

Synthesen in der Isochinolinreihe:

Zur Ätherspaltung 6,7,8-trimethoxy-substituierter
Isochinolinverbindungen mit wässriger Salzsäure

Von

A. Brossi,* M. Baumann¹ und R. Borer

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

(Eingegangen am 17. Oktober 1964)

Die Behandlung des 6,7,8-trimethoxy-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolins (I) mit 20proz. wäBr. HCl ergibt zur Hauptsache das entsprechende 6,7,8-Trihydroxyderivat II. Die Behandlung des analog substituierten 3,4-Dihydroisochinolins IV und Isochinolins XXI führt hauptsächlich zu den 6,8-dimethoxy-7-hydroxy-substituierten Isochinolinverbindungen V und XXII, unter selektiver Spaltung der in 7-Stellung befindlichen Methoxylgruppe. Die Konstitution von V und XXII konnte durch Synthese und Abbau bewiesen werden.

Treatment of the 6,7,8-trimethoxy-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline I with 20% aqueous HCl yields predominantly the corresponding 6,7,8-trihydroxy derivative II. The analogously substituted 3,4-dihydroisoquinoline IV and isoquinoline XXI are converted into their 6,8-dimethoxy-7-hydroxy derivatives V and XXII under these conditions. The constitution of these phenols was established by synthesis and degradation.

Vollständig O-methylierte Alkaloide lassen sich viel einfacher synthetisieren als ihre partiell demethylierten Analogen. Es schien deshalb reizvoll zu untersuchen, ob sich eine partielle Demethylierung leicht zugänglicher polymethoxylierter Alkaloide auch in vitro bewerkstelligen ließe.

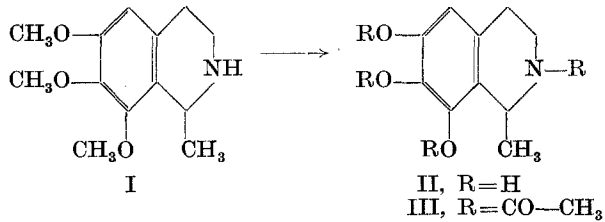
In der vorliegenden Arbeit wird über eine solche Studie berichtet, die jedoch keineswegs den Anspruch erhebt, daß die von uns unter unphysiologischen Bedingungen erhaltenen Resultate eine biogenetische Bedeutung haben.

* Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zum 60. Geburtstag gewidmet.

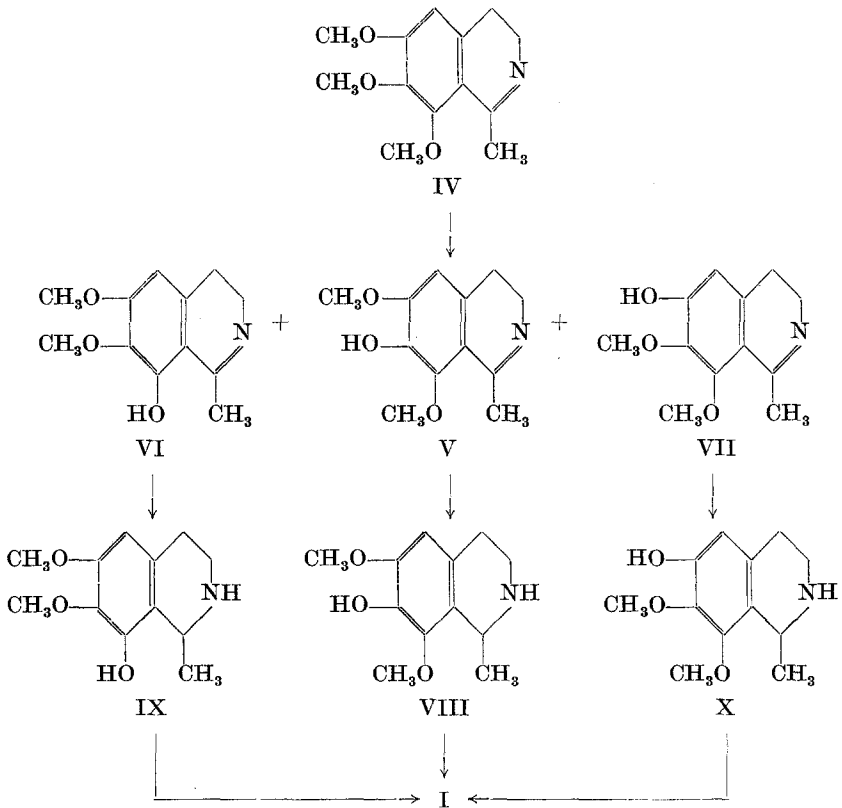
¹ Ehemals Mitarbeiter der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel.

6,7,8-Trimethoxy-substituierte Isochinoline schienen uns geeignete Modellsubstanzen, da sie einerseits aus Mescaline leicht zugänglich sind

Schema 1



Schema 2



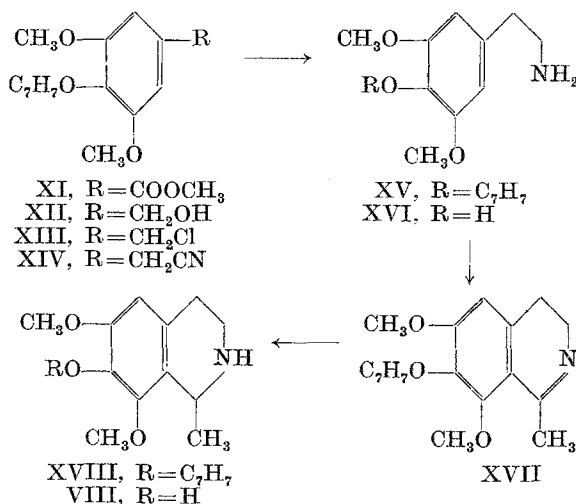
und da andererseits bei ihrer Demethylierung Produkte erwartet werden durften, die entweder bereits bekannt waren oder leicht in Verbindungen gesicherter Konstitution übergeführt werden konnten. Als erste Modell-

substanz wählten wir das bekannte 1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (I)² (*Formelschema 1*).

24stdg. Kochen mit 20proz. wäßriger Salzsäure ergab in guter Ausbeute ein Hydrochlorid vom Schmp. 231—234°, das beim Abkühlen spontan aus der Salzsäurelösung auskristallisierte. Dieses Salz war auch nach mehrmaligem Umlösen noch nicht rein, da seine Mikroanalyse immer noch Methoxylwerte von mehreren Prozenten ergab. Daß es sich bei diesem Hydrochlorid jedoch hauptsächlich um das des 6,7,8-Trihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (II) handelt, konnte durch Acetylierung in Pyridin gezeigt werden. Dabei wird nämlich in guter Ausbeute das Tetraacetylderivat III erhalten, das mit einem Vergleichspräparat identisch ist, welches aus reinem II³ erhalten wurde.

Ein unterschiedliches Resultat ergab die Salzsäurebehandlung des 3,4-Dihydroisochinolins IV² (s. *Formelschema 2*). Nach dem Versetzen mit konzentrierter Schwefelsäure, Konzentrieren im Wasserstrahlvakuum und Behandlung mit Methanol—Äther wurde in ca. 40% Ausbeute das Sulfat des bisher unbekanntes 1-Methyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-3,4-dihydroisochinolins (V) gewonnen. Seine Hydrierung mit Natriumborhydrid in Alkohol führte zum entsprechend substituierten Tetrahydroisochinolinderivat VIII das, wie im *Formelschema 3* gezeigt wird, ausgehend vom O-Benzyl-syringäsäureester XI auf konstitutionsbeweisendem

Schema 3*



* C₇H₇ = Benzyl

² E. Späth, Mh. Chem. 42, 97 (1921).

³ Hergestellt durch Kochen von I mit 48proz. Bromwasserstoffsäure; vgl. H. Corrodi und N. A. Hillarp, Helv. Chim. Acta 47, 911 (1964).

Weg synthetisiert werden konnte⁴. Es sei vermerkt, daß bei der O-Debenzylierung des Zwischenproduktes XV das bereits bekannte 3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-phenäthylamin XVI erhalten wurde⁵.

Aus der Sulfatmutterlauge von V wurde nach Neutralisieren und Reduktion mit Natriumborhydrid ein Basengemisch erhalten, das in Nichtphenolbasen (Tetrahydroisochinolin, I) und Phenolbasen getrennt wurde. Die Phenolbasen bestehen, wie die dünnschichtchromatographische Analyse ergab (siehe exp. Teil), aus den drei Isomeren VIII, IX und X. Alle drei konnten durch Chromatographie an Aluminiumoxyd und anschließendes Umkristallisieren in reiner Form isoliert werden. Die eine ist mit dem bereits vorgängig beschriebenen Präparat VIII identisch. Bei der zweiten Phenolbase (IX) handelt es sich, wie der Vergleich mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat zeigt⁶, um rac. Anhalonidin. Der dritten neuen Phenolbase muß auf Grund des UV-Spektrums (siehe exper. Teil) und weil ihre Methylierung mit Diazomethan wieder I liefert, die Konstitution X zukommen*.

Ein ähnliches Ergebnis wurde bei Versuchen mit dem bisher unbekanntem 1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-isochinolin (XXI) erhalten. Letzteres ist, wie aus dem *Formelschema 4* ersichtlich, durch N,O-Diacetylierung von Hydroxymescaline XIX⁷ und Cyclisierung nach *Bischler—Napieralski* leicht zugänglich. Nach Behandlung von XXI mit Salzsäure, Zugabe von konz. Schwefelsäure und Einengen im Wasserstrahlvakuum kann auch hier in 32% Ausbeute das Sulfat der 7-Hydroxyverbindung XXII isoliert werden. Seine Konstitution ergibt sich aus der im *Formelschema 5* wiedergegebenen Reaktionsfolge: Acetylierung von XXII ergibt die 7-Acetoxyverbindung XXIII, die direkt in das kristalline Methojodid XXIV übergeführt wurde. Die Behandlung von XXIV mit überschüssigem Natriumborhydrid in Alkohol ergab XXV, das mit einem aus VIII bereiteten Vergleichsmuster identisch ist. Die nach der Isolierung von XXII als Sulfat verbliebene Mutterlauge wurde nicht untersucht.

Man kann annehmen, obwohl wir dafür keine stichhaltigen Unterlagen besitzen, daß die in ortho- und para-Stellung zur Imingruppe im 3,4-Dihydroisochinolin IV resp. Isochinolin XXI befindlichen Methoxye

* Zusatz während der Korrektur: Die Struktur der 6-Hydroxyverbindung X ist nicht gesichert und wird gegenwärtig überprüft.

⁴ Die VIII entsprechende 1-Norverbindung ist bereits früher von *E. Späth* und *H. Röder* [Mh. Chem. **43**, 93 (1922)] beschrieben worden.

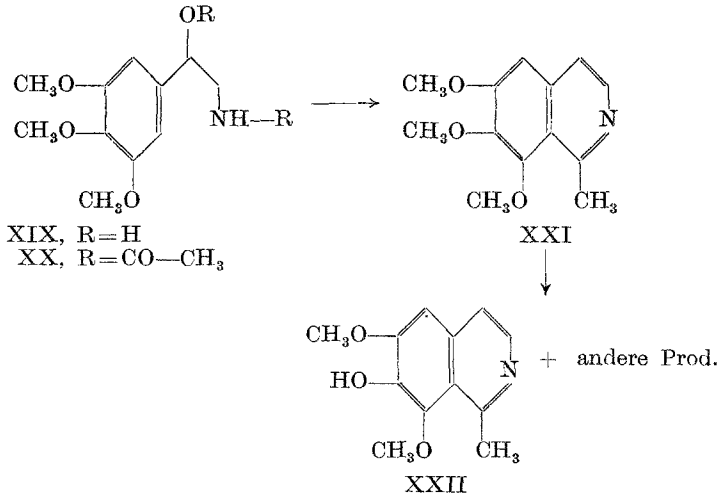
⁵ *F. Benington*, *R. Morin* und *L. Clarke*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5555 (1954) sowie *K. M. Dyumaev* und *I. S. Belostotskaya*, J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.) **32**, 2620 (1962).

⁶ *A. Brossi*, *F. Schenker* und *W. Leimgruber*, Helv. Chim. Acta **47**, 2089 (1964).

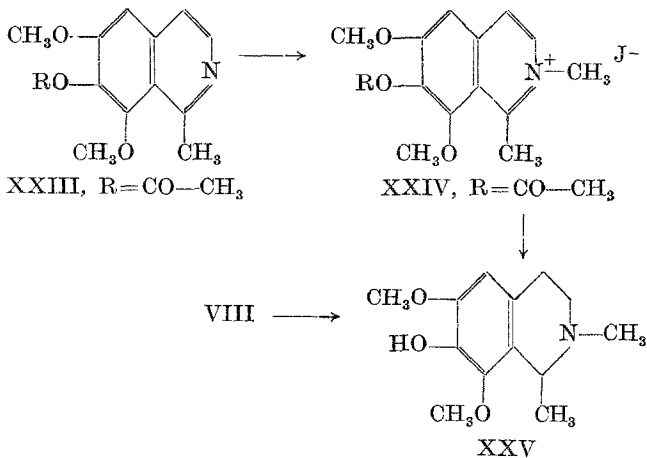
⁷ *O. M. Friedman*, *K. N. Parameswaran* und *S. Burstein*, J. Med. Chem. **6**, 227 (1963).

(6- und 8-Stellung) infolge Mesomerie schwächer basisch sind als das in 7-Stellung befindliche. Der Angriff der Säure und die nachfolgende Spaltung der $\text{CH}_3\text{—O}$ -Bindung⁸ findet deshalb bevorzugt am stärker basischen 7-Methoxyl statt.

Schema 4



Schema 5



Experimenteller Teil

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Die UV-Maxima beziehen sich, sofern nicht anders vermerkt, auf Feinsprit als Lösungsmittel. Die pK_a -Werte wurden durch Titration in Isopropylalkohol—Wasser (1:1) ermittelt. Für die

⁸ R. L. Burwell, Jr., Chem. Reviews 54, 615 (1954).

dünnschichtchromatographische Analyse wurde normalerweise Aluminiumoxid Camag D-5 als Träger, Chloroform—Methanol (7:3) als Laufmittel und Jodplatinatlösung als Entwicklungsreagens verwendet.

Versuche mit 1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (I, Formelschema 1)

Behandlung von I mit 20proz. HCl

6 g 1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (I, HCl)² werden in 60 ml 20proz. wäbr. HCl gelöst und während 24 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht (Badtemp. 150°). Nach dem Abkühlen wird filtriert und 2mal aus Methanol—Äther umgelöst. Man erhält 2,9 g eines *Hydrochlorids* vom Schmp. 231—234°. UV: 271 und 282 m μ (Schulter), $\epsilon = 1100$ und 750; in 0,01*n*-HCl: 271 und 282 m μ (Schulter), $\epsilon = 1100$ und 730; in 0,01*n*-NaOH: 367 m μ , $\epsilon = 4070$.

C₁₀H₁₃O₃N · HCl (231,69). Ber. C 51,84, H 6,09, Cl 15,30, OCH₃ 0.

Gef. C 52,99, H 6,82, Cl 14,82, OCH₃ 7,13.

Bei diesem Hydrochlorid handelt es sich, wie weiter unten gezeigt wird, zur Hauptsache um das des 6,7,8-Trihydroxy-tetrahydroisochinolins (II).

1-Methyl-2-acetyl-6,7,8-triacetoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (III) aus dem Hydrochlorid vom Schmp. 231—234°

1 g des oben beschriebenen Hydrochlorids wird in einer Mischung von 6 ml Essigsäureanhydrid—Pyridin (1:1) gelöst und über Nacht stehengelassen. Man dampft im Wasserstrahlvak. ein, nimmt in Essigester auf und kristallisiert den nach üblichem Aufarbeiten erhaltenen Rückstand aus Isopropyläther. Nach 2maligem Umlösen aus Äther erhält man 450 mg der Triacetoxy-N-acetyl-Verbindung III vom Schmp. 139—140°.

C₁₈H₂₁O₇N (363,37). Ber. C 59,49, H 5,82. Gef. C 59,60, H 5,68.

Die Verbindung ist mit dem unten beschriebenen Vergleichsmuster in allen Belangen identisch.

1-Methyl-6,7,8-trihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrobromid (II, HBr)

8 g eines sauren Oxalats von I werden in 80 ml 48proz. wäbr. HBr gelöst und während 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Man dampft anschließend im Wasserstrahlvak. ein, versetzt mit Aceton, filtriert und löst aus Methanol—Äther um. Man erhält so 4 g des Hydrobromids von II vom Schmp. 224—226°. UV: 272 und 283 m μ (Schulter), $\epsilon = 840$ und 520; 0,01*n*-HCl: 272 und 283 m μ (Schulter), $\epsilon = 840$ und 550; in 0,01*n*-NaOH: 315 (Schulter) und 367 m μ , $\epsilon = 5310$ und 2780.

C₁₀H₁₃O₃N · HBr (276,14). Ber. Br 28,93, OCH₃ 0.

Gef. Br 28,92, OCH₃ 0,25.

Die Acetylierung in Acetanhydrid—Pyridin liefert das *Triacetoxy-N-acetyl-derivat*, Schmp. 139—140°, das mit dem oben beschriebenen Präparat III in allen Belangen identisch ist.

Versuche mit 1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (IV, Formelschema 2)

Behandlung von IV mit 20proz. HCl

20 g Hydrochlorid von IV² werden in 200 ml 20proz. wäbr. HCl gelöst und während 24 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht (Badtemp. 150°). Man versetzt mit 8,6 g konz. Schwefelsäure und engt im Wasserstrahlvak.

ein. Man nimmt 2mal in Methanol auf und dampft wiederum ein, löst dann in Methanol, das 1% Wasser enthält, und versetzt mit Äther bis zur Trübung. Nach dem Filtrieren und Umlösen aus 95proz. wäbr. Methanol—Äther erhält man 7,3 g eines reinen Sulfates des 1-Methyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-3,4-dihydroisochinolins (V), das bei 232—233° schmilzt. UV (Sulfat): 247, 317 und 370 m μ (Schulter), ϵ = 11,900, 13,100 und 3700; in 0,01*n*-HCl: 247, 317 und 364 m μ (Schulter), ϵ = 12,500, 14,000 und 4400; in 0,01*n*-NaOH: 251, 291 (Schulter) und 347 m μ , ϵ = 23,900, 5200 und 3870.

$C_{12}H_{15}O_3N \cdot H_2SO_4$ (319,34). Ber. C 45,13, H 5,36, OCH₃ 19,42.
Gef. C 44,82, H 5,67, OCH₃ 19,43.

Freie Base V: Schmp. 178—179°.

$C_{12}H_{15}O_3N$. Ber. C 65,14, H 6,83. Gef. C 65,32, H 6,83.

1-Methyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII) aus V

6,4 g des Sulfates von V werden in 200 ml Methanol gelöst und portionenweise mit insgesamt 2,2 g NaOCH₃ und anschließend mit 1,45 g NaBH₄ versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wird eingedampft, in 50 ml Wasser gelöst, mit HCl auf ein pH von 10,5 gestellt und 4mal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 4,2 g der Tetrahydroisochinolinbase VIII, die nach dem Sublimieren im Hochvak. bei 148—149° schmilzt.

Hydrochlorid: Schmp. 253—255°. UV (Hydrochlorid): 228 (Schulter) und 281 m μ , ϵ = 8000 und 1960; in 0,01*n*-HCl: 228 (Schulter) und 282 m μ , ϵ = 8000 und 1980; in 0,01*n*-NaOH: 249 und 297 m μ , ϵ = 6800 und 3980. pK_{a1} = 8,3, pK_{a2} = 11,7.

$C_{12}H_{17}O_3N$ (223,26). Ber. C 64,55, H 7,68, N 6,27.
Gef. C 64,73, H 7,94, N 6,49.

1,2-Dimethyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XXV) aus VIII

4,2 g der oben beschriebenen Base VIII werden in 100 ml Methanol gelöst, 2 ml 40proz. wäbr. Formalinlösung zugegeben und 12 Stdn. stehen gelassen. Dann versetzt man mit 1 g *Raney*-Ni und hydriert bei Raumtemp. Innerhalb von 3 Stdn. wird die ber. Menge H₂ aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator, dampft ein, versetzt mit Aceton und filtriert. Man erhält so 3,8 g des Tetrahydroisochinolins XXV, das nach Sublimieren im Hochvak. bei 163—165° schmilzt. UV: 230 (Schulter) und 282 m μ , ϵ = 7700 und 2200; in 0,01*n*-HCl: 230 (Schulter) und 280 m μ , ϵ = 7600 und 1950; in 0,01*n*-NaOH: 250 und 295 m μ , ϵ = 7350 und 4320. pK_{a1} = 8,3, pK_{a2} = 11,3.

$C_{13}H_{19}O_3N$ (237,29). Ber. C 65,80, H 8,07. Gef. C 65,90, H 8,15.

Die dünnschichtchromatographische Unterscheidung von VIII und XXV gelingt besser auf Kieselgel G (Merek) mit Dimethylformamid—Methanol (1:1) als Laufmittel als unter Standardbedingungen.

Isolierung der Tetrahydroisochinoline I, VIII, X und IX aus der nach Abtrennung von V und Behandlung mit NaBH₄ erhaltenen Mutterlauge:

Die nach Abtrennung von V vorliegende alkohol. äther. Sulfatlösung wird eingengt, der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst, mit NaOH auf ein pH von 7,0 gestellt und dann portionenweise mit insgesamt 16 g NaBH₄ versetzt (Dünnschichtchromatogramm: 4 Flecken). Nach Stehen über Nacht stellt man durch Zugabe von NaOH auf ein pH von 13 und extrahiert mit Benzol. Man erhält 810 mg nichtphenol. Anteile, die in Aceton mit Oxal-

säure und nach dem Umlösen aus Methanol—Äther 700 mg des Oxalates von 1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (I) gaben, das nach Umlösen aus Methanol—Äther bei 192—193° schmilzt. Die mit Benzol extrahierte Lösung wird nun mit HCl auf ein pH von 9,7 gestellt und mit CHCl_3 extrahiert (Dünnschichtchromatogramm des Chloroformextraktes: 3 Flecken). Die 2,8 g des phenol. Basengemisches werden in CHCl_3 gelöst und an der 20fachen Menge Aluminiumoxyd Woelm (Akt. II, Säule in Benzol bereitet) chromatographiert.

a) Chloroform-eluat

Mit CHCl_3 werden insgesamt 1,7 g eines Basengemisches (Dünnschichtchromatogramm: 2 Flecken) eluiert. Bei dem in Acetonlösung bereiteten Oxalat, das nach dem Umlösen aus Methanol—Äther bei 176—177° schmilzt (710 mg), handelt es sich um das 7-Hydroxy-tetrahydroisochinolin VIII, denn die daraus nach Versetzen mit Natriummethylatlösung, Einengen und Extrahieren mit Essigester erhaltene Base vom Schmp. 148° ist damit in allen Belangen identisch.

Die aus der Oxalatomterlauge von VIII ebenso bereitete zweite Phenolbase (750 mg) wird zur Reinigung in Benzol gelöst und erneut an der 20fachen Menge Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol werden 670 mg Eluate erhalten, die in Essigesterlösung nach Versetzen mit alkohol. HCl und Umlösen aus Alkohol—Äther 300 mg eines *Hydrochlorids* vom Schmp. 206 bis 207° liefern. Die Verbindung ist dünn-schichtchromatographisch einheitlich und verschieden von VIII und IX. Die daraus auf übliche Weise bereitete *Phenolbase* X schmilzt nach Umlösen aus Isopropyläther und Essigester bei 159—160° und gibt sowohl mit VIII als auch mit IX eine deutliche Depression im Misch-Schmp. UV: 230 (Schulter), 275 (Schulter) und 282 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 7360$, 1395 und 2000; in 0,01 *n*-HCl: 230 (Schulter), 275 (Schulter) und 282 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 7480$, 1670 und 1840; in 0,01 *n*-NaOH: 250 und 297 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 7200$ und 4170. $\text{pK}_{a1} = 9,1$, $\text{pK}_{a2} = 11,5$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ (223,26). Ber. C 64,55, H 7,68, OCH_3 27,79.

Gef. C 64,61, H 7,69, OCH_3 27,15.

Da aus dieser Phenolbase nach Behandlung mit überschüssiger äther. Diazomethanolösung in Methanol in guter Ausbeute I erhalten wird (Oxalat, Schmp. 192°), muß es sich dabei um das 1-Methyl-6-hydroxy-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (X) handeln.

b) Methanol-eluat

Nach dem Eluieren der Phenolbasen mit CHCl_3 wird mit Methanol gewaschen. Die nach dem Einengen erhaltenen Rückstände (550 mg) werden in Aceton gelöst, mit alkohol. HCl versetzt und das erhaltene *Hydrochlorid* anschließend aus Methanol—Äther umgelöst. Man erhält 500 mg vom Schmp. 253—255°. Die daraus auf übliche Weise abgeschiedene *Phenolbase* IX schmilzt nach dem Sublimieren im Hochvak. bei 160—161° und ist mit rac. Anhalonidin⁶ in allen Belangen identisch.

Totalsynthese von 1-Methyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII)

3,5-Dimethoxy-4-benzyl-oxo-benzylalkohol (XII) aus XI

86 g O-Benzyl-syringensäuremethylester⁹ werden in 800 ml Äther gelöst und unter N_2 zu einer Suspension von 11 g fein gepulvertem LiAlH_4 in 500 ml

⁹ L. Jurd, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4606 (1959).

Äther zugegeben. Man kocht nach der Zugabe 1 Stde. unter Rückfluß und arbeitet anschließend in gewohnter Weise auf. Man erhält 70 g des Alkohols XII, der bei 0,1 Torr bei 172° siedet.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274,30). Ber. C 70,05, H 6,61. Gef. C 69,68, H 6,61.

3,5-Dimethoxy-4-benzyloxy-benzylcyanid (XIV) aus XII

45 g des Benzylalkohols XII werden in 200 ml Benzol unter Rühren mit 13,3 ml frisch destilliertem $SOCl_2$ versetzt. Nach der Zugabe wird noch während 3 Stdn. bei 40—50° belassen. Nach dem Abkühlen wäscht man mit Wasser, Bicarbonatlösung und Wasser. Zur Weiterverarbeitung werden 151 g des rohen Benzylchlorids XIII (aus mehreren Ansätzen) in 500 ml Dimethylformamid gelöst und unter heftigem Rühren zu einer Lösung von 38 g fein pulverisiertem $NaCN$ in 400 ml 50proz. wäbr. Dimethylformamid zugegeben. Man rührt über Nacht bei 60° und arbeitet nach dem Einengen in üblicher Weise auf. Bei der Destillation erhält man 61 g einer Fraktion, die bei 0,05 Torr bei 200—215° siedet und die nach dem Versetzen mit Isopropyläther spontan kristallisiert. Nach dem Umlösen aus Isopropyläther erhält man 32 g reines Nitril XIV vom Schmp. 64—65°.

$C_{17}H_{17}O_3N$ (283,31). Ber. C 72,06, H 6,05. Gef. C 71,97, H 6,17.

3,5-Dimethoxy-4-benzyloxy-phenäthylamin (XV) aus XIV

32 g des Nitrils XIV werden in 300 ml Methanol gelöst, 40 ml flüssiges NH_3 zugegeben und über 10 g Raney-Co bei 70° und 30 atü hydriert. Man filtriert vom Katalysator, dampft ein und destilliert. Die Fraktion vom Sdp._{0,03} 173° liefert bei der nachfolgenden Behandlung mit alkohol. HCl 30 g des Hydrochlorids desamins XV, das nach dem Umlösen aus Methanol—Äther bei 156—158° schmilzt.

$C_{17}H_{21}O_3N \cdot HCl$ (323,82). Ber. Cl 10,95. Gef. Cl 10,92.

3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-phenäthylamin (XVI)

3,2 g Hydrochlorid von XV werden in 60 ml Eisessig gelöst und bei Raumtemp. über 1 g Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Innert 20 Min. wird die nötige Menge H_2 aufgenommen. Man filtriert, dampft ein und kocht mit Aceton auf. Man erhält 2 g des Hydrochlorids von XVI, das nach dem Umlösen aus Methanol—Äther bei 250° schmilzt. (Lit.-Schmp. 257°⁵.)

$C_{10}H_{15}O_3N \cdot HCl$ (233,70). Ber. C 51,39, H 6,90, Cl 15,14.
Gef. C 51,43, H 6,76, Cl 15,32.

Schmp. der freien Base XVI nach Umlösen aus Butylacetat: 147°.

1-Methyl-6,8-dimethoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydroisochinolin (XVII)

12 g der Base XV werden in 50 ml eines Gemisches von Essigsäureanhydrid—Pyridin (1:1) gelöst und über Nacht stehen gelassen. Man dampft im Wasserstrahlvak. ein, nimmt in Essigester auf, dampft wiederum ein und löst den so erhaltenen Rückstand der N-Acetyl-Verbindung von XV in 100 ml Benzol. Nun versetzt man mit 8,3 ml $POCl_3$ und erwärmt im Wasserbad während 2 Stdn. auf 80°. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand wird mit Wasser versetzt und unter Eiskühlung durch Zugabe von NaOH auf ein pH 10 gestellt. Man nimmt die basischen Anteile in Benzol auf, engt

ein, löst in Aceton und stellt durch Zugabe von alkohol. HCl kongosauer. Nach dem Versetzen mit Äther, Filtrieren und Umlösen aus Methanol—Äther erhält man 7,5 g des *Hydrochlorids* von XVII, das bei 184—185° schmilzt. UV: 241 und 316 m μ , ϵ = 14 600 und 14 900; in 0,01*n*-HCl: 244 und 316 m μ , ϵ = 15 500 und 16 500; in 0,01*n*-NaOH: 238 und 273 m μ , ϵ = 26 000 und 11 300.

C₁₉H₂₁O₃N · HCl (347,85). Ber. Cl 10,19. Gef. Cl 10,24.

1-Methyl-6,8-dimethoxy-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XVIII)

7,0 g des Hydrochlorids von XVII werden in 100 ml Äthanol gelöst und portionenweise mit insgesamt 3 g NaBH₄ versetzt. Man läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen, engt ein, versetzt mit Wasser, stellt alkalisch und nimmt die Basen in Äther auf. Nach dem Eindampfen der äther. Lösung erhält man 6,0 g Basen, die in Essigester gelöst und mit alkohol. HCl versetzt werden. Nach dem Umlösen aus Methanol—Äther erhält man 6 g *Hydrochlorid* von XVIII vom Schmp. 192—193°. UV: 227 (Schulter) und 278 m μ , ϵ = 11,900 und 1550; in 0,01*n*-HCl: 228 (Schulter) und 277 m μ , ϵ = 11 900 und 2300; in 0,01*n*-NaOH: 227 (Schulter) und 278 m μ , ϵ = 11 900 und 1550.

C₁₉H₂₃O₃N · HCl (349,87). Ber. C 65,22, H 6,91, Cl 10,13.
Gef. C 65,51, H 7,11, Cl 10,33.

1-Methyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII)

7,3 g Hydrochlorid von XVIII werden in 150 ml Eisessig gelöst und bei Raumtemp. über 3 g Palladium-Kohle-Katalysator (5%) hydriert. Inert 90 Min. werden 600 ml H₂ aufgenommen. Man filtriert, engt im Wasserstrahlvak. ein und versetzt mit Aceton. Nach dem Umlösen aus Methanol—Äther werden 5,4 g des Hydrochlorids von VIII vom Schmp. 253—255° erhalten. Die freie Base kristallisiert beim Versetzen der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids VIII mit Pottasche und schmilzt nach dem Sublimieren im Hochvak. bei 148—149°. Die freie Base ist mit dem bereits früher beschriebenen und auf anderem Wege erhaltenen Präparat VIII in allen Belangen identisch. Bei ihrer Behandlung mit überschüssiger äther. Diazomethanolösung in Methanol wird das Tetrahydroisochinolinderivat I erhalten.

Versuche mit 1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-isochinolin
(XXI, Formelschema 4)¹⁰

2-Acetoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-N-acetyl-äthylamin (XX)

22,7 g Hydroxymescaline XIX⁷ und 5 ml Pyridin werden in 102 g Essigsäureanhydrid während 16 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Man engt ein und löst aus Heptan um. Man erhält 17,4 g von XX. Eine nochmals aus Heptan umgelöste Probe schmilzt bei 94—95°.

C₁₅H₂₁O₆N (311,34). Ber. C 57,86, H 6,80, N 4,50.
Gef. C 57,82, H 6,60, N 4,09.

1-Methyl-6,7,8-trimethoxy-isochinolin (XXI)

125 g der Diacetylverbindung XX werden in 800 ml CHCl₃ gelöst und innerhalb 10 Min. mit 120 ml POCl₃ versetzt. Man erwärmt anschließend

¹⁰ Mitbearbeitet von Dr. H. Gurien.

während 3 Stdn. unter Rühren am Rückfluß. Anschließend wird unter Rühren langsam in 2 l 80°-warmes Wasser gegossen und nach dem Abkühlen mit NaOH auf ein pH von 9 gestellt. Das nach dem Extrahieren mit CHCl_3 und Eindampfen erhaltene Öl wird anschließend in HCl gelöst, die unlöslichen Anteile abfiltriert und die Lösung anschließend eingengt. Nach dem Trocknen über P_2O_5 und Umlösen aus Isopropylalkohol—Butylacetat (1:4) erhält man 36 g *Hydrochlorid* von XXI vom Schmp. 167—168°. Eine nochmals gleich umgelöste Probe schmilzt bei 170—171°. UV: 238, 270 (Schulter), 286, 310 (Schulter) und 323 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 56\,700, 3200, 3500, 2400, \text{ und } 2200$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (269,74). Ber. C 57,89, H 5,98, Cl 13,15.
Gef. C 58,11, H 6,17, Cl 13,13.

Behandlung des Isochinolins XXI mit Salzsäure

15 g des Hydrochlorids von XXI werden in 150 ml 20proz. wäbr. HCl während 24 Stdn. unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Man versetzt anschließend mit 3,4 ml konz. Schwefelsäure und dampft im Wasserstrahlvak. ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand 2mal in Methanol auf und dampft wiederum ein. Nach dem Behandeln dieses Rückstandes mit Aceton kristallisieren 6 g eines Sulfates, die nach 2maligem Umlösen aus 99proz. wäbrigem Methanol—Äther 4,4 g eines dünn-schichtchromatographisch reinen *Sulfates* vom 1-Methyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-isochinolin (XXII), Schmp. 230—231°, liefern. UV: 248, 260, 317 und 362 (Schulter) $\text{m}\mu$, $\epsilon = 30\,700, 29\,900, 7700$ und 2900; in 0,01*n*-HCl: 226, 260, 315 und 355 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 16\,300, 48\,250, 6400$ und 4250; in 0,01*n*-NaOH: 229, 262, 296 und 357 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 27\,500, 42\,600, 8150$ und 5250. $\text{pK}_{\text{a}1} = 6,5, \text{pK}_{\text{a}2} = 10,3$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ (317,33). Ber. C 45,42, H 4,76, S 10,10.
Gef. C 45,17, H 5,05, S 10,32.

Die aus dem Sulfat auf übliche Weise gewonnene *Phenolbase* XXII schmilzt nach dem Sublimieren im Hochvak. bei 195—196°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (219,23). Ber. C 65,74, H 5,98, OCH_3 28,31.
Gef. C 65,35, H 6,05, OCH_3 28,30.

Aus der Mutterlauge der Sulfatkristallisation können durch direkte Sublimation der nach Alkalisstellen und Aufnahmen in CHCl_3 erhaltenen Basen noch weitere 1,3 g des Isochinolins XXII gewonnen werden, so daß die Gesamtausbeute auf 32% steigt. Zur dünn-schichtchromatographischen Analyse eignet sich Methanol als Laufmittel.

Überführung von XXII in VIII (Formelschema 5)

1,2-Dimethyl-6,8-dimethoxy-7-acetoxy-isochinoliniumjodid (XXIV)

1 g des 7-Hydroxy-isochinolins XXII werden in 4 ml Acetanhydrid—Pyridin (1:1) gelöst und über Nacht stehen gelassen. Man dampft im Wasserstrahlvak. ein, nimmt in Essigester auf und dampft wiederum ein. Nach dem Lösen in 50 ml Aceton und Zugabe von 1 ml Methyljodid wird während 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisieren 1,2 g grüne Nadeln von XXIV, die nach 2maligem Umlösen aus Methanol—Äther bei 171—172° schmelzen. UV: 219, 254, 302 (Schulter), 316 und 335 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 29\,250, 52\,700, 5000, 5500$ und 5500; in 0,01*n*-HCl: 219, 253, 300 (Schulter) 314 und

335 m μ , $\epsilon = 29\,900$, 52 250, 4600, 5550 und 5550; in 0,01*n*-NaOH: 250 (Schulter), 288 und 333 m μ , $\epsilon = 10\,300$, 49 200 und 6000.

C₁₄H₁₅O₄N · CH₃J (403,23). Ber. C 44,68, H 4,50, J 31,47.
Gef. C 45,21, H 4,96, J 31,45.

Überführung von XXIV in das 7-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin XXV

1,1 g des Methojodids XXIV werden in 50 ml Äthanol gelöst und mit 1,5 g NaBH₄ versetzt. Nach dem Stehen über Nacht werden 0,5 ml Wasser zugegeben und anschließend 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man dampft im Wasserstrahlvak. ein, löst den Rückstand in 25 ml Wasser, stellt mit HCl auf ein pH 8 und extrahiert 4mal mit je 30 ml CHCl₃. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand gibt nach dem Aufkochen mit Isopropyläther 340 mg 1,2-Dimethyl-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin vom Schmp. 160°. Eine im Hochvak. sublimierte Probe schmilzt bei 162—163° und ist mit dem früher beschriebenen Muster in allen Belangen identisch.

Die Mikroanalysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel (Leitung Dr. *Dirscherl*) und der Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, USA (Leitung Dr. *Steyermark*) ermittelt. Die Aufnahme der UV-Spektren und die Bestimmung der pK_a-Werte verdanken wir Herrn Dr. *Toome* von unserer physikalisch-chemischen Gruppe (Leitung Dr. *Pritchard*).