

190. Synthese einiger 8-substituierter 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline

von Max Rey, Tiziana Vergnani¹⁾ und André S. Dreiding*

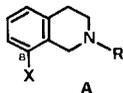
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

(21.VIII.85)

Synthesis of Some 8-Substituted 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines

A general route to 8-substituted tetrahydroisoquinolines is exemplified by the preparation of the 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (**11**), the -8-carbaldehyde oxime (**12**) and the -8-carbonitrile (**13**). It involves the conversion of isoquinoline (**1**) by partially modified *Steps 1, 2, 3, and 5* (see the *Scheme*) into the 5-bromo-8-nitro derivative **5**, reduction of the latter to the 8-amino derivative **8** and replacement of the NH₂-group with an appropriate substituent by a *Sandmeyer*-like reaction. The selective reductions of the N-containing ring in **6** (*Steps 5, 6, and 8*) and of the NO₂-group in **5** (*Steps 4 and 7*) were also studied.

1. Einleitung. – Im Zusammenhang mit der Synthese von Aporphinen und Apomorphin-artigen Verbindungen (s. [1]) benötigten wir einige 8-funktionalisierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline **A**. Unter den bisher bekannten Vertretern von **A**, nämlich denjenigen mit R = H oder CH₃ und mit X = NH₂ [2–4], OH [2] [5] [6], CH₃O [5] [7], I [8], Br [9] [10], Cl [9] [11] [12], SO₂R', SOR', SR' [13], CH₃ [14], CF₃ [11], erschien uns ein Derivat **A** mit X = NH₂ wegen der teilweise schon demonstrierten [2] [13] vielseitigen Umwandelbarkeit der NH₂-Funktion von besonderem Interesse. Wir beschreiben hier unsere Erfahrungen mit einer [3] der zwei bekannten Synthesen von **A** mit X = NH₂ (R = CH₃) aus

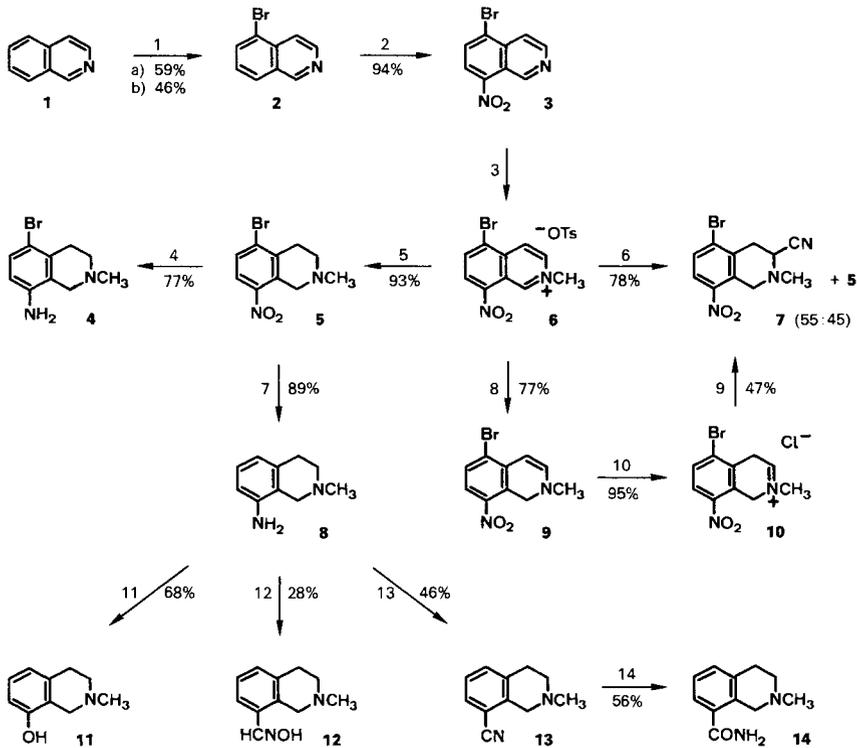


Isochinolin, nämlich diejenige, bei der ein Vorläufer von NH₂ die NO₂-Gruppe war, einschliesslich einige vorteilhafte Modifikationen dieser Synthese, sowie unsere neuen Beobachtungen mit der Reduktion des N-haltigen Ringes und der NO₂-Gruppe. Ausserdem berichten wir über vier Umwandlungen der 8-NH₂-Gruppe in andere, insbesondere drei funktionalisierte C-Substituenten. Die Herstellung von 8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Derivaten interessierte uns speziell, da wir von der NO₂-Gruppe an C(8) eine für unsere Zwecke (s. [1]) günstige Aktivierung an C(1) erhofften.

2. Synthese. – Unsere Resultate sind im *Schema* zusammengefasst, darunter auch die von uns verwendeten bekannten Reaktionen (*Stufen 1, 2, 3 und 11*). Die Nummern an den Pfeilen bezeichnen die einzelnen Stufen sowie die entsprechenden Experimente im *Exper. Teil*. Die Reagenzien sind unterhalb des *Schemas* jeweils hinter der Stufennum-

¹⁾ Zum Teil aus der Dissertation von T.V. [1].

Schema



Reagenzien: 1: a) modifiziert nach [15] [3] Br₂, AlBr₃ oder b) Br₂, konz. H₂SO₄, Ag₂SO₄. 2: nach [15] [16] KNO₃, konz. H₂SO₄. 3: nach [3] TsOCH₃. 4: H₂, PtO₂, Zn(OAc)₂. 5: NaCNBH₃, Ni(NO₃)₂. 6: NaCNBH₃. 7: H₂, Pd/C, Et₃N. 8: NaBH₄, NaOH. 9: KCN. 10: HCl. 11: nach [2] HNO₂, H₂O. 12: HNO₂; CH₂=NOH. 13: HNO₂, CuCN. 14: H₂SO₄, H₂O.

mer angedeutet. Gewisse Reaktionen erfordern einen aus unseren Beobachtungen hervorgehenden Kommentar; solche Kommentare sind in Kap. 3 unter der jeweiligen Stufennummer gegeben.

Die Strukturen der neuen Produkte **4**, **5**, **7**, **9**, **10**, **12**, **13** und **14** wurden anhand der analytischen Daten (IR, ¹H-NMR, MS und Elementaranalyse; s. *Exper. Teil*) abgeleitet. Die früher beschriebenen Verbindungen **2**, **3**, **6**, **8** und **11** liessen sich durch ihre, z. T. noch nicht bekannten Spektraldaten identifizieren und charakterisieren.

3. Bemerkungen. – *Zu Stufe 1.* Nach der Methode von Gordon und Pearson [15] (vgl. auch [3]) wurde die für eine elektrophile Substitution reaktivste Stelle, C(5) von **1**, mit Br blockiert. Allerdings erhielten wir bei der genauen Anwendung dieser Methode jeweils feste, nicht mehr rührbare Isochinolin/AlCl₃-Komplexe, aus deren Bromierung sich 5-Bromisochinolin (**2**) nur zu 10–30% isolieren liess. Bessere Ausbeuten an **2** erzielten wir bei Verwendung von AlBr₃ anstelle von AlCl₃ (59%) oder durch Bromierung von **1** in H₂SO₄ in Gegenwart von Ag₂SO₄ (46%).

Zu Stufe 2. Nach Blockierung von C(5) durch Br ist C(8) für elektrophile Substitution an 1 am reaktivsten, wie *Osborn et al.* [16] durch die auch von uns verwendete Nitrierung (2→3 in hoher Ausbeute) gezeigt haben.

Zu Stufen 2 und 3. Die Spektraldaten von 3 und 6 sind im *Exper. Teil* angegeben.

Zu Stufen 5 und 7. Nach *Mathison* und *Morgan* [3] wird das Bromnitroisochinolinium-Salz 6 durch katalytische Hydrierung (Pd + Pt) direkt in das 8-Aminotetrahydroisochinolin 8 umgewandelt (50%). Unter diesen Bedingungen finden also gleichzeitig die Reduktion der NO₂-Gruppe, die hydrogenolytische Entfernung des Br-Atoms und die Hydrierung des N-haltigen Ringes statt. Da wir ein 8-Nitro-tetrahydroisochinolin-Derivat anstrebten, untersuchten wir die selektive Reduktion des N-haltigen Ringes in 6 mit den in *Stufen 5, 6, 8–10* angegebenen Resultaten.

Zu Stufe 8. Reduktion des Isochinolinium-Salzes 6 mit NaBH₄ in wässr. EtOH ergab Gemische des Dihydro- und Tetrahydroisochinolins 9 und 5, in Gegenwart von NaOH jedoch praktisch nur das dunkelrot gefärbte 9 (437 nm, ε = 1040).

Zu Stufe 6. Mit NaCNBH₃ in MeOH bildete sich aus 6 kein Dihydroderivat 9 mehr; dafür entstand neben dem erwarteten Tetrahydroderivat 5 das Nitril 7. Letztere dürfte aus dem freiwerdenden CN⁻ und dem während der Reduktion als Zwischenstufe durchlaufenden Salz (Tosylat) vom Typ 10 entstanden sein.

Zu Stufen 9 und 10. Um die Erklärung für die Bildung von 7 aus 6 zu erhärten, wurde 9 mit HCl/Et₂O zu 10 protoniert und das Salz 10 mit CN⁻ in 7 umgewandelt.

Zu Stufe 5. Die Bildung von 7 liess sich weitgehend unterdrücken, wenn die Reduktion von 6 mit NaCNBH₃ in Gegenwart von Ni(NO₃)₂ durchgeführt wurde. Vermutlich wird hier das freiwerdende CN⁻ durch Komplexierung mit den Ni²⁺-Ionen festgehalten.

Zu Stufe 4. Katalytische Reduktion des 5-Brom-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (5) mit PtO₂ in MeOH und Zn(OAc)₂ führte unter selektiver Reduktion der NO₂-Gruppe zum 5-Brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-amin (4).

Zu Stufe 7. Mit Pd/C in MeOH und NEt₃ verlief die Reduktion der NO₂-Gruppe in 5 unter gleichzeitiger hydrogenolytischer Abspaltung des Br-Atoms zum Amino-tetrahydroisochinolin 8.

Zu Stufen 5 und 7. Die Kombination der *Stufen 5* (93%) und *7* (89%) gab eine höhere Ausbeute als die bekannte direkte Umwandlung (50%) [3] von 6 in 8.

Zu Stufen 4 und 7. Die Resultate zeigen, dass eine selektive hydrogenolytische Abspaltung des Br-Atoms in 5 unter Erhalt der NO₂-Gruppe nicht leicht erreichbar sein dürfte.

Zu Stufen 1, 2, 3, 5, 7 und 11. Im Vergleich zu den bekannten [2] [5] [6] (z. T. kürzeren) Verfahren zur Herstellung des Phenols 11 ist der hier beschriebene 6stufige Weg der ergiebigste.

Zu Stufen 12 und 13. Erhitzen des Diazonium-Salzes von 8 mit Formaldehyd-oxim bzw. mit Cyanid lieferte das Tetrahydroisochinolin-carbaldehyd-oxim 12 und das Tetrahydroisochinolin-nitril 13 in mässigen Ausbeuten.

Zu Stufe 14. Durch Erhitzen in H₂SO₄/H₂O liess sich 13 zum Carbonsäureamid 14 hydratisieren.

4. Ausblick. – Wegen der vielseitigen Umwandelbarkeit der NH₂-Funktionen dürfte die hier beschriebene Methode zur Herstellung von 8-substituierten Tetrahydroisochinolinen aus 8 (im Gegensatz zu einigen bekannten Synthesen [5–9] [11] [12] [14]) auch für die Einführung von anderen C(8)-Substituenten geeignet sein. Von den zwei bekannten

Synthesen von **8** [2] [3] haben wir diejenige von *Mathison* und *Morgan* [3] so abgewandelt, dass sie über das von uns in einem anderen Zusammenhang (s. [1]) verwendete **5** verläuft.

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und von der Firma *Sandoz AG*, Basel, unterstützt. Wir danken Herrn Dr. *J. Schmutz*, *Wander AG*, Bern, für stimulierende Diskussionen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [17].

1. *5-Bromisochinolin (2)*. a) *Durch Bromierung von Isochinolin (1) in Gegenwart von AlBr₃*. In einem nach [3] [15] modifizierten Verfahren wurde 131 g (1,01 mol) **1** zu 306 g (1,15 mol) H₂O-freiem AlBr₃ bei 80–90° unter mechanischem Rühren während ca. 20 min getropft. Das anfänglich feste AlBr₃ wurde nach Zugabe von ungefähr der Hälfte von **1** zu einer gut rührbaren, flüssigen Masse, welche sich gegen Ende der Zugabe unter Klumpenbildung wieder etwas verfestigte, sich jedoch gerade noch rühren liess. Bei 90–100° wurde 108 g (0,68 mol) Br₂ während 6–8 h durch Eintropfen in einen auf dem Reaktionsgefäss aufgesetzten, auf 80° gehaltenen Intensivkühler zugegeben. Der so gebildete Br₂-Dampf wurde von der (AlBr₃/Isochinolin)-Masse sofort absorbiert, wobei sich diese langsam verflüssigte und immer besser rühren liess. Nach der Br₂-Zugabe wurde das Gemisch noch 60 min bei 90–100° gerührt, abgekühlt, mit Eis versetzt, mit 5N NaOH basisch gemacht und 4mal mit Et₂O extrahiert. Fraktionierte Destillation des festen Rückstandes der vereinigten, getrockneten und eingedampften Et₂O-Extrakte über eine 10-cm *Vigreux*-Kolonne lieferte bei 73–79°/2 Torr unreactiertes **1** und bei 110–115°/2 Torr 105 g sich verfestigendes **2**, Schmp. 70–80°, das nach ¹H-NMR mit ca. 10% 5,8-Dibromisochinolin (vgl. [15]) verunreinigt war. Umkristallisation aus ca. 300 ml Hexan gab 83 g (59%) reines **2** als farblose Nadeln, Schmp. 82–83° ([15]: 79,5–80,5°; [3] [16]: 82–84°). IR (CHCl₃): 2980_m, 1625_m, 1583_s, 1487_m, 1369_s, 1261_s, 1139_m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 9,10 (s, H–C(1)); 8,55 (d, J = 6, H–C(3)); 7,9–7,6 (m, H–C(4), H–C(6), H–C(8)); 7,27 (dd, J = 7,5 und 8,5, H–C(7)) ([15]: teilweise ¹H-NMR; Analyse).

Bei mehreren Versuchen zur Herstellung von **2** mit AlCl₃ wie in [3] [15] (anstatt AlBr₃) erhielten wir regelmässig feste, nicht mehr rührbare Komplexe; die Reaktion ergab dann nur 10–30% **2**.

b) *Durch Bromierung von 1 in Gegenwart von Ag₂SO₄*. Entsprechend dem allgemeinen Verfahren in [18] wurde in eine Lsg. von 45,5 g (0,20 mol) Isochinolin-hydrosulfat und 17,0 g (0,054 mol) Ag₂SO₄ in 100 ml konz. H₂SO₄ während 2 h 16,0 g (0,10 mol) Br₂ unter Rühren gasförmig eingelassen. Dies erfolgte durch Eintropfen von Br₂ in einen auf 80° gehaltenen, auf dem Reaktionsgefäss aufgesetzten Intensivkühler. Das ausgefallene AgBr wurde abfiltriert und das Filtrat auf Eis gegossen, mit kalter 20% NaOH-Lsg. basisch gemacht und 3mal mit Et₂O extrahiert. Der Rückstand der vereinigten, getrockneten und eingedampften Et₂O-Phasen wurde – wie in *a* beschrieben – durch fraktionierte Destillation und Umkristallisation gereinigt und ergab 9,50 g (46%) **2** als farblose Nadeln, Schmp. 81–83°.

2. *5-Brom-8-nitroisochinolin (3)*. Hergestellt nach [16] aus **2** von *Exper. I*: 94% **3** als schwach gelbe Nadeln, Schmp. 138–139° ([16]: 138–140°). IR (CHCl₃): 2990_m, 1625_m, 1586_s, 1528_s, 1345_s, 1265_s, 920_s. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 9,98 (s, H–C(1)); 8,83 (d, J = 5,5, H–C(3)); 8,3–8,0 (m, H–C(4), H–C(6), H–C(7)).

3. *5-Brom-2-methyl-8-nitroisochinolinium-p-toluolsulfonat (6)*. Hergestellt nach [3] durch Behandeln von **3** (aus *Exper. 2*) mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester in Dimethylformamid bei 80–90° während 16 h: 94% **6** als gelbe Nadeln, Schmp. 244–246° (*Zers.*) ([3]: 252°). IR (KBr): 3100_m, 1658_m, 1616_m, 1534_s, 1518_s, 1337_s, 1194_s, 1035_s, 1012_s. ¹H-NMR (60 MHz, CF₃COOH): 10,50 (s, H–C(1)); 8,90, 8,72 (*AB*, J = 6, H–C(3), H–C(4)); 8,68, 8,52 (*AB*, J = 8, H–C(6), H–C(7)); 7,72, 7,25 (*A₂B₂*, J = 8, H–C(2'), H–C(6'), H–C(3'), H–C(5')); 4,73 (s, CH₃N); 2,40 (s, CH₃–C(4')). ([3]: Analyse.)

4. *5-Brom-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-amin (4)*. Ein Gemisch von 278 mg (1,03 mmol) **5** (aus *Exper. 5*), 21 mg PtO₂ und 210 mg Zn (OAc)₂ in 13 ml MeOH wurde in Gegenwart von H₂ geschüttelt. Nach beendgter H₂-Aufnahme (ca. 10 h) wurde das unlösliche Material abfiltriert, mit heissem MeOH nachgewaschen, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit einem Gemisch von 100 ml Et₂O und 100 ml 5% Na₂CO₃ kurz gerührt. Destillation des Rückstandes der getrockneten und eingedampften Et₂O-Phase im Kugelrohr bei 170°/0,02 Torr lieferte 189 mg (77%) reines **4** als gelbliche Masse. Schmp. 56–59°. IR (CHCl₃): 3470_w, 3390_w, 2940_m, 2840_m, 2790_m, 1625_s, 1580_m, 1460_s. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,13, 6,33 (*AB*, J = 8, H–C(6), H–C(7)); 3,42

(br. s, NH₂); 3,27 (s, 2 H–C(1)); 3,0–2,5 (m, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,40 (s, CH₃N). Anal. ber. für C₁₀H₁₃BrN₂ (241,14): C 49,81, H 5,43, N 11,62; gef.: C 49,67, H 5,40, N 11,53.

5. *5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (5). Zu einer Lsg. von 4,9 g (16,9 mmol) Ni(NO₃)₂ · 6 H₂O in 25 ml MeOH wurden 5,0 g (11,4 mmol) **6** (aus *Exper. 3*) gegeben und die Suspension unter Rühren portionenweise mit 1,42 g (22,6 mmol) NaCNBH₃ versetzt. Nach 30 min wurden 100 ml H₂O zugefügt und mit 5% NaOH auf pH 8–10 gebracht. Der so entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und danach mehrmals mit Benzol ausgezogen. Die vereinigten Benzolextrakte wurden gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt: 2,87 g (93%) **5** als beige-braune Nadeln, Schmp. 86–89°. Unter Lichteinwirkung tritt eine rote Verfärbung der Kristalle ein. Umkristallisation aus EtOH ergab ein reines Präparat als beige Nadeln, Schmp. 88–89,5°. IR (KBr): 2950_w, 2940_w, 2800_w, 2770_w, 1605_w, 1568_m, 1525_s, 1435_w, 1340_s, 1180_m, 825_m, 750_m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,75, 7,54 (AB, J = 8, H–C(6), H–C(7)); 3,86 (s, 2 H–C(1)); 3,1–2,5 (m, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,48 (s, CH₃N). MS (70 eV): 272, 270 (2, M⁺); 255, 253 (23); 225, 223 (53); 157 (14); 144 (49); 115 (23); 102 (21); 42 (100). Anal. ber. für C₁₀H₁₁BrN₂O₂ (271,12): C 44,30, H 4,09, N 10,33, Br 29,47; gef.: C 44,65, H 4,36, N 10,66, Br 29,91.

6. *Reduktion von 6 mit NaCNBH₃*. Eine gerührte Suspension von 1,10 g (2,5 mmol) **6** (aus *Exper. 3*) in 7,5 ml MeOH wurde während 20 min mit 200 mg (3,18 mmol) NaCNBH₃ in kleinen Portionen versetzt. Die orange-rote Aufschlammung wurde mit 20 ml H₂O verdünnt und mit 5% NaOH auf pH 8–10 gebracht. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet: 605 mg beiger Festkörper. Reinigung mittels präp. DC (Kieselgel, CHCl₃/MeOH 9:1 und 2 Tropfen Pyridin per 100 ml) gab zwei Fraktionen: Die Fraktion mit R_f 0,5 enthielt 288 mg (43%) ¹H-NMR-reines **5**, nach ¹H-NMR identisch mit dem in *Exper. 5* beschriebenen. Die Fraktion mit R_f 0,72 enthielt 259 mg (35%) ¹H-NMR-reines **7**, nach ¹H-NMR identisch mit dem in *Exper. 9* beschriebenen.

7. *2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-amin* (8). Ein Gemisch von 16,63 g (61 mmol) **5** (aus *Exper. 5*), 1,5 g 10% Pd auf Kohle und 30 ml Et₃N in 300 ml MeOH wurde unter einer H₂-Atmosphäre geschüttelt. Nach beendeter H₂-Aufnahme (ca. 30 min) wurde der Katalysator abfiltriert und mit heissem MeOH nachgewaschen, das Filtrat eingedampft und der Rückstand für kurze Zeit mit einem Gemisch von 250 ml Et₂O und 250 ml 10% Na₂CO₃ gerührt. Die Et₂O-Phase wurde abgetrennt, die H₂O-Phase mit Et₂O ausgezogen, und die vereinigten org. Lsg. wurden getrocknet und eingedampft. Kugelrohrdestillation des Rückstandes bei 110–120°/0,001 Torr und Kristallisation des Destillates aus Et₂O/Pentan: 8,86 g (89%) **8** als farblose Nadeln, Schmp. 60–62° ([3]: 62–63°). IR (CHCl₃): 3460_w, 3380_m, 3000_m, 2920_s, 2840_m, 2780_s, 1620_s, 1590_s. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 6,93 (dd, J = 7 und 7, H–C(6)); 6,55 (d, J = 7, H–C(7)); 6,45 (d, J = 7, H–C(5)); 3,33 (s, NH₂, 2 H–C(1)); 3,0–2,5 (m, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,48 (s, 3 H, CH₃N). MS (70 eV): 162 (51, M⁺); 161 (61); 145 (37); 119 (100); 91 (18); 42 (29). ([3]: Analyse.)

8. *5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2-dihydroisochinolin* (9). Zu einer Lsg. von 80 mg (2,1 mmol) NaBH₄ und 225 mg NaOH in 5 ml H₂O/EtOH (8:2) wurde portionenweise 500 mg (1,14 mmol) **6** (aus *Exper. 3*) gegeben. Unter H₂-Entwicklung bildete sich ein dunkelroter Niederschlag, welcher abfiltriert, mit wenig EtOH und H₂O gewaschen und getrocknet wurde: 295 mg rot-schwarzer Festkörper, Schmp. 108–114°, der mittels präp. DC (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 98:2 und 2 Tropfen Pyridin auf 100 ml Laufmittel) in zwei Fraktionen aufgetrennt wurde: Die Fraktion mit R_f 0,65 enthielt 236 mg (77%) **9** als dunkelrote Nadeln nach Umkristallisation aus EtOH, Schmp. 112–113°. UV (EtOH): 437 (1040); 360 (7590); 266–260 (7400). IR (KBr): 2955_w, 2860_w, 2800_w, 1635_m, 1517_s, 1335_m, 1290_m, 1130_m, 730_m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,42 (s, H–C(6), H–C(7)); 6,33, 5,53 (AB, J = 7,5, H–C(3), H–C(4)); 4,59 (s, 2 H–C(1)); 2,81 (s, CH₃N). MS (70 eV): 270, 268 (11, M⁺); 253, 251 (32); 223, 221 (66); 156 (11); 142 (100). Anal. ber. für C₁₀H₉BrN₂O₂ (269,10): C 44,63, H 3,37, N 10,41, Br 29,69; gef.: C 45,02, H 3,68, N 10,58, Br 29,93.

Die Fraktion mit R_f 0,38 enthielt 14 mg (5%) **5**, nach ¹H-NMR identisch mit dem in *Exper. 5* beschriebenen.

9. *5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonitril* (7). Zu einer Lsg. von 100 mg (0,37 mmol) **9** (aus *Exper. 8*) in 7 ml 3% HCl/MeOH (Lsg. von **10**) wurden 120 mg (1,85 mmol) KCN gegeben. Nach 2 h Rühren wurden 20 ml H₂O zugegeben, mit 5% NaOH auf pH 8–10 gebracht, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit H₂O nachgewaschen und getrocknet: 51 mg (47%) **7**. Umkristallisation aus EtOH ergab hellgelbe Nadeln, Schmp. 145–149°. IR (KBr): 2965_s, 2820_w, 1600_m, 1562_m, 1520_s, 1345_s. ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): 7,12, 6,79 (AB, J = 8, H–C(6), H–C(7)); 3,69 (br. s, 2 H–C(1)); 2,96 (dd, J = 6 und 3, H–C(3)); 2,6–2,4 (m, 2 H–C(4)); 1,90 (s, CH₃N). MS (70 eV): 297, 295 (3, M⁺); 280, 278 (65); 250, 248 (100); 223, 221 (12); 169 (9); 142 (18); 102 (12). Anal. ber. für C₁₁H₁₀BrN₃O₂ (296,13): C 44,62, H 3,40, N 14,19, Br 26,98; gef.: C 44,52, H 3,64, N 14,25, Br 27,23.

10. *5-Brom-2-methyl-8-nitro-1,4-dihydroisochinolinium-chlorid* (10). In eine Lsg. von 500 mg (1,86 mmol) **9** (aus *Exper. 8*) in 30 ml Et₂O wurde HCl-Gas eingeleitet, bis sich die dunkelrote Lsg. weitgehend entfärbt hatte. Der

ausgefallene gelb-braune Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet: 540 mg (95%) **10** als hellbrauner Festkörper, Schmp. 200–205° (Zers., ab 105° Verfärbung), der sich nicht umkristallisieren liess. IR (KBr): 3460–3380w, 1570w, 1525m, 1345m, 1190w, 752w. ¹H-NMR (60 MHz, CF₃COOH): 9,00 (br. s, H–C(3)); 8,30, 8,00 (AB, J = 8, H–C(6), H–C(7)); 5,60 (br. s, 2 H–C(1)); 4,45 (br. s, 2 H–C(4)); 4,05 (s, CH₃N). Das gleiche Spektrum zeigt die freie Base **9** aus *Exper. 8* in CF₃COOH-Lsg. MS (70 eV): *M*⁺ nicht sichtbar, 269, 267 (8); 253, 251 (13); 223, 221 (48); 156 (8); 142 (100). Anal. ber. für C₁₀H₁₀BrClN₂O₂ (305,57): C 39,31, H 3,30, Br + Cl 37,75, N 9,17; gef.: C 37,53, H 3,46, Br + Cl 38,12, N 9,06.

11. *2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (11)*. In einem nach [2] modifizierten Verfahren wurde zu einer Lsg. von 1,62 g (10 mmol) **8** (aus *Exper. 7*) in 10 ml 25% H₂SO₄ unter Rühren und Eiskühlung langsam eine Lsg. von 690 mg (10 mmol) NaNO₂ in 8 ml H₂O getropft. Danach wurde das Gemisch bis zum Abklingen der N₂-Entwicklung am Rückfluss erhitzt (ca. 60 min), nach dem Erkalten mit NH₄OH-Lsg. basisch gestellt und über Nacht mit CH₂Cl₂ kontinuierlich extrahiert. Sublimation des aus dem Extrakt erhaltenen Rückstandes bei 110°/0,02 Torr lieferte 1,11 g (68%) **11** als gelbliche Nadeln, Schmp. 171–174°, ([2]: 176–178°; [5]: 175–176°). IR (KBr): 3330w, 2960m, 2940m, 2800m, 1590s, 1465s, 1480s, 1340s, 1280s, 1115m. ¹H-NMR (90 MHz, CD₃COCD₃): 6,88 (*dd*, J = 8 und 7, H–C(6)); 6,65–6,45 (*m*, H–C(5), H–C(7)); 3,40 (*s*, 2 H–C(1)); 2,9–2,4 (*m*, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,33 (*s*, CH₃N) ([2] [5]: Analyse).

12. *2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-carbaldehyd-oxim (12)*. Eine Lsg. von 8,11 g (50 mmol) **8** (aus *Exper. 7*) in 50 ml 25% H₂SO₄ wurde bei 0–5° mit 3,48 g (50 mmol) NaNO₂ in 10 ml H₂O diazotisiert und danach die Lsg. bei 0–5° mit ges. NaHCO₃ auf pH 6,3 gebracht. Die Diazonium-Salzlsg. wurde während 15 min zu einem auf 15° gehaltenen Gemisch von 10% Formaldehydloximlsg. (aus 2,35 g Paraformaldehyd, 5,42 g Hydroxylamin und 6,40 g NaOAc in 50 ml H₂O [19]), 0,83 g CuSO₄, 0,20 g Na₂SO₃ und 50 ml 40% NaOAc getropft. Nach dem Abklingen der N₂-Entwicklung wurde die Lsg. 60 min bei RT. gerührt, dann mit 80 ml konz. H₂SO₄ versetzt und während 2,5 h am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde schwach basisch gestellt, 3mal mit CHCl₃ extrahiert, die vereinigten org. Extrakte mehrmals mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel, Et₂O/EtOH 19:1) ergab 2,68 g (28%) **12** als schwach gelbliche Nadeln, Schmp. 159–160°. IR (KBr): 3300–2200s (br.), 3060w, 2940m, 2870m, 1515m, 1460m, 1375m, 1325m, 1265m, 1130s, 970s, 960s, 775s. ¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD): 8,19 (*s*, HC=N); 7,4–7,0 (*m*, H–C(5), H–C(6), H–C(7)); 3,71 (*s*, 2 H–C(1)); 3,0–2,8 (*m*, 2 H–C(3)); 2,75–2,55 (*m*, 2 H–C(4)); 2,43 (*s*, CH₃N). MS (70 eV): 174 (17); 173 (100); 171 (11); 145 (14); 130 (30); 115 (11); 103 (12); 77 (16). Anal. ber. für C₁₁H₁₄N₂O (190,25): C 69,45, H 7,42, N 14,73; gef.: C 69,95, H 7,20, N 14,87.

13. *2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-carbonitril (13)*. Eine Lsg. von 1,62 g (10 mmol) **8** (aus *Exper. 7*) in 10 ml 25% H₂SO₄ wurde bei 0° mit einer Lsg. von 690 mg (10 mmol) NaNO₂ in 10 ml H₂O versetzt, danach mit kalter ges. NaHCO₃-Lsg. (ca. 80 ml) auf pH 5 gebracht und während 5–10 min in eine auf 75° erwärmte Lsg. von 896 mg (10 mmol) CuCN und 1,30 g (20 mmol) KCN in 30 ml H₂O eingetragen, wobei die Temp. über 50° gehalten wurde. Nach Beendigung der N₂-Entwicklung wurde auf RT. abgekühlt, mit 5% HCl angesäuert, die ausgefallenen Cu-Salze abfiltriert, mit verd. Säure und H₂O nachgewaschen, das Filtrat mit 10% Na₂CO₃ basisch gestellt, 3mal mit CHCl₃ extrahiert, die vereinigten Extrakte getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes auf 50 g Kieselgel (EtOH/Et₂O 1:4) gab 800 mg (46%) **13** als gelbliche Nadeln, Schmp. 52–58°, nach Umkristallisation aus Et₂O/Pentan farblose Nadeln, Schmp. 57–60°. IR (CHCl₃): 2920m, 2840m, 2790m, 2220m, 1720w, 1590w, 1478m, 1450m, 1440m, 1380m, 1290m, 1128m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,5–7,0 (*m*, H–C(5), H–C(6), H–C(7)); 3,70 (*s*, 2 H–C(1)); 3,1–2,6 (*m*, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,47 (*s*, CH₃N). MS (70 eV): 172 (40, *M*⁺); 171 (100); 157 (6); 146 (3); 129 (32); 102 (14). Anal. ber. für C₁₁H₁₂N₂ (172,23): C 76,71, H 7,02, N 16,27; gef.: C 76,76, H 6,82, N 16,21.

14. *2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-carboxamid (14)*. Eine Lsg. von 1,0 g (5,8 mmol) **13** (aus *Exper. 13*) in 3 g 75% H₂SO₄ wurde während 90 min auf 100–120° erhitzt. Die erkaltete Lsg. wurde mit Eis versetzt, mit Et₂O gewaschen und mit 4N NaOH schwach basisch gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und getrocknet: 0,62 g (56%) **14** als schwach gelbliche Nadeln, Schmp. 195–203°. IR (KBr): 3240s, 3060s, 2950m, 2840m, 2800s, 1675s, 1595m, 1470m, 1435m, 1400s, 1380m, 1265m, 1135m, 1085w, 1050m. ¹H-NMR (60 MHz, CD₃SOCD₃): 8,0, 7,6 (beides br. s, zusammen 2 H, NH₂); 7,52 (*s*, H–C(5), H–C(6), H–C(7)); 3,95 (*s*, 2 H–C(1)); 3,4–2,8 (*m*, 2 H–C(3), 2 H–C(4)); 2,72 (*s*, CH₃N). MS (70 eV): 190 (26, *M*⁺); 189 (53); 145 (100). Anal. ber. für C₁₁H₁₄N₂O (190,25): C 69,45, H 7,43, N 14,72; gef.: C 69,29, H 7,36, N 14,48.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Vergnani, Dissertation, Universität Zürich, 1981.
- [2] M. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, *15*, 168, 596.
- [3] I. W. Mathison, P. H. Morgan, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3210.
- [4] I. W. Mathison, K. C. Fowler, P. H. Morgan, R. R. Tidwell, E. R. Peters, N. J. Wojciechowski, J. W. Lawson, F. K. Hetzer, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 332.
- [5] F. Schenker, R. A. Schmidt, T. Williams, A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 665; R. W. Gray, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 315.
- [6] R. L. Ranieri, J. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 319.
- [7] A. Brossi, S. Teitel, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1779; D. S. Kashdan, J. A. Schwartz, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2638; K. Ito, H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1732.
- [8] T. Yu, D. M. Wieland, L. E. Brown, W. H. Beierwaltes, J. Labell, *Compd. Radiopharm.* **1979**, *16*, 173.
- [9] W. L. Mendelson, C. B. Spainhour, S. S. Jones, B. L. Lam, K. L. Wert, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1393.
- [10] F. C. Copp, H. F. Hodson, **1964**, British Patent, No. 978, 281.
- [11] C. Kaiser, R. G. Pendleton, **1976**, U.S. Patent, No. 3, 988, 339.
- [12] W. E. Bondinell, F. W. Chapin, G. R. Girard, C. Kaiser, A. J. Krog, A. M. Pavloff, M. S. Schwartz, J. S. Silvestri, P. D. Vaidya, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 506.
- [13] W. E. Bondinell, R. G. Pendleton, **1980**, U.S. Patent, No. 4, 228, 170.
- [14] D. M. Bailey, C. G. DeGrazia, H. E. Lape, R. Frering, D. Fort, T. Skulan, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 151.
- [15] M. Gordon, D. A. Pearson, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 329.
- [16] A. R. Osborn, K. Schofield, L. N. Short, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4191.
- [17] M. Siegfried, H. Hilpert, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 938.
- [18] D. H. Derbyshire, W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1950**, 573; J. H. Gorvin, *ibid.* **1953**, 1237; P. B. D. De La Mare, M. Kiamud-din, J. H. Ridd, *ibid.* **1960**, 561.
- [19] S. D. Jolad, S. Rajagopal, *Org. Synth.* **1966**, *46*, 13.