

Synthesen in der Isochinolinreihe

Kurzmitteilung über das sogen. 1-Methyl-6-hydroxy-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Von

A. Bossi und R. Borer

Aus der chemischen Forschungsabteilung der Hoffmann-La Roche Inc.,
Nutley 10 (N. J.), USA

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 29. Mai 1965)

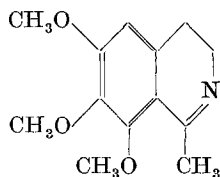
Die Behandlung von 1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (I) mit HCl und anschließende Reduktion des Hydrolysats mit NaBH₄ liefert zur Hauptsache drei phenolische Tetrahydroisochinoline. Zwei dieser Produkte wurden durch Vergleich mit authent. Präparaten als die Verbindungen II und III identifiziert. Das dritte Produkt, für welches früher die Struktur des 6-Hydroxytetrahydroisochinolins (IV) in Betracht gezogen wurde, ist in Wirklichkeit mit der Verbindung VI identisch.

Treatment of 1-methyl-6,7,8-trimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (I) with hydrochloric acid, followed by reduction of the hydrolysate with NaBH₄ affords principally three phenolic tetrahydroisoquinolines. Two of these products were identified by comparison with authentic preparations as the compounds II and III. The third product, for which the structure of the 6-hydroxytetrahydroisoquinoline (IV) had been considered earlier, is in reality identical with compound VI.

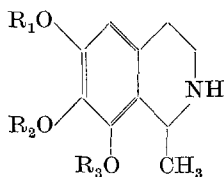
Wir haben kürzlich über die Ätherspaltung des 6,7,8-trimethoxy-substituierten 3,4-Dihydroisochinolins I mit Salzsäure berichtet¹. Von den drei gesättigten Phenolbasen, die nach der Reduktion des Hydrolysegemisches mit Natriumborhydrid isoliert werden konnten, wurden zwei durch direkten Vergleich mit Tetrahydroisochinolinen gesicherter Struktur identifiziert. Das Hauptprodukt ist mit dem

¹ A. Bossi, M. Baumann und R. Borer, Mh. Chem. **96**, 25 (1965).

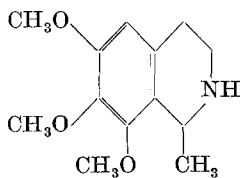
7-Hydroxytetrahydroisochinolin II und eine zweite, in bedeutend geringerer Menge erhaltene Phenolbase mit dem 8-Hydroxytetrahydroisochinolin III (*rac.* Anhalonidin) identisch. Für die dritte, auf Grund der Mikroanalyse offenbar zu II und III isomere, Phenolbase zogen wir die Formel des 6-Hydroxytetrahydroisochinolins (IV) in Betracht. Diese Schlußfolgerung schien naheliegend, da nach ihrer Behandlung mit Diazomethan ein Methylierungsprodukt erhalten wurde, das unter den von uns angewandten dünn-schichtchromatographischen Bedingungen vom bekannten 6,7,8-Trimethoxytetrahydroisochinolin (V)² nicht unterschieden werden konnte. Zudem gab das isolierte Oxalat³ dieses Methylierungsproduktes mit dem von uns bereiteten Oxalat von V (Schmp. 192—193°)¹ keine Depression in der Mischprobe.



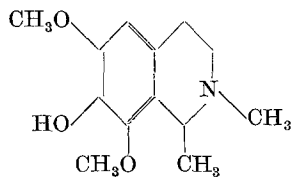
I



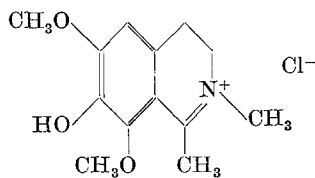
II: $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$
 III: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$
 IV: $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_1 = \text{H}$



V



VI



VII

Die dieser dritten Phenolbase zugeteilte Struktur erschien uns jedoch als nicht völlig gesichert, da sich die Verbindung im Dünn-schichtchromatogramm (Abb. 1) bezüglich des R_f -Wertes von II und III wesentlich unterschied. Wir sahen uns deshalb veranlaßt, die Struktur dieser Verbindung zu überprüfen⁴.

² *E. Späth*, Mh. Chem. **42**, 97 (1921).

³ Dieses Oxalat erwies sich in der Folge als unrein (vgl. exper. Teil).

⁴ Vgl. ¹, Anm. auf S. 28.

In der vorliegenden Mitteilung wird gezeigt, daß es sich bei der betreffenden Phenolbase in Tat und Wahrheit um das von uns schon bei früherer Gelegenheit synthetisierte¹ 1,2-Dimethyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VI) handelt (vgl. exper. Teil). Die Struktur dieser Verbindung wird zusätzlich durch eine NMR-Analyse erhärtet. Die Verschiedenheit der Verbindung VI von II, III und dem von uns inzwischen synthetisierten 6-Hydroxytetrahydroisochinolin (IV)⁵, dessen physikochemische Daten im exper. Teil angegeben sind, erhellt auch aus dem abgebildeten Dünnschichtchromatogramm. Die drei isomeren Phenolbasen II, III und IV unterscheiden sich, wie richtig vermutet, kaum unter den von uns angewandten dünn-schichtchromatographischen Bedingungen, können jedoch deutlich von der tertiären Phenolbase VI differenziert werden.

Die Bildung des tertiären Tetrahydroisochinolins VI wird vermutlich am besten so gedeutet, daß das bei der Salzsäurebehandlung von I entstehende Methylchlorid als quartärisierendes Reagens wirkt. Dabei bildet sich das quartäre Salz VII, welches bei der nachfolgenden Reduktion mit NaBH_4 in das N-Methyltetrahydroisochinolin VI übergeführt wird. Bei der Salzsäurebehandlung von I wird demnach hauptsächlich die 7-Methoxygruppe gespalten und in geringem Maße die in 8-Stellung befindliche Methoxyfunktion. Eine Ätherspaltung der in 6-Stellung befindlichen Methoxygruppe konnte nicht nachgewiesen werden.

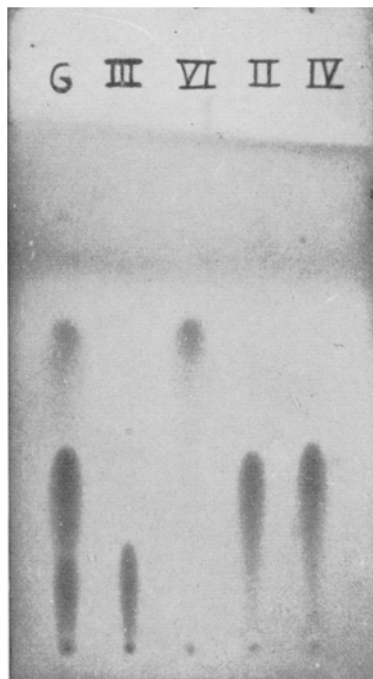


Abb. 1. Aufsteigendes Dünnschichtchromatogramm des Phenolbasengemisches (G), welches durch Behandlung von I mit HCl und anschließende Reduktion des Hydrolysats mit NaBH_4 erhalten wurde. Die Numerierung der Vergleichspräparate entspricht der im Formelschema wiedergegebenen. Die angewandten Bedingungen sind im exper. Teil beschrieben.

Experimenteller Teil

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Für die dünn-schichtchromatographische Analyse (Abb. 1) wurde Aluminiumoxid (Merck) als Träger, Chloroform—Methanol (7:3) als Laufmittel und Joddämpfe zur Entwicklung verwendet.

⁵ Über die konstitutionsbeweisende Synthese des 6-Hydroxytetrahydroisochinolins (IV) wird in anderem Zusammenhang in der Zeitschrift *Helv. Chim. Acta* berichtet werden. Wir danken Herren Dr. F. Schenker und Dr. W. Leimgruber für die uns über die Verbindung IV übermittelten Angaben.

Die Laufstrecke betrug 15 cm. Die NMR-Spektren wurden auf einem Varian A-60 Spektrophotometer in CDCl_3 aufgenommen unter Verwendung von Tetramethylsilan als interner Referenz.

1,2-Dimethyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VI):

Die Aufarbeitung des nach Behandlung von I mit HCl und Reduktion mit NaBH_4 erhaltenen Basengemisches wurde nach unseren früheren Angaben¹ wiederholt. Aus dem Chloroformeluat des Phenolbasengemisches (vgl.¹, S. 32) wurde das 7-Hydroxytetrahydroisochinolin (II), wie beschrieben, als Oxalat abgetrennt, und aus der Oxalalmutterlauge eine zweite Phenolbase isoliert. Diese ist erst nach dem Umlösen aus Aceton—Isopropyläther und nach Sublimieren im Hochvak. rein. Das dann bei $162\text{--}164^\circ$ schmelzende Präparat ist in allen Belangen (Schmp., Misch-Schmp., UV) identisch mit dem beschriebenen¹ Tetrahydroisochinolin VI. Das NMR-Spektrum dieser Verbindung zeigt die Anwesenheit einer N-Methylgruppe bei $\tau = 7,52$, während das phenolische Proton einem Signal bei $\tau = 3,97$ zugeordnet werden kann. Die Identität mit einem durch N-Methylierung von II bereiteten Vergleichsmuster und seine Verschiedenheit von den drei sek. Basen II, III und IV erhellt sich auch aus dem Dünnschichtchromatogramm.

1-Methyl-6-hydroxy-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IV)⁵:

Schmp. der Base (krist. aus Äther—Pentan): $111\text{--}112^\circ$.

Schmp. des Hydrobromids: $210\text{--}212^\circ$.

UV-Spektrum des Hydrobromids in Isopropanol: λ max. bei 230 [Schulter (*Sh*) ϵ 8850], 275 (*Sh*, ϵ 1290), 282 (ϵ 1400) $\text{m}\mu$; in 0,1*n*-HCl: 225 (*Sh*, ϵ 9000), 274 (*Sh*, ϵ 1300), 280 (1400) $\text{m}\mu$; in 0,1*n*-KOH: 237 (*Sh*, ϵ 8950), 295 (3500) $\text{m}\mu$. Über das NMR-Spektrum und andere zusätzliche analytische Daten wird an anderer Stelle⁵ ausführlich berichtet werden.

Die Aufnahme der UV-Spektren verdanken wir Herrn Dr. V. Toome, diejenige der NMR-Spektren Frll. Dr. F. Vane von unserer physikalisch-chemischen Gruppe (Leitung Dr. J. Pritchard).