zu Vergleichszwecken auch aus dem entsprechenden Dibenzylätherderivat **36** dargestellt wurde, ist somit aus dem leicht zugänglichen Monobenzyläther **11** über das Tetrahydro-isochinolin **14** (Quaternisierung von **11** mit Methyljodid, Reduktion) über insgesamt drei Stufen mit einer Ausbeute von 40% gut zugänglich.

Hydrolyseversuche mit dem 6,7-methyldioxy-substituierten 3,4-Dihydro-isochinolin **28** und dem entsprechend substituierten Tetrahydroisochinolin **37** zeigen (Formelschema III), dass der Austausch einer 6,7-Dimethoxy-Gruppierung gegen eine 6,7-Methyldioxy-Gruppierung den Verlauf der Ätherspaltung unter den gewählten Bedingungen nicht beeinflusst. Es ist wiederum die in der 4'-Stellung der Phenäthyl-Seitenkette befindliche Methyläthergruppe, die zuerst gespalten wird. Die bedeutend kleinere Ausbeute an Monophenol **38** aus **37** im Vergleich zum entsprechenden 6,7-dimethoxy-substituierten Monophenol **10** aus **9** weist darauf hin, dass eine 6,7-Methyldioxygruppe in einem Tetrahydro-isochinolin säureempfindlicher ist als die entsprechende 6,7-Dimethoxy-Gruppierung.

Synthese und Charakterisierung der benötigten 3,4-Dihydro-isochinoline und 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinoline. Die Darstellung der benötigten 3,4-Dihydro-isochinoline **5**,



Verb.	Strukt.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ausb. %	Smp. °C	Bruttoformel ^{a)}
19	A	Me	Me	Me	Me		90	112–114 ^{b)}	C ₂₂ H ₂₉ NO ₆
20	A	Me	C ₇ H ₇	Me	Me		87	97–99 ^{b)}	C ₂₈ H ₃₃ NO ₆
21	A	Me	Me	Me	C ₇ H ₇		80	91–93 ^{c)}	C ₂₈ H ₃₃ NO ₆
22	A	Me	C ₇ H ₇	Me	C ₇ H ₇		83	108–110 ^{d)}	C ₃₄ H ₃₇ NO ₆
23	A	Me	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇		62	138–140 ^{d)}	C ₄₆ H ₄₅ NO ₆
24	A		–CH ₂ –	Me	Me		90	88–90 ^{d)}	C ₂₁ H ₂₅ NO ₆
5	B	Me	Me	Me	Me	Br	82	185–187 ^{b)}	C ₂₂ H ₂₇ NO ₅ , HBr
11	B	Me	C ₇ H ₇	Me	Me	Cl	95	209–211 ^{b)}	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅ , HCl
25	B	Me	Me	Me	C ₇ H ₇	Cl	78	189–191 ^{b)}	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅ , HCl
26	B	Me	C ₇ H ₇	Me	C ₇ H ₇	Cl	85	188–190 ^{b)}	C ₃₄ H ₃₅ NO ₅ , HCl
27	B	Me	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇	Cl	80	118–120 ^{b)}	C ₄₆ H ₄₃ NO ₅ , HCl
28	B		–CH ₂ –	Me	Me	Cl	80	120–122 ^{b)}	C ₂₁ H ₂₃ NO ₅ , HCl

^{a)} Die analytischen Resultate für Kohlenstoff und Wasserstoff stimmen innerhalb $\pm 0,4\%$ mit den theoretischen Werten überein.

^{b)} Kristallisiert aus Äthanol-Äther.

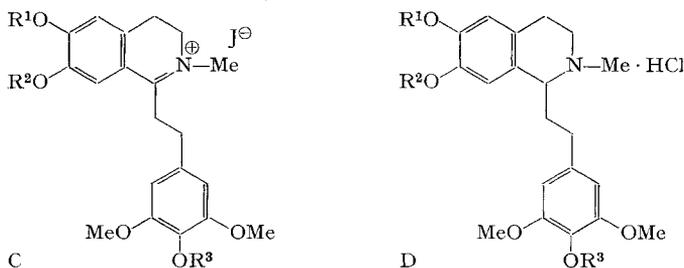
^{c)} Kristallisiert aus Äthanol-Petroleumäther.

^{d)} Kristallisiert aus Essigester-Petroleumäther.

11, 25–28 ist im Formelschema IV zusammengefasst. Die bekannten Dihydrozimtsäuren **16–18** wurden mit Thionylchlorid in die entsprechenden Säurechloride übergeführt und letztere mit Phenäthylaminen kondensiert, wobei die Amide **19–24** erhalten werden. BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung dieser Amide führte zu den 3,4-Dihydro-isochinolininen **5, 11** und **25–28**. Die oben besprochenen Amide und Dihydro-isochinoline sind in Tabelle I charakterisiert. Zur Überführung in die N-methylierten Tetrahydro-isochinoline **9, 14** und **35–37** wurden die 3,4-Dihydro-isochinoline **5, 11, 25, 28** mit Methyljodid in die quartären Methojodide **30–34** übergeführt und durch anschliessende Reduktion, katalytisch oder mit Natriumborhydrid, die Tetrahydro-isochinoline **9, 14** und **35–37** gewonnen und in Form ihrer Hydrochloride isoliert. Die oben erwähnten quartären Methojodide und die Tetrahydro-isochinolin-hydrochloride sind in Tabelle II aufgeführt. In der Tabelle III sind die chemischen Verschiebungen der Protonen der Methyläthergruppen und phenolischen Gruppen, der in C-5, C-8, C-2' und C-6' befindlichen aromatischen Wasserstoffe sowie die Lage des Protons in C-1-Stellung und diejenige des Ammoniumsalzes angegeben. Diese Zusammenstellung ist nützlich zur Analyse der Spektren von substituierten Verbindungen dieser Substanzklasse.

Eine einfache Synthese des rac.-Diphenols 1. Die vorgängig beschriebene Synthese von **1** über das monobenzyloxy-substituierte Amid **20** stellt gegenüber dem von KAMETANI *et al.* [5] publizierten Verfahren bereits eine Vereinfachung dar. Sie hatte jedoch immer noch den Schönheitsfehler, dass zur Darstellung des als Zwischenprodukt

Tabelle II. Dihydro-isochinolinium-jodide (C) und N-Methyl-tetrahydro-isochinoline (D)



Verb.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	Ausb. %	Smp. °C	Bruttoformel ^{a)}
30	C	Me	Me	Me	89	215–217 ^{b)}	C ₂₃ H ₃₀ JNO ₅
31	C	Me	C ₇ H ₇	Me	77	159–161 ^{c)}	C ₂₉ H ₃₄ JNO ₅
32	C	Me	Me	C ₇ H ₇	80	127–129 ^{c)}	C ₂₉ H ₃₄ JNO ₅ , H ₂ O
33	C	Me	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇	85	115–117 ^{b)}	C ₃₅ H ₃₈ JNO ₅ , ½H ₂ O
34	C	–CH ₂ –		Me	80	184–186 ^{b)}	C ₂₂ H ₂₆ JNO ₅
9	D	Me	Me	Me	90	196–198 ^{c)}	C ₂₃ H ₃₁ NO ₅ , HCl
14	D	Me	C ₇ H ₇	Me	93	188–190 ^{c)}	C ₂₉ H ₃₅ NO ₅ , HCl
35	D	Me	Me	C ₇ H ₇	96	83– 85 ^{c)}	C ₂₉ H ₃₅ NO ₅ , HCl
36	D	Me	C ₇ H ₇	C ₇ H ₇	95	151–153 ^{b)}	C ₃₅ H ₃₉ NO ₅ , HCl
37	D	–CH ₂ –		Me	85	209–211 ^{b)}	C ₂₂ H ₂₇ NO ₅ , HCl

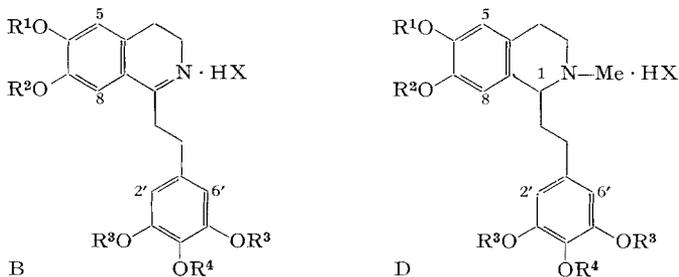
^{a)} Die analytischen Resultate für Kohlenstoff und Wasserstoff stimmen innerhalb $\pm 0,4\%$ mit den theoretischen Werten überein.

^{b)} Kristallisiert aus Äthanol.

^{c)} Kristallisiert aus Äthanol-Äther.

benötigten Benzyloxy-phenäthylamins **39a** die Einführung einer Schutzgruppe und eine Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion benötigt werden. Um diese Komplikationen zu umgehen, sahen wir uns versucht, die Darstellung des wichtigen Dihydro-isochinolins **13**, das vorgängig bereits über das Monobenzyläther-Derivat **11** erhalten wurde, auf direktem Wege zu versuchen. Dieser Schritt zur direkten Darstellung eines aromatisch hydroxysubstituierten Dihydro-isochinolins hat sich als möglich erwiesen. Das Hydroxyphenäthylamin **39b**, das aus Vanillin über das entsprechende Nitro-

Tabelle III. NMR.-Spektren der Dihydro-isochinolone (B) und N-Methyl-tetrahydro-isochinolone (D)

Chemische Verschiebungen^{a)} in δ -Werten

Verb.	Strukt.	Methyl oder (Wasserstoff) ^{b)}				NH ⁺	Aromatisch		Methin		
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HCl oder [HBr] ^{c)}	H-C5 u. H-C8	H-C2', H-C6'	H-C1	NCH ₃	
5	B	3,92	3,84	3,74	3,59	[12,5]	7,15	7,39	6,50	–	–
6	B	3,92	3,83	3,68	(8,04)	^{d)}	7,11	7,49	6,41	–	–
7	B	3,94	(9,62)	(8,65)	(7,90)	[12,4]	7,13	7,43	6,06	–	–
8	B	(^{d)} ^{e)}	(^{d)} ^{e)}	(8,63)	(7,90)	[^{d)}]	6,84	7,39	6,07	–	–
12	B	3,92	(10,0)	3,77	3,61	13,6	7,05	7,57	6,55	–	–
13	B	3,90	(9,86)	3,70	(8,05)	13,4	7,05	7,60	6,48	–	–
28	B		6,20 ^{f)}	3,72	3,58	13,9	7,08	7,67	6,57	–	–
29	B		6,22 ^{f)}	3,72	^{e)}	^{e)}	7,08	7,67	6,48	–	–
9	D	3,74	3,74	3,75	3,61	^{d)}	6,64	6,81	6,48	4,26	2,77
10	D	3,77	3,77	3,77	(8,03)	11,5	6,62	6,83	6,56	4,21	2,75
15	D	3,75	(9,10)	3,75	3,59	11,4	6,59	6,73	6,55	4,15	2,75
1 · HCl	D	3,74	(9,10)	3,74	(^{d)} ^{e)}	^{d)}	6,61	6,75	6,52	4,13	2,75
1 · HBr	D	3,77	(9,03)	3,77	(8,03)	[10,1]	6,65	6,79	6,54	4,27	2,81
37	D		6,00 ^{f)}	3,77	3,63	11,8	6,77	6,80	6,60	4,28	2,77
38	D		6,02 ^{f)}	3,77	(^{e)}	11,8	6,75	6,82	6,55	4,24	2,78

a) Aufgenommen mit einem VARIAN-HA-100-Spektrometer mit Ausnahme von **5**, **12**, **10** und **1 · HBr**, die mit einem JEOLCO-C-60H-Instrument aufgenommen wurden. Dimethyl-d₆-sulfoxid wurde als Lösungsmittel und Tetramethylsilan als interner Standard verwendet.

b) Die Ziffern in runden Klammern bedeuten chemische Verschiebungen von Wasserstoff anstatt Methyl.

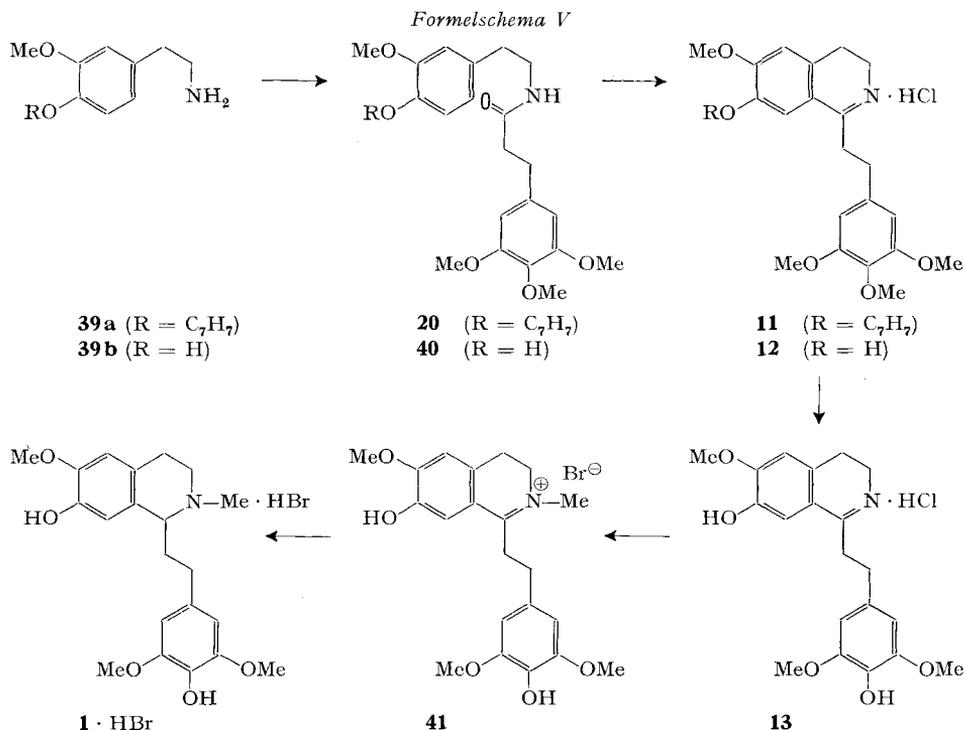
c) Die Ziffern in eckigen Klammern bedeuten chemische Verschiebungen von Hydrobromiden anstatt Hydrochloriden.

d) Nicht beobachtet (nur im δ -1-zu-10-Bereich des Spektrums aufgenommen).

e) Nicht beobachtet (wahrscheinlich infolge schnellen Austauschs mit anderen OH- oder NH⁺-Protonen).

f) R¹ + R² = CH₂.

styrol durch katalytische Reduktion gut zugänglich war, wobei eine Modifizierung des bekannten Verfahrens [8] angewandt wurde, liess sich mit der Trimethoxyphenylpropionsäure **16** leicht in das Amid **40** überführen. Die direkte Cyclisierung des Amids **40** lieferte das gewünschte 3,4-Dihydro-isochinolin **12** in ausgezeichneter Ausbeute. Quaternisierung des letzteren mit Methylbromid ergab das Methobromid **41**, das sich durch katalytische Reduktion leicht in das gesuchte Tetrahydro-isochinolin **1** überführen liess. Auf diesem Weg ist die Darstellung des wichtigen Zwischenproduktes **1** ausgehend von wohlfeilen Ausgangsmaterialien und unter Verwendung technischer Methoden in insgesamt 9 Stufen möglich gemacht worden³⁾.



Experimenteller Teil

Die Smp. wurden mit einem THOMAS-HOOVER-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind korrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Silicagel G verwendet. Fließmittel: System A: Essigester-Methanol-Ammoniumhydroxid (100:15:1). System B: Butanol mit 5% Essigsäure gesättigt. Die Chromatogramme wurden mit DRAGENDORFF's Reagenz (System A) und Kaliumpermanganat (System B) entwickelt. Die UV.-Spektren wurden mit einem CARY, Modell 14M, Spektrophotometer und, sofern nicht anders angegeben, in Äthanol bestimmt. Die IR.-Spektren wurden mit einem BECKMAN, Modell IR-9, Recording Spektrophotometer bestimmt. Die

³⁾ In der Zwischenzeit wurde die Technik der direkten Cyclisierung nicht geschützter Phenole erfolgreich zur Darstellung weiterer Isochinoline angewandt. Darüber wurde im «Joint Meeting on the Chemistry of Natural Products», University of New Brunswick, Fredericton, Canada, 26.–28. August 1968, berichtet. Eine diesbezügliche Arbeit ist zur Publikation im J. heterocycl. Chemistry eingereicht worden.

NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN A 60 Spektrometer bestimmt und, sofern nicht anders angegeben, in Dimethylsulfoxid- d_6 (DMSO- d_6) mit Tetramethylsilan als interner Referenz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen entsprechen der Numerierung in Formel D (Tabelle III). Der für Kristallisationen verwendete Petroleumäther hatte einen Sdp. von 30–60°. Extrakte in organischen Lösungsmitteln wurden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Erster Teil: Partielle Ätherspaltung

Verfahren zur Darstellung von Amidinen (Tabelle I: 19–24, und Schema IV). Eine Suspension von 0,085 Mol der entsprechenden Säure in 250 ml wasserfreiem Äther wurde mit 1 ml trockenem Pyridin und 0,1 Mol Thionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 14–20 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, die flüchtigen Anteile bei 35° in Vakuum abgedampft und das zurückbleibende Öl in 300 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde innerhalb 1–2 Std. unter kräftigem Rühren in eine eiskalte Lösung von 0,085 Mol des entsprechenden bekannten Amin-hydrochlorids in 250 ml Methylenchlorid und 150 ml Wasser, das ca. 10 mg Phenolphthalein enthielt, eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 10-proz. Natriumhydroxid schwach alkalisch gehalten. Nach 1-stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wurde die organische Phase abgetrennt, eingedampft und der Rückstand kristallisiert.

Verfahren zur Darstellung von Dihydro-isochinolininen (Tabelle I: 5, 11, 25–28, und Schema IV). Eine Lösung von 0,05 Mol des entsprechenden Amids in 250 ml Chloroform wurde unter Rückfluss und Rühren innerhalb 15 Min. mit 84 g (0,55 Mol) Phosphoroxychlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht, gekühlt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Wasser und 400 ml Essigester aufgenommen, die Mischung mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht und die organische Phase abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol gelöst, mit alkoholischer Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure angesäuert, eingedampft und kristallisiert.

Verfahren zur Darstellung von Dihydro-isochinolinium-jodiden (Tabelle II: 30–34, und Schema IV). Eine Mischung von 0,04 Mol des entsprechenden Dihydro-isochinolin-hydrochlorids oder -hydrobromids, 300 ml Essigester und 100 ml Wasser wurde mit Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht, die organische Phase abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 150 ml Methanol gelöst und mit 7,9 g (0,33 Mol) Methyljodid versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, die gebildeten Kristalle abfiltriert und umkristallisiert.

Verfahren zur Darstellung von N-Methyl-tetrahydro-isochinolininen (Tabelle II: 9, 14, 34–37, und Schema IV). Eine Lösung von 0,04 Mol des entsprechenden Dihydro-isochinolinium-jodids in 300 ml Äthanol wurde innerhalb 1 Std. unter Rühren mit 7,4 g (0,2 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser suspendiert, mit 300 ml Äther extrahiert und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol gelöst, mit alkoholischer Salzsäure angesäuert, eingedampft und kristallisiert.

Darstellung von 3,4,5-trisubstituierten Phenylpropionsäuren (Schema IV, 16–18). – a) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propionsäure (**16**)⁴). Eine Mischung von 135 g (0,688 Mol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 156 g (1,3 Mol) Malonsäure und 16,5 ml Piperidin in 600 ml Pyridin wurde 1 Std. bei 95° gerührt und dann über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand unter Rühren langsam in 300 ml 6N Salzsäure eingetragen. Die gebildeten Kristalle gaben nach Waschen mit Wasser und Trocknen 154 g (85%) 3,4,5-Trimethoxyzimtsäure vom Smp. 124–125° (Lit. [10]: Smp. 124–125°), die in 650 ml 1N Natriumhydroxid gelöst und in Gegenwart von ca. 20 g RANEY-Nickel bei 80° und 45 atm. reduziert wurde. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat mit 6N Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und gaben nach Waschen mit Wasser und Trocknen 151,6 g (97%) **16** vom Smp. 101–102° (Lit. [9]: Smp. 101–102°).

⁴) Modifikation der Lit.-Methode [9], nach welcher 3,4,5-Trimethoxyzimtsäure, dargestellt in 76% Ausbeute aus 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd und Malonsäure, nach Reduktion mit Natriumamalgam, **16** in 57% Ausbeute gab.

b) *3-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-propionsäure (17)*. Eine Mischung von 36 g (0,16 Mol) 3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-propionsäure, 45,6 ml (0,4 Mol) Benzylchlorid und 66,4 g (0,84 Mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 300 ml Äthanol wurde 24 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht, gekühlt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Äthanol gelöst, mit 100 ml 20-proz. Natriumhydroxid versetzt, 2 Std. unter Rückfluss gekocht, gekühlt und die flüchtigen Anteile abdestilliert. Der Rückstand wurde in 350 ml Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte gaben nach Eindampfen 44,5 g (88%) eines Öls, das beim Stehen kristallisierte: Smp. 73–75°. Zur Analyse wurde aus Petroleumäther umkristallisiert, Smp. 73–75°. IR. (CHCl_3): 3510 («bonded» OH von COOH), 2780–2560 (assoziertes OH von COOH), 1740 (freies Carbonyl), 1710 cm^{-1} (polymeres Carbonyl).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (316,34) Ber. C 68,34 H 6,37% Gef. C 68,52 H 6,58%

c) *3-(3,4,5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure (18)*. Eine Mischung von 20 g (0,083 Mol) **16** und 200 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure wurde 4 Std. unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt, gekühlt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Äthanol gelöst, mit 60 ml (0,53 Mol) Benzylchlorid und 80 g (0,36 Mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 40 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach Filtrieren wurde die Lösung zu 150 ml konzentriert, mit 100 ml 15-proz. Natriumhydroxid versetzt, 2 Std. unter Rückfluss gekocht und eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Wasser gelöst, auf 4° abgekühlt, mit Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Nach Eindampfen der vereinigten Extrakte und Kristallisation aus Äther-Petroleumäther wurden 10,1 g (26%) **18** von Smp. 100–102° erhalten. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroleumäther umkristallisiert: Smp. 102–104°. NMR.: δ 2,5–3 (CH_2CH_2), 4,88 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ in 4-Stellung), 5,07 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ in 3- und 5-Stellung), 6,66 (2 arom. Protonen), 7,40 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (468,52) Ber. C 76,90 H 6,02% Gef. C 77,07 H 6,05%

6,7-Dimethoxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (6) aus 25 oder 5 (Schema I). – a) *Darstellung aus 25*. Eine Mischung von 498 mg (1 mMol) **25** (Tab. I) und 10 ml 20-proz. alkoholischer Salzsäure wurde, nach einstündigem Kochen unter Rückfluss, eingedampft. Der Rückstand gab nach Kristallisieren aus Äthanol-Äther 370 mg (91%) **6** vom Smp. 192–195°. Nach Umkristallisieren war der Smp. 193–195°. DC (System A): Rf 0,35; NMR.⁵⁾.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, HCl (407,88) Ber. C 61,83 H 6,43 N 3,44% Gef. C 62,06 H 6,71 N 3,39%

b) *Darstellung aus 5*. Eine Lösung von 9 g (19,3 mMol) **5** (Tab. I) in 30 ml flüssigem Bromwasserstoff wurde 2 Std. bei –70° gehalten und dann stehengelassen bis Zimmertemperatur erreicht war. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit konz. Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht, mit Essigester extrahiert und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol gelöst, mit alkoholischer Salzsäure angesäuert und eingedampft. Nach Kristallisieren aus Äthanol-Äther wurden 6,5 g (83%) **6** vom Smp. 192–194° erhalten, identisch mit **6** dargestellt aus **25**.

7-Hydroxy-6-methoxy-1-(3,4,5-trihydroxyphenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid (7) aus 27 oder 5 (Schema I). – a) *Darstellung aus 27*. Eine wässrige Lösung von 400 mg (0,55 mMol) **27** (Tab. I) wurde mit 5-proz. Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft, der Rückstand in 10 ml einer Lösung von 20% Bromwasserstoff in Isopropanol aufgenommen, 1 Std. unter Rückfluss gekocht und die flüchtigen Anteile abgedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Methanol-Äther, 175 mg (78%) **7** vom Smp. 212 bis 214°; nach Umkristallisieren unverändert. DC (System B): Rf 0,45; NMR.⁵⁾.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$, HBr Ber. C 52,69 H 4,91 N 3,41 CH_3O 9,88%
(410,26) Gef. „ 52,80 „ 4,94 „ 3,19 „ 10,06%

b) *Darstellung aus 5*. Eine Lösung von 6 g (12,8 mMol) **5** (Tab. I) in 60 ml 62-proz. Bromwasserstoffsäure wurde 15 Min. auf 100° erhitzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab nach Kristallisieren aus Äthanol 4 g (76%) **7** vom Smp. 211–213°, identisch mit **7** dargestellt aus **27**.

6,7-Dihydroxy-1-(3,4,5-trihydroxyphenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid (8) aus 5 oder 27 (Schema I). – a) *Darstellung aus 5*. Eine Lösung von 1,6 g (3,4 mMol) **5** (Tab. I) in 16 ml 62-

⁵⁾ NMR.-Resultate in Tabelle III.

proz. Bromwasserstoffsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und dann in Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol-Äther kristallisiert und gab 1,2 g (88%) **8** vom Smp. 246–248°. Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert: Smp. 248–250°. DC (System B): Rf 0,55; $\lambda_{max}^{Isopropanol}$ 250 ($\epsilon = 14700$), 311 ($\epsilon = 9300$) und 269 nm ($\epsilon = 10000$); NMR.⁵).

$C_{17}H_{17}NO_5$, HBr (396,23) Ber. C 51,54 H 4,58% Gef. C 51,52 H 4,67%

b) *Darstellung aus 7*. Eine Lösung von 410 mg (1 mMol) **7** in 5 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, aus Wasser kristallisiert, gab 360 mg (90%) **8** vom Smp. 248–250°, identisch mit **8** dargestellt aus **5**.

rac.-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**10**) aus **35** oder **9** (Schema I). – a) *Darstellung aus 35*. Eine Lösung von 600 mg (1,17 mMol) **35** (Tab. II) in 15 ml 20-proz. Salzsäure wurde 15 Min. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab nach Kristallisieren aus Äthanol-Äther 370 mg (75%) **10** vom Smp. 210–212°. Zur Analyse wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert: Smp. 210–212°. DC (System A): Rf 0,39; NMR.⁵).

$C_{22}H_{29}NO_5$, HCl (423,92) Ber. C 62,34 H 7,13% Gef. C 62,09 H 7,18%

b) *Darstellung aus 9*. Eine Lösung von 2 g (4,5 mMol) **9** (Tab. II) in 40 ml 20-proz. Salzsäure wurde $2\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht und dann bei 50° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol-Äther kristallisiert und gab 1,2 g (61%) **10** vom Smp. 210–212°, identisch mit **10** dargestellt aus **35**.

7-Hydroxy-6-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (**12**) aus **11** (Schema II). Eine Mischung von 1 g (2 mMol) **11** (Tab. I) und 20 ml 20-proz. Salzsäure wurde 10 Tage bei Zimmertemperatur gerührt und die entstandene Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab, aus Äthanol-Äther kristallisiert, 730 mg (89%) **12** vom Smp. 194 bis 196°. Zur Analyse wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert: Smp. 196–198°. DC (System A): Rf 0,40; NMR.⁵).

$C_{21}H_{25}NO_5$, HCl (407,88) Ber. C 61,83 H 6,43% Gef. C 61,53 H 6,52%

7-Hydroxy-6-methoxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (**13**) aus **26**, **11** oder **12** (Schema II). – a) *Darstellung aus 26*. Eine Lösung von 500 mg (0,87 mMol) **26** (Tab. I) in 5 ml 20-proz. methanolischer Salzsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wurde eingedampft, der Rückstand in Äthanol gelöst, mit alkoholischer Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol-Äther kristallisiert und gab 260 mg (76%) **13** vom Smp. 213–215°. Zur Analyse wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert: Smp. 213–215°. DC (System A): Rf 0,30; NMR.⁵).

$C_{20}H_{23}NO_5$, HCl (393,85) Ber. C 60,99 H 6,28% Gef. C 60,76 H 6,19%

b) *Darstellung aus 11*. Eine Mischung von 2,16 g (4,3 mMol) **11** (Tab. I) und 45 ml 20-proz. Salzsäure wurde $4\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die entstandene Lösung wurde im Vakuum eingedampft; der Rückstand gab nach Kristallisieren aus Äthanol-Äther 1,27 g (75%) **13** vom Smp. 212–214°, identisch mit **13** dargestellt aus **26**.

c) *Darstellung aus 12*. Eine Lösung von 900 mg (2,2 mMol) **12** in 2 ml 20-proz. Salzsäure wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Äthanol-Äther, 700 mg (80%) **13** vom Smp. 213–215°, identisch mit **13** dargestellt aus **26** und **11**.

rac.-7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**15**) aus **14** (Schema II). Eine Lösung von 750 mg (1,46 mMol) **14** (Tab. II) in 30 ml 20-proz. Salzsäure wurde 15 Min. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Methanol-Äther, 510 mg (82%) **15** vom Smp. 147–149°. Zur Analyse wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert: Smp. 148–149°. DC (System A): Rf 0,42; NMR.⁵).

$C_{22}H_{29}NO_5$, HCl (423,92) Ber. C 62,34 H 7,13 N 3,30% Gef. C 62,04 H 7,24 N 3,08%

rac.-7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**1** · HCl) aus **36**, **14** oder **15** (Schema II). – a) Darstellung aus **36**. Eine Lösung von 27,2 g (46 mMol) **36** (Tab. II) in 300 ml Äthanol wurde in Gegenwart von 3 g 10-proz. Palladium/Kohle bei Zimmertemperatur und 10 atm. reduziert. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge wurde die filtrierte Lösung eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Acetonitril, 15,6 g (83%) **1** · HCl in Form weisser Kristalle vom Smp. 172–174° (sintert bei 165°)⁶⁾. Zur Analyse wurde aus 95-proz. Methanol-Äther umkristallisiert: Smp. 176 bis 178° (sintert bei 165°)⁶⁾. (Lit. [5]: hellbraun karamel); DC (System A): Rf 0,33; $\lambda_{\text{max}}^{\text{Isopropanol}}$ infl. 230 ($\epsilon = 13500$) und 282 nm ($\epsilon = 4920$); IR. (KBr): 3400 *sp* und 3120 breit und schwach (Phenole), 2630 (Amin-Salz), 1610 und 1515 (aromatisch), 1110 cm^{-1} (Äther und Phenole); IR. (Pyridin): 3500–2800 (Phenole), 2300 (Pyridin · HCl), 1612, 1520 (aromatisch), 1282, 1250, 1227 und 1115 cm^{-1} (Äther und Phenole); NMR.⁵⁾.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, HCl (409,89) Ber. C 61,53 H 6,89% Gef. C 61,80 H 6,90%

Die freie Base **1** wurde in der üblichen Weise aus dem Hydrochlorid dargestellt. Smp. 55–56°⁷⁾ (aus Äther-Petroleumäther); IR. (CHCl_3): 3350 (Phenole), 2800 (NCH_3), 1620, 1520 (aromatisch), 1270 und 1117 cm^{-1} (Äther und Phenole); NMR. (CDCl_3): δ 2,47 (NCH_3), 3,87 (tri- CH_3O), 4,27 (Methin), 5,08 (di-HO), 6,42 (2'-H und 6'-H), 6,56 und 6,68 (8-H)⁸⁾.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (373,43) Ber. C 67,54 H 7,29% Gef. C 67,64 H 7,39%

Das Hydrobromid von **1** wurde aus der freien Base in der üblichen Weise erhalten. Smp. 163 bis 165°⁶⁾ (aus Methanol-Äther); NMR.⁵⁾.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, HBr (454,35) Ber. C 55,50 H 6,21% Gef. C 55,30 H 6,45%

b) Darstellung aus **14**. Eine Lösung von 514 mg (1 mMol) **14** (Tab. II) in 20 ml 20-proz. Salzsäure wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus 95-proz. Methanol-Äther, 200 mg (49%) **1** · HCl vom Smp. 174–176° (sintert bei 163°)⁶⁾, identisch mit **1** · HCl dargestellt aus **36**.

c) Darstellung aus **15**. Eine Lösung von 500 mg (1,18 mMol) **15** in 20 ml 20-proz. Salzsäure wurde 2½ Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus 95-proz. Methanol-Äther, 290 mg (60%) **1** · HCl vom Smp. 173–175° (sintert bei 165°)⁶⁾, identisch mit **1** · HCl dargestellt aus **36**.

6,7-Methylenedioxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (**29**) aus **28** (Schema III). Eine Lösung von 500 mg (1,2 mMol) **28** (Tab. I und III) in 20 ml 20-proz. Salzsäure wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Äthanol, 400 mg (85%) **29** vom Smp. 139–140°. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert: Smp. 139–140°. DC (System A): Rf 0,50; λ_{max} 243 ($\epsilon = 16750$), 300 ($\epsilon = 5750$) und 360 nm ($\epsilon = 6800$); NMR.⁵⁾.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$, HCl (391,84) Ber. C 61,30 H 5,66% Gef. C 60,96 H 5,58%

rac.-2-Methyl-6,7-methylenedioxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**38**) aus **37** (Schema III). Eine Lösung von 2,5 g (6 mMol) **37** (Tab. II und III) in 100 ml 20-proz. Salzsäure wurde 3 Std. bei 100° erwärmt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Äthanol, 240 mg (35%)⁹⁾ **38** vom Smp. 119–120°. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert: Smp. 119–120°. DC (System A): Rf 0,70; IR. (CHCl_3): 3440 (OH), 2440 (Amin-Salz), 1590, 1490 (aromatisch), 1240 und 1125 cm^{-1} (Äther und Phenole); NMR.⁵⁾.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, HCl (407,88) Ber. C 61,83 H 6,43% Gef. C 61,49 H 6,28%

⁶⁾ Smp. variiert infolge Einschluss von Spuren Lösungsmittel.

⁷⁾ Die Kristalle werden an der Luft gummiartig und verfärbt.

⁸⁾ Vergleiche mit den NMR.-Spektren der entsprechenden Salze Hydrochlorid **1** · HCl und Hydrobromid **1** · HBr, die mit DMSO- d_6 als Lösungsmittel erhalten wurden (Tab. III).

⁹⁾ Einschliesslich der Wiedergewinnung von 1,63 g (65%) unreaktiertem **37** durch Zusatz von Äther zu den Mutterlaugen.

**Zweiter Teil: Synthese des Diphenols 1 · HBr aus
4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenäthylamin (39a) (Schema V)**

N-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenäthyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionamid (**20**) aus **39a** (Tabelle I). 4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenäthylamin¹⁰⁾ wurde nach der Vorschrift für die Darstellung von Amiden (s. Erster Teil) mit 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-propionsäure (**16**) zur Reaktion gebracht und gab **20** in einer Ausbeute von 87%.

7-Benzoyloxy-6-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (**11**) aus **20** (Tabelle I). Cyclisierung von **20** mit Phosphoroxchlorid nach der Vorschrift für die Darstellung von Dihydro-isochinolininen (s. Erster Teil) gab **11** in 95% Ausbeute.

7-Hydroxy-6-methoxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (**13**) aus **11**. Partielle Ätherspaltung von **11** mit 20-proz. Salzsäure, wie im ersten Teil beschrieben, gab **13** in 75% Ausbeute.

7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (**41**) aus **13**. Eine Suspension von 16,5 g (0,065 Mol) **13** in 16 ml Wasser wurde mit 10 ml konz. Ammoniumhydroxid auf pH 8 eingestellt und zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden eingedampft, der Rückstand in 60 ml Essigester gelöst, mit 100 ml 36-proz. Methylbromid in Methanol versetzt und das Reaktionsgemisch 15 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die gebildeten Kristalle gaben, nach Waschen mit Essigester und Trocknen, 16,3 g (86%) **41** vom Smp. 248–250°. Zur Analyse wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert: Smp. 248–250°. NMR.: δ 2,6–4,2 (CH₂CH₂), 2,69 (NCH₃), 3,77 (3', 5'-di-CH₃O), 3,93 (6-CH₃O), 6,57 (2'-H und 6'-H), 7,08 (5-H), 7,60 (8-H), 8,00 (4'-OH) und 9,45 (7-OH).

C₂₁H₂₆BrNO₅ (452,42) Ber. C 55,75 H 5,79% Gef. C 55,88 H 6,05%

rac.-7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid (**1 · HBr**) aus **41**. Eine Lösung von 10,8 g (0,024 Mol) **41** in 200 ml Methanol wurde in Gegenwart von 1,5 g Platinoxid bei Zimmertemperatur und 3 atm. reduziert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Methanol-Äther, 10,3 g (95%) **1 · HBr** vom Smp. 163–165°⁸⁾, identisch mit **1 · HBr** dargestellt aus **36** (s. Erster Teil).

**Dritter Teil: Synthese des Diphenols 1 · HBr aus
4-Hydroxy-3-methoxy-phenäthylamin (39b) (Schema V)**

4-Hydroxy-3-methoxy-phenäthylamin-hydrochlorid (**39b · HCl**). Eine Mischung von 50 g (0,256 Mol) 4-Hydroxy-3-methoxy- β -nitrostyrol¹¹⁾ und 50 ml konz. Salzsäure wurde mit Wasser bis zu 1200 ml verdünnt und in Gegenwart von 30 g 10-proz. Palladium/Kohle bei 85° und 35 atm. reduziert. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand gab, nach Kristallisieren aus Methanol-Essigester, 43 g (82%)¹²⁾ **39b · HCl** vom Smp. 212–214° (Lit.: Smp. 213–214°).

N-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenäthyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propionamid (**40**) aus **39b**. Eine Lösung von 7,3 g (0,036 Mol) **39b · HCl** in 20 ml Wasser wurde mit konz. Ammoniumhydroxid

¹⁰⁾ Dargestellt in 80% Ausbeute durch Benzilylierung von Vanillin, Kondensation mit Nitromethan und darauffolgender Reduktion mit LiAlH₄ nach Vorschrift von BOBBITT *et al.* [10].

¹¹⁾ Dargestellt in 81% Ausbeute durch Kondensation von Vanillin mit Nitromethan nach Vorschrift von RAMIREZ & BURGER [11].

¹²⁾ Die direkte katalytische Hydrierung des Nitrostyrols ist eine brauchbare Methode zur Darstellung von grösseren Mengen **39b · HCl** und ist eine bedeutende Vereinfachung im Vergleich zu älteren Methoden. Obwohl die Reduktion des Nitrostyrols mit LiAlH₄ [11] **39b · HCl** in 90% Ausbeute gibt, bereitet die Verwendung des Metallhydrids in grösserem Massstab technische Schwierigkeiten. Ausserdem ist das Verfahren kompliziert, da das Pikrat von **39b** isoliert und in das verwendbare Hydrochlorid übergeführt werden muss. Ein modifiziertes katalytisches Hydrierungsverfahren, das beschrieben wurde [8], ist unpraktisch, weil sehr grosse Mengen des Katalysators notwendig sind. Mit dieser Methode wurde 1 Teil Nitrostyrol in Dioxan in Gegenwart von 2 Teilen 5-proz. Palladium/Bariumsulfat unter Zusatz von Schwefelsäure zu **39b** in 72% Ausbeute reduziert.

alkalisch gemacht und über Nacht bei 4° gehalten. Die gebildeten Kristalle gaben nach Filtrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen, 6 g (0,036 Mol) **39b**, das mit 8,7 g (0,036 Mol) **16** gemischt wurde. – Die Mischung wurde 3 Std. bei 190–195° erhitzt und das Reaktionsprodukt in Chloroform gelöst. Die Lösung wurde mit 1N Salzsäure, Wasser, 5-proz. Natriumcarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Kristallisieren aus Äthanol-Petroleumäther 11,2 g (80%) **40** vom Smp. 104–106°. Zur Analyse wurde aus Benzol-Hexan umkristallisiert: Smp. 105–107°. DC (System A): Rf 0,55; IR. (CHCl₃): 3560 (OH), 3450 (NH), 1667 (Amid-CO), 1515 cm⁻¹ (Amid-II und aromatische Protonen).

C₂₁H₂₇NO₈ (389,46) Ber. C 64,76 H 6,99% Gef. C 64,48 H 6,92%

7-Hydroxy-6-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (12) aus 40. Eine Lösung von 15,5 g (0,04 Mol) **40** in 200 ml Chloroform wurde unter Rückfluss und Rühren innerhalb 15 Min. mit 42 g (0,27 Mol) Phosphoroxychlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, gekühlt und im Vakuum eingedampft. Der zähe Rückstand wurde mit Petroleumäther trituriert und dann aus 95-proz. Äthanol-Äther kristallisiert; Ausbeute 14,5 g (89%) **12** vom Smp. 195–197°, identisch mit **12** dargestellt aus **11** (s. Erster Teil).

7-Hydroxy-6-methoxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (13) aus 12. Partielle Ätherspaltung von **12** mit 20-proz. Salzsäure, wie im ersten Teil beschrieben, gab **13** in 80% Ausbeute.

7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid (41) aus der freien Base von 13. Quaternisierung der freien Base von **13** mit Methylbromid, wie im zweiten Teil beschrieben, gab **41** in 86% Ausbeute.

rac.-7-Hydroxy-6-methoxy-2-methyl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid (1 · HBr) aus 41. Katalytische Hydrierung von **41**, wie im zweiten Teil beschrieben, gab **1 · HBr** in 95% Ausbeute.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. SCHEIDL) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden von Dr. V. TOOME, die NMR.-Spektren von Dr. T. WILLIAMS und die IR.-Spektren von Herrn S. TRAIMAN (Physicochemistry Dept. unter der Leitung von Dr. P. BOMMER) aufgenommen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. BROSSI, H. BESENDORF, L. A. PIRK & A. RHEINER, JR., in «Analgetics», G. DE STEVENS (ed.), Academic Press, New York (N.Y.) 1965, Ch. VI.
- [2] A. R. BATTERSBY, R. B. HERBERT, L. PIJEWSKA & F. ŠANTAVÝ, Chem. Commun. 1965, 228.
- [3] A. R. BATTERSBY, R. B. HERBERT, E. McDONALD, R. RAMAGE & J. H. CLEMENTS, Chem. Commun. 1966, 603; A. C. BARKER, A. R. BATTERSBY, E. McDONALD, R. RAMAGE & J. H. CLEMENTS, *ibid.* 1967, 390.
- [4] A. R. BATTERSBY, R. B. BRADBURY, R. B. HERBERT, M. H. G. MUNRO & R. RAMAGE, Chem. Commun. 1967, 450.
- [5] T. KAMETANI, F. SATOH, H. YAGI & K. FUKUMOTO, J. org. Chemistry 33, 690 (1968).
- [6] H. BRUDERER & A. BROSSI, Helv. 48, 1945 (1965).
- [7] H. MEERWEIN in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», E. MÜLLER (ed.), G. Thieme, Stuttgart 1965, Band VI/3, pp 150–151.
- [8] K. KRATZL & G. BILLEK, Mh. Chem. 83, 1045 (1952).
- [9] F. BENINGTON, R. D. MORIN & L. C. CLARK, JR., J. org. Chemistry 21, 1545 (1956).
- [10] J. M. BOBBITT & T. CHOU, J. org. Chemistry 24, 1106 (1959).
- [11] F. A. RAMIREZ & A. BURGER, J. Amer. chem. Soc. 72, 2781 (1950).