

76)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

316. Band, Heft 9, Seite 801—812

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

Elektronenstoßinduzierter Verlust der Substituenten an C-5 und C-8 bei
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, 2. Mitt.¹⁾

Synthese C-8-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline

Klaus K. Mayer, Georg Stöber und Wolfgang Wiegrebe^{*)***)****)}

Naturwiss. Fakultät IV – Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Postfach 397,
D 8400 Regensburg
Eingegangen am 26. August 1982

Die Herstellung verschiedener C-8-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline wird beschrieben.

Electron-Impact Induced Loss of C-5/C-8 Substituents in the Molecular Ions of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines, II: Synthesis of C-8 Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines

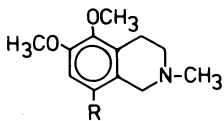
The synthesis of various C-8 substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines is described.

In der 1. Mitt.¹⁾ haben wir verschiedene Hexahydro-pyrrolo[1,2-b]isochinoline (Typ 1) als Modellsubstanzen des Alkaloidderivates Dihydrovinceten (**2**) beschrieben. Die beim Dihydrovinceten beobachteten ungewöhnlichen ms Fragmentierungen treten auch bei **1a** auf, das zugleich die Partialstruktur eines C-8-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolins enthält. Wir vereinfachten daher unsere Modelle durch Weglassen des Pyrrolidin-Bausteins und synthetisierten C-8-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline.

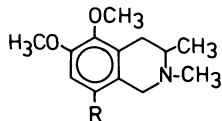
In der Lit. fanden wir einige C-8-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline, die für die Einführung der Hydroxybutyl-Seitenkette geeignet sind: *Tomita* und *Watanabe*²⁾ haben 8-Brom-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin hergestellt, *Mathison* et al.³⁾ formylierten 5-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin zum entspr. C-8-Aldehyd, *Haworth*⁴⁾ beschreibt die Synthese von 5,6-Dimethoxy-2-methyl-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

** Aus der Dissertation *G. Stöber*, Regensburg 1981.

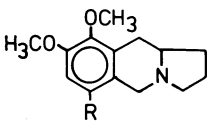
*** Herrn Prof. Dr. *O.-E. Schultz* zum 75. Geburtstag in Verehrung gewidmet.



	R =
3	H
4	NO ₂
5	NH ₂
6	Br
7	CH=O
8	
9	
10	
11	CH ₂ -OH
12	CHD-OH
13	CO-CH ₃
14	C ₂ H ₅



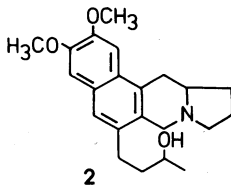
	R =
15	H
16	NO ₂
17	NH ₂
18	Br
19	CH=O
20	
21	
22	
23	
24	CH ₂ -OH



1: R = H

1a: R = CO-CH₃

Ph 5343



2

Abb. 1

Wir gingen von 1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (**3**)⁴ aus, da die C-5-Methoxygruppe die Funktionalisierung an C-8 begünstigt. – **3** wurde aus o-Vanillin über 2,3-Dimethoxybenzaldehyd, dessen Kondensation mit Nitromethan, LiAlH₄-Reduktion zum entspr. β-Phenylethylamin, Ringschluß nach Formylierung, Quaternisierung und Borhydrid-Reduktion erhalten.

Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigt **3** folgende Signale: bei δ = 2.45 ppm liegt das Singulett der N-Methyl-Gruppe, zwischen 2.60–2.95 ppm ein Multiplett für Ar-CH₂-CH₂. Die Methoxygruppen zeigen nur geringfügige Unterschiede in der chem. Verschiebung. Für die benzyliischen Protonen Ar-CH₂-N, bzw. für C-7-N und C-8-H sind AB-Systeme zu erwarten, doch tritt Ar-CH₂-N als Singulett bei 3.50 ppm auf, C-7-H und C-8-H fallen als Singulett bei 6.73 ppm zusammen. In Benzol-d₆ zeigen C-3-H und C-4-H je ein Triplett (δ = 1.80 bzw. 2.36 ppm, J = 6 Hz), die chem. Verschiebungen der OCH₃-Gruppen sind deutlich verschieden (2.82 bzw. 3.12 ppm), die übrigen Signale um etwa 1 ppm tieffeldverschoben. Es gelang nicht, die überlappenden Signale für Ar-CH₂-N, C-7-H und C-8-H mit Eu(FOD)₃ zu spreizen: alle Protonen wurden paramagnetisch verschoben, nur die Differenz der chem. Verschiebungen der Methoxygruppen vergrößert sich auf 0.6 ppm bei 40 mg **3** und 55 mg Eu (FOD)₃ in 0.5 ml CDCl₃. Die ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃) der folgenden **3**-Derivate entsprechen weitgehend dem von **3**, die Lage der C-1- bzw. C-7-Protonen wird stark von den ent- bzw. abschirmenden Eigenschaften von R beeinflusst; das N-CH₃-Signal liegt bei allen Verbindungen bei etwa 2.5 ppm.

Die langwellige UV-Bande von **3** tritt erwartungsgemäß bei 280 nm auf ($\log \epsilon = 3.10$) und wird durch Substitution an C-8 langwellig verschoben (s. Exp. Teil).

Den MS-Zerfall des 5,6-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Gerüsts zeigt Abb. 2.

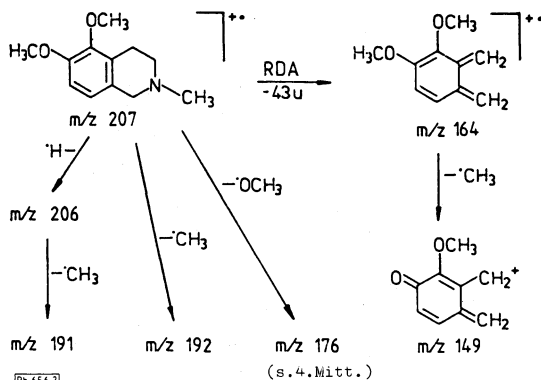


Abb. 2: MS-Zerfall von **3**

Der Verlust von 31 mu ($^{\circ}\text{OCH}_3$) zu m/z 176 (29 %, *149.64) wird in der 4. Mitt. dieser Reihe diskutiert. Die übrigen Zerfälle entsprechen den Erwartungen; im Folgenden wird nur mehr auf Fragmentierungen der C-8-Seitenkette eingegangen.

Versuche, **3** mit N-Methylformanilid/ POCl_3 ⁵⁾ bzw. mit α,α -Dichlormethyl-methylether³⁾ an C-8 zu formylieren, waren erfolglos; mit NBS wurde im Tetrahydropyridin-Teil bromiert und dehydriert. Die Ausbeute der Bromierung mit Br_2 in CCl_4 war schlecht, mit überschüssigem Brom in CCl_4 entstand in der Wärme 7,8-Dibrom-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin; wir griffen daher auf das 8-Nitro-derivat **4** zurück, das wir abweichend von Haworth⁴⁾ herstellten.

Folgende Daten beweisen die Nitrierung an C-8: das Singulett der C-1-Protonen ist nach 3.83 ppm verschoben; beide OCH_3 -Gruppen zeigen die gleiche chem. Verschiebung: eine C-7- NO_2 -Gruppe würde diese Gruppen unterschiedlich stark beeinflussen. Im MS (70 eV) spaltet $\text{M}^{+\bullet}$ ein $^{\circ}\text{OH}$ -Radikal ab (\rightarrow m/z 235; $-\text{NO} \rightarrow$ m/z 205). Damit ist die Periposition der Nitrogruppe zum C-1-Proton bewiesen⁶⁾.

4 wurde katalytisch zu **5** hydriert. – Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Singulets von C-7-H und Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$ durch den abschirmenden Effekt der Aminogruppe hochfeldverschoben.

Für die weiteren Synthesestufen wurde **5** wegen seiner Lichtempfindlichkeit als Rohprodukt eingesetzt. Nach Sandmeyer entstand das 8-Brom-tetrahydroisochinolin **6**, das mit dem durch Bromierung von **3** (s.o.) erhaltenen monobromierten Produkt identisch ist. – **6** spaltet im MS (70 eV) Br^{\bullet} zum Ion bei m/z 206 ab (s. 4. Mitt.). Lithiierung von **6** und Umsetzung mit Dimethylformamid (DMF)⁷⁾ gab die 8-Formyl-Verbindung **7**, die im MS CHO ein- und zweistufig ($-\text{CHO}$; $-\text{H}^{\bullet}\text{CO}$: s. 4. Mitt.) verliert. – Wird **6** mit einem großen Überschuß an n-Butyllithium metalliert, so entsteht ein n-butyliertes 1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin ungeklärter Struktur als Nebenprodukt. – Die basenkatalysierte Reaktion von **7** mit Aceton⁸⁾ führte zum Butenon-Derivat **8**, das trotz vielfältiger Versuche nicht analysenrein erhalten werden konnte: seine Instabilität zeigt sich auch bei der zweidimensionalen DC. – **8** verliert im MS 43 mu zum Ion bei m/z 232

(100 %). Dieses Ion entsteht teils durch retro-*Diels-Alder*-Fragmentierung, teils durch Abspaltung von $\text{CH}_3\text{-CO}^*$ nach *McLafferty*-Umlagerung (HR), analog zu o-alkylierten 1-Phenyl-buten(2)-ol(3)-Derivaten⁸⁾ (Abb. 3):

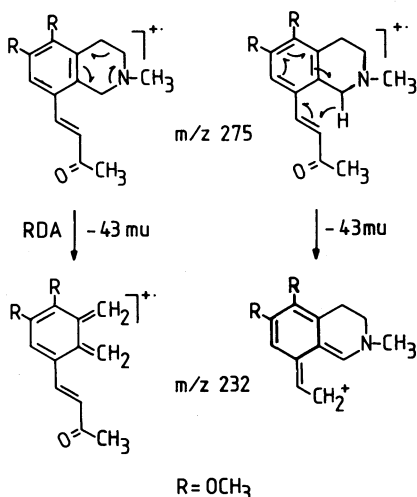


Abb. 3

Durch NaBH_4 -Reduktion entsteht der Allylalkohol **9**, der lt. zweidimensionaler DC ebenfalls nicht stabil ist. Das entspricht dem Verhalten des Vincetens⁹⁾. **9** verliert im MS einstufig 45 mu ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$) zum Ion bei m/z 232 (100%)^{8,9)}, diese hohe rel. Int. wurde vordem nur bei Vinceten gefunden, bei dem das Bruchstück $(\text{M-C}_2\text{H}_5\text{O})^+$ mit 99 % rel. Int. auftritt.

9 wurde als Rohprodukt zum gesättigten Carbinol **10** hydriert. Diese Verbindung spaltet im MS die $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ -Seitenkette einstufig als C_4H_9^* -Radikal ab (Mechanismus s. 4. Mitt.).

Vorläufige ms Ergebnisse machten die Synthese folgender Verbindungen erforderlich: 8-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (**11**) und das 8-Hydroxydeuteromethyl-Analoge **12** wurden aus **7** mit LiAlH_4 bzw. LiAlD_4 erhalten. **11** läßt sich auch aus **3** durch Hydroxymethylierung¹⁰⁾ herstellen. **11** und **12** verlieren im MS ihre C-8-Substituenten ebenfalls einstufig (s. 4. Mitt.).

Das 8-Acetyl-tetrahydroisochinolin **13** wurde durch Acetylierung mit Sulfoessigsäure¹¹⁾ gewonnen. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beweist die Acetylierung an C-8: H-C-7 liegt wie beim Aldehyd **7** im Anisotropiekegel der CO-Gruppe und tritt wie dort bei $\delta = 7.25$ ppm auf. Im MS wird $\text{CH}_3\text{-CO}^*$ aus M^{++} zum Ion bei m/z 206 (16 % rel. Int.) abgespalten. Das 8-Ethylisochinolin **14** erhielten wir aus **13** nach *Huang-Minlon*¹²⁾. Auch hier wird der C-8-Substituent abgespalten, das entspr. Fragment zeigt 19 % rel. Int..

Ferner wurden einige der zu **3** bis **14** analogen 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline hergestellt: 3,4-Dihydro-5,6-dimethoxy-3-methylisochinolin¹³⁾ wurde quaternisiert und zum 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin **15** reduziert. Auch hier erscheinen die Aromatprotonen wie bei **3** als Singulett. Im MS dominiert der Verlust der C-3-Methylgruppe aus M^{++} (m/z 221), $^*\text{OCH}_3$ -Verlust wird mit 15 % rel. Int. beobachtet; durch RDA-Zerfall entsteht

das Ion bei m/z 164 (44 % rel. Int.): im Folgenden werden diese Grundgerüst-typischen Fragmentierungen nicht mehr erwähnt. – **15** wird über das 8-Nitroderivat **16** (ms-Verlust von $\cdot\text{OH}$, gefolgt von NO-Abspaltung) und die 8-Aminoverbindung **17** nach Sandmeyer zum 8-Brom-tetrahydroisochinolin **18** umgesetzt, das wie **6** zu **19** formyliert wurde. Kondensation mit Aceton und Hydrierungen führten zu dem α,β -ungesättigten Keton **20**, dem Keton **21**, dem Allylalkohol **22** und dem Carbinol **23**. Auch die **11**-analoge 8-Hydroxymethyl-Verbindung **24** wurde synthetisiert.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: ¹⁾

1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (**3**)⁴⁾

Die Vorstufen von **3** sind bekannt⁴⁾; 2,3-Dimethoxybenzaldehyd läßt sich aus o-Vanillin durch Methylierung analog p-Vanillin herstellen¹⁴⁾; der Ringschluß von N-Formyl- β -(2,3-dimethoxyphenyl)-ethylamin zum entspr. 3,4-Dihydroisochinolin liefert bei Ansätzen < 4 g mit P_2O_5 in siedendem Toluol bessere Ausbeuten als mit POCl_3 ⁴⁾. – Im Folgenden werden spektrale Daten einiger Vorstufen von **3** aufgeführt.

β -(2,3-Dimethoxyphenyl)-ethylamin-Hydrochlorid²³⁾

Schmp. 106° (Aceton/Ether), $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$ (217.7) Ber. C 55.2 H 7.41 Cl 16.3; Gef. C 55.2 H 7.41 Cl 16.3. ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.16 (s; 2H, NH_2), 2.63–3.04 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.84, 3.88 (s; 6H, OCH_3), 6.60–7.20 (m; 3H, ArH).

3,4-Dihydro-5,6-dimethoxyisochinolin-Hydrochlorid⁴⁾

Schmp. 193° (Aceton/ Et_2O). $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NOCl}$ (227.69) Ber. C 58.0 H 6.20 Cl 15.6 N 6.2; Gef. C 57.8 H 5.98 Cl 15.6 N 6.6. IR (Film): 1620 cm^{-1} (C=N). MS (70eV): $m/z = 191$ (100 % M^+), 190 (14 %, *189.01), 176 (79 %, *162.18), 161 (8 %, *147.28), 149 (8 %), 146 (9 %), 133 (11 %). ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.60–3.00 (m; 2H, CH_2), 3.66–4.00 (m; 2H, CH_2), 3.84, 3.93 (s; 6H, OCH_3), 6.85, 7.07 (AB; J = 9 Hz, 2H, ArH), 8.30 (t; J = 2 Hz, 1H, CH=N).

1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (**3**)⁴⁾

Durch Kugelrohrdestillation gewonnen (Sdp._{0.1} 80°), Schmp. 36°. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (207.26) Ber. C 69.5 H 8.27 N 6.8; Gef. C 69.5 H 8.17 N 6.8. MS (70eV): $m/z = 207$ (68 % M^+), 206 (100 %, *205.00), 192 (6 %), 191 (9 %, *177.09), 190 (14 %), 176 (29 %, *149.64), 164 (39 %), 149 (38 %, *135.37). UV: λ max (log ϵ) 227 (3.35), 233 sh (3.28), 280 nm (3.10).

1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methyl-8-nitroisochinolin (**4**)

Abweichend von⁴⁾ wurde zu 4.1 g (0.02 mol) **3** in 50 ml Eisessig langsam die Mischung von 8 ml 65 proz. HNO_3 und 10 ml Eisessig getropft, anschließend wurde 4 h bei 15–20° gehalten. Der Ansatz wurde mit Eis gemischt, mit konz. NH_3 alkalisiert und mit Et_2O mehrmals extrahiert. Nach Waschen mit H_2O wurde über Na_2SO_4 getrocknet und Et_2O abdestilliert. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert. Zur Analyse wurde eine kleine Menge durch präp. DC gereinigt ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Et}_2\text{O}$). Gelbe Kristalle. – Da die Nitroverbindung lichtempfindlich ist – sie verfärbt sich am Tageslicht braun – wurde bei Herstellung, Aufarbeitung und Weiterverarbeitung Lichteinwirkung möglichst vermieden. Ausb.: 2.2 g (44 %), Schmp. 105° (MeOH), (Lit.⁴⁾ 104–105°. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (252.26) Ber. C 57.1

H 6.39 N 11.1; Gef. C 56.9 H 6.32 N 10.8 MS (12eV): $m/z = 252$ (6 %, M^+), 237 (3 %), 235 (100 %), 205 (5 %). MS (70eV): $m/z = 252$ (5 %, M^+), 251 (3 %), 235 (68 %, *219.15), 205 (100 %, *178.83), 190 (4 %, *176.10), 221 (3 %), 206 (15 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.51 (s; 3H, NCH_3), 2.63–3.06 (m; 4H, CH_2CH_2). UV: λ max (log ϵ) = 214 sh (4.24), 302 (3.88), 340 nm (3.90).

8-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (5)

2.5 g (0.01 mol) **4** wurden in 250 ml EtOH gelöst und an 500 mg Pd/C (10 %) bei Raumtemp. hydriert, dann wurde filtriert, i. Vak. eingengt und aus Et₂O kristallisiert. Zur Analyse wurde sc ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$) gereinigt. Gelbe Kristalle aus Et₂O. **5** ist wie **4** lichtempfindlich. Ausb.: 1.8 g (81 %), Schmp. 192° (Rohprod.). $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (222.28). IR (KBr): 3350, 3320 cm^{-1} (NH). MS (70eV): $m/z = 222$ (100 % M^+), 221 (89 %, *220.00), 207 (8 %, *193.01), 206 (16 %, *191.15), 205 (48 %, *189.30), 191 (61 %, *164.33), 179 (39 %, *144.33), 164 (92 %, *150.26), 136 (40 %, *112.78). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.64–2.94 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.87 (s; 2H, NH_2 , aust.). UV: λ max (log ϵ) = 207 (4.43), 235 (3.74), 290 nm (3.30).

8-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (6)

a) Zu 1.8 g (8 mmol) **5** in 12 ml HBr und 12 ml H₂O wurden unter Rühren und Kühlen bei < 5° etwa 3.2 ml 2.5 N-NaNO₂ getropft. Der Ansatz wurde unverzüglich unter Rühren bei 0° in eine Lösung von 0.01 mol CuBr in konz. HBr eingetragen. Anschließend wurde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, bis die N₂-Entwicklung beendet war (2 h), mit 10-proz. NaOH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde über K₂CO₃ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt unter Zusatz von etwas K₂CO₃ im Kugelrohr destilliert (Sdp._{0.1} 150°). Ausb.: 1.8 g (78 %), Schmp. 65°.

b) Zu 2 g (0.01 mol) **3** und einigen Körnchen Iod in 20 ml CCl₄ wurden bei Raumtemp. 0.51 ml (0.01 mol) Brom in 5 ml CCl₄ getropft. Es wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt, CCl₄ i. Vak. abgezogen, der Rückstand in H₂O suspendiert, mit verd. NH₃ alkalisiert und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde mit 10-proz. Na₂S₂O₃-Lösung und H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des CH₂Cl₂ wurde der gelbliche, ölige Rückstand durch präp. DC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Et}_2\text{O}$) getrennt.

Ausbeute an **6**: 0.15 g (5 %). **6-HCl**: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2\text{Cl}$ (322.63), Ber. C 44.7 H 5.31; Gef. C 44.4 H 4.74 Schmp. 235° (Aceton/Et₂O) (Zers.). MS (12eV) (^{79}Br): $m/z = 285$ (100 % M^+), 284 (34 %), 254 (29 %), 242 (6 %), 206 (6 %). MS (70eV) (^{79}Br): $m/z = 285$ (61 % M^+), 284 (100 %, *283.00), 270 (14 %, *255.79), 254 (32 %, *226.37), 242 (39 %), 227 (26 %, *212.93), 206 (19 %, *148.90). UV: λ max (log ϵ) = 275 (3.71), 310 nm (3.40).

7,8-Dibrom-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin

Zu 0.16 g (1 mmol) Brom in 20 ml CCl₄ und einigen Körnchen Iod wurden bei 50° 207 mg (1 mmol) **3** in 15 ml CCl₄ getropft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 10 ml H₂O versetzt, mit 10-proz. NH₃ alkalisiert und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über K₂CO₃ wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert (Sdp._{0.1} 150°). Ausb.: 120 mg (33 %), Öl. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_2$ (365.07) MS (70eV) (^{79}Br): $m/z = 363$ (82 % M^+), 362 (100 %, *361.00), 348 (35 %, *333.62), 332 (38 %, *303.65), 320 (36 %), 305 (37 %, *290.70), 284 (5 %), 277 (18 %, *251.57). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.50 (s; 3H, NCH_3), 2.60–3.00 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.53 (s; 2H, CH_2N), 3.90 (s; 6H, OCH_3). UV: λ max = 236, 276 nm (sh).

8-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (7)

a) Unter N₂ wurden 1.8 ml (2.9 mmol) einer 15-proz. Lösung von n-Butyllithium in Hexan mit 15 ml absol. Et₂O vorgelegt und bei -20° 715 mg (2.5 mmol) **6** in 5 ml absol. Et₂O zuge tropft. Es wurde 15 min gerührt, die Temp. stieg auf 5°. Bei -10° wurden 220 mg (3 mmol) absol. DMF zugegeben und bei 0° noch 15 min gerührt. Mit gesättigter NH₄Cl-Lösung wurde hydrolysiert, die H₂O-Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, der Rückstand mit K₂CO₃ im Kugelrohr destilliert (Sdp._{0.1} 120°). Zähes Öl, das aus Et₂O kristallisierte. Zur Analyse wurde durch präp. DC (Al₂O₃/CH₂Cl₂) gereinigt. Ausb.: 520 mg (88 %), Schmp. 85° (Et₂O). C₁₃H₁₇NO₃ (235.27) Ber. C 66.4 H 7.28 N 6.0; Gef. C 66.3 H 7.70 N 5.8. IR (Film): 1685 cm⁻¹ (CO). MS (70 eV): m/z = 235 (100 % M⁺), 234 (34 %, *233.00), 220 (62 %, *205.96), 206 (10 %), 204 (11 %, *177.09), 192 (13 %), 177 (6 %, *163.17). ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.58–3.10 (m; 4H, CH₂CH₂), 10.07 (s; 1H, CHO). UV: λ max (log ε) = 229 (4.15), 277 (3.79), 317 nm (3.55).

b) 0.95 g (4 mmol) **11** wurden in 50 ml absol. CH₂Cl₂ gelöst, unter Kühlen mit 2.3 g (6 mmol) Pyridiniumdichromat¹⁵) versetzt und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen, der braune Rückstand in EtOAc aufgenommen, filtriert, das Lösungsmittel wieder abgezogen und das Rohprodukt unter Zusatz von K₂CO₃ im Kugelrohr destilliert. Ausb.: 0.25 g (27 %). Wurde ein großer Überschub an n-Butyllithium (100 %) verwendet, so konnte durch präp. DC (Al₂O₃/CH₂Cl₂) neben **7** isoliert werden:

x-n-Butyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin

RF: 0.83. Zähflüssiges Öl. Destillation im Kugelrohr (Sdp._{0.1} 120°). C₁₆H₂₅NO₂ (263.37). MS (70 eV): m/z = 263 (80 % m⁺), 262 (100 %, *261.00), 248 (15 %, *233.85), 232 (45 %, *204.65), 220 (70 %), 207 (82 %, *162.92), 206 (42 %, *205.00), 191 (35 %, *177.09), 176 (25 %, *149.64), 164 (11 %), 149 (14 %). ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.37–1.77 (m; 9H, C₄H₉), 2.29 (s; 3H, NCH₃), 2.54–3.20 (m; 4H, CH₂CH₂N), 3.60 (z. T. verdeckt, 1H, CHN), 3.70, 3.72 (s; 6H, OCH₃), 6.59 (s; 2H, ArH). UV: λ max (log ε) = 220 sh (3.86), 280 nm (3.05).

8-(Buten(1)-on(3)yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (8)

Zu 1 g (4.2 mmol) **7** in 75 ml dest. MeOH und 7.4 ml (100 mmol) dest. Aceton wurden bei Raumtemp. 15 ml 2N-NaOH während 2 h getropft. Nach 5 h Rühren bei Raumtemp. wurde auf ca. 25 ml eingeeengt, mit 70 ml H₂O verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens abgezogen. Das Rohprodukt wurde sc (Al₂O₃/1. CH₂Cl₂, 2. EtOAc) gereinigt. Zur MS wurde durch präp. DC (Al₂O₃/CH₂Cl₂) weiter gereinigt und mit Et₂O aufgeschlämmt; Ausb.: 0.4 g (35 %), gelbliche Kristalle, Schmp. 110° (Rohprod.) C₁₆H₂₁NO₃ (275.34). IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (CO). MS (70 eV): m/z = 275 (47 % M⁺), 274 (59 %, *273.00), 260 (11 %), 244 (30 %), 232 (100 %, *195.72), 189 (21 %), 174 (25 %, *160.19). ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.38 (s; 3H, COCH₃), 2.52 (s; 3H, NCH₃), 2.60–3.10 (m; 4H, CH₂CH₂), 3.63 (s; 2H, ArCH₂N). 3.85, 3.90 (s; 6H, OCH₃), 6.57, 7.67 (AB; J = 16 Hz, CH=CH), 7.56 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ε) = 222 sh (4.08), 234 sh (4.02), 307 nm (4.06).

8-(3-Hydroxybuten(1)yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (9)

275 mg (1 mmol) **8** wurden in 20 ml dest. Methanol gelöst und unter Kühlung mit 100 mg (2.6 mmol) NaBH₄ in kleinen Anteilen versetzt. Es wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel i.Vak. bei Raumtemp. abgezogen, der weiße Rückstand in H₂O suspendiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, i.Vak. auf 3 ml eingeeengt und durch präp. DC (Al₂O₃/CH₂Cl₂) gereinigt. Die Substanz wurde in Et₂O aufgeschlämmt, die gelblichen Kristalle wurden abgesaugt. Ausb.: 180 mg (65 %), Schmp. 104° (Et₂O) (Rohprod.). C₁₆H₂₃NO₃ (277.35). IR

(KBr): 3180 cm^{-1} (OH, breit). MS (11eV): $m/z = 277$ (71 % M^{+}), 276 (14 %), 259 (13 %), 246 (24 %), 232 (100 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.26 (d; $J = 6$ Hz, 3H, CHOHCH_3), 2.47 (s; 3H, NCH_3), 2.57–3.13 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.47 (s; 2H, ArCH_2N), 3.81, 3.86 (s; 3H, OCH_3), 4.05 (s; 1H, OH, aust.), 4.12 (quin; $J = 6$ Hz, 1H, CH_2OH), 5.95, 6.32 (ABX; $J = 16/6$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.77 (s; 1H, ArH). UV: λ max ($\log \epsilon$) = 212 (4.37), 260 (3.99), 300 nm (3.38).

8-(3-Hydroxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (10)

80 mg (0.3 mmol) **9** wurden an 50 mg Pd/C (10 %) in 25 ml MeOH bei Raumtemp. hydriert. Es wurde filtriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Solvens i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde durch präp. DC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$) gereinigt und im Kugelrohr destilliert (Sdp.₁₀–5 150°). Farbloses Öl. Ausb.: 50 mg (62 %). $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (279.37). IR (Film): 3350 cm^{-1} (OH, breit). MS (10 eV): $m/z = 279$ (41 % M^{+}), 278 (4 %), 248 (11 %), 232 (10 %), 206 (100 %). MS (70 eV): $m/z = 279$ (28 % M^{+}), 278 (59 %), 264 (8 %), 262 (9 %), 248 (37 %), 236 (3 %), 234 (2 %), 221 (2 %), 220 (7 %), 206 (100 %, *152.10), 190 (11 %), 178 (17 %, *134.25). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.20 (d; $J = 7$ Hz, 3H, CHOHCH_3), 1.45–1.90 (m; 2H, CH_2CHOH), 2.16 (s, breit; 1H, OH, aust.), 2.50 (s; 3H, NCH_3), 2.54–3.15 (m; 6H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, ArCH_2), 3.48 (s; 2H, ArCH_2N), 3.60–4.00 (verdeckt; 1H, CHOH), 3.80, 3.84 (s; 6H, OCH_3), 6.60 (s; 1H, ArH). UV: λ max ($\log \epsilon$) = 226 sh (3.89), 282 nm (3.09).

8-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (11)

a) 0.3 g (1.3 mmol) **7** wurden in 25 ml absol. Et_2O gelöst und bei 0° zu 0.15 g (3.9 mmol) LiAlH_4 in 25 ml absol. Et_2O getropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt, mit H_2O hydrolysiert, vom Niederschlag abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und die org. Phase über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus EtOAc kristallisiert. Ausb.: 0.2 g (65 %), Schmp. 111°.

b) 0.54 g (6 mmol) Trioxan wurden in 30 ml Eisessig und 4 ml konz. HCl gelöst und mit 1.03 g (5 mmol) **3** versetzt. Die Lösung wurde 12 h bei 60° gehalten, nach Abkühlen mit 150 ml H_2O verdünnt, mit 40-proz. NaOH unter Kühlung alkalisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde über K_2CO_3 getrocknet, das Solvens abdestilliert und der Rückstand kristallisiert. Ausb.: 0.95 g (80 %). $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (237.29) Ber. C 65.8 H 8.07 N 5.9; Gef. C 65.4 H 8.05 N 5.9. IR (KBr): 3140 cm^{-1} (OH). MS (70eV): $m/z = 237$ (60 % M^{+}), 236 (100 %), *235.00), 219 (58 %, *202.37), 207 (13 %), 206 (82 %, *179.05), 204 (28 %, *190.03), 194 (27 %), 179 (19 %, *165.16). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.40 (s; 3H, NCH_3), 2.55–3.00 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.04 (s; 2H, CH_2N), 3.82, 3.87 (s; 6H, OCH_3), 4.17 (s; 2H, CH_2), 4.81 (s, breit; 1H, OH, aust.), 7.02 (s; 1H, ArH). UV: λ max ($\log \epsilon$) = 226 sh (3.83), 282 nm (3.04).

8-(Deutero-hydroxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (12)

0.3 g (1.3 mmol) **7** wurden in 25 ml absol. Et_2O gelöst und bei 0° zu der Suspension von 0.15 g (3.6 mmol) LiAlD_4 in 25 ml absol. Et_2O getropft. Es wurde 2 h gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Weiter wie bei **11**. Ausb.: 0.2 g (65 %). $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{DNO}_3$ (238.30) MS (12 eV): $m/z = 238$ (100 % M^{+}), 237 (33 %), 220 (69 %), 207 (50 %), 206 (5 %), 195 (7 %). MS (70 eV): $m/z = 238$ (54 % M^{+}), 237 (100 %), 223 (7 %, *208.94), 222 (13 %), 221 (24 %, *205.21), 220 (58 %, *203.36), 207 (59 %), 206 (22 %), 205 (25 %), 195 (24 %), 180 (16 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.40 (s; 3H, NCH_3), 2.52–2.97 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.04 (s; 2H, CH_2N), 3.81, 3.86 (s; 6H, OCH_3), 4.15 (s; 1H, CHDOH), 4.73 (s, breit; 1H, OH), 7.02 (s; 1H, ArH).

8-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (13)

700 mg **3** wurden mit der aus 4 ml Ac_2O und 0.8 ml konz. H_2SO_4 bereiteten Sulfoessigsäure¹¹⁾ wie bei Verbindung **3** der 1. Mitt.¹⁾ beschrieben umgesetzt. Umkristallisation aus Petrolether 50–70°: Weiße

Kristalle. Ausb.: 200 mg (24 %). Schmp. 60°. $C_{14}H_{19}NO_3$ (249.30). IR (KBr): 1655 cm^{-1} (CO). MS (70eV): $m/z = 249$ (100 % M^+), 248 (65 %, *247.00), 234 (41 %, *219.90), 218 (20 %, *190.86), 206 (16 %, *170.43), 191 (24 %, *155.90), 176 (9 %, *162.18). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.47 (s; 3H, COCH_3), 2.57 (s; 3H, NCH_3), 2.60–3.00 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.78 (s; 2H, ArCH_2N), 3.92 (s; 6H, OCH_3), 7.25 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ϵ) = 225.5 (4.30), 268 (3.91), 306 nm (3.56).

8-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2-methylisochinolin (14)

50 mg (0.2 mmol) **13** wurden mit 50 mg (1 mmol) 85-proz. Hydrazinhydratlösung, 40 mg (1 mmol) feingepulvertem NaOH und 5 ml Triglykol 2 h erhitzt. Der Rückflußkühler wurde durch eine Destillationsbrücke ersetzt und die Ölbadtemp. 4 h bei ca. 200° gehalten. Der Rückstand wurde mit 10 ml H_2O verdünnt und ausgeethert. Die org. Phase wurde über K_2CO_3 getrocknet, Et_2O abgezogen und die zähflüssige Substanz im Kugelrohr unter Zusatz von K_2CO_3 destilliert (Sdp._{0.1} 170°). Ausb.: 35 mg (74 %). **14-HCl**: $C_{14}H_{22}NO_2Cl$ (271.79) Ber. C 61.9 H 8.16; Gef. C 61.7 H 8.01 (Aceton/ Et_2O). MS (12 eV): $m/z = 235$ (100 %), 234 (30 %), 206 (7 %), 205 (15 %), 204 (97 %), 192 (6 %). MS (70eV): $m/z = 235$ (60 % M^+), 234 (100 %, *233.00), 220 (7 %, *205.96), 219 (11 %, *204.96), 206 (19 %, *180.58), 204 (75 %, *177.09), 192 (25 %), 190 (14 %), 177 (27 %, *163.17). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.20 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.46 (s; 3H, NCH_3), 2.30–3.10 (m; 6H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH_2CH_3), 3.50 (s; 2H, ArCH_2N), 3.82, 3.87 (s; 6H, OCH_3), 6.66 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ϵ) = 226 sh (3.60), 280 nm (3.37).

3,4-Dihydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolinium-Iodid

11.2 g 3,4-Dihydro-5,6-dimethoxy-3-methylisochinolin¹³, 40 ml dest. MeOH und 15.6 g CH_3I wurden 2 h gekocht, danach wurde auf ca. 10 ml eingeeengt, mit Et_2O bis zur Kristallisation versetzt und das gelbe Kristallisat mit Et_2O gewaschen. Ausb.: 18 g (95 %), Schmp. 116° (Zers.). $C_{13}H_{18}NO_2I$ (347.20) Ber. C 45.0 H 5.23 N 4.0; Gef. C 45.0 H 5.22 N 4.1. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.27 (d; J = 7 Hz, 3H, CCH_3), 3.10–3.53 (m; 3H, ArCH_2CH), 3.81 (s; 6H, OCH_3 , NCH_3), 4.02 (s; 3H, OCH_3), 7.32, 7.76 (AB; J = 9 Hz, 2H, ArH), 9.23 (s; 1H, $\text{ArCH}=\text{N}$). UV: λ max (log ϵ) = 217 (4.70), 330 nm (4.51).

1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (15)

13.9 g des vorstehenden N-Methyliodids wurden in 150 ml MeOH gelöst und unter Eiskühlung mit 1.5 g NaBH_4 portionsweise versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wurde auf 20 ml eingeeengt, mit 50 ml Wasser versetzt, die Base mit Et_2O extrahiert, die org. Phase über K_2CO_3 getrocknet, eingeeengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert (Sdp._{0.1} 100°). Ausb.: 6.9 g (80 %). $C_{13}H_{18}NO_2$ (221.30) Ber. C 70.5 H 8.65 N 6.3; Gef. C 70.5 H 8.55 N 6.4. MS (70 eV): $m/z = 221$ (34 % M^+), 220 (23 %), 206 (100 %, *192.02), 190 (15 %), 175 (7 %, *148.67), 164 (44 %), 149 (43 %, *135.37). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.20 (d; J = 5 Hz, 3H, CHCH_3), 2.41 (s; 3H, NCH_3), 2.46–3.04 (m; 3H, CH_2CHN), 3.50, 3.73 (AB; J = 16 Hz, 2H, ArCH_2N), 3.81, 3.84 (s; 6H, OCH_3), 6.74 (s; 2H, ArH). UV: λ max (log ϵ) = 222 sh (3.92), 277.5 nm (3.12).

1,2,3,4-Tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethyl-8-nitroisochinolin (16)

4.4 g **15** wurden (analog **3** zu **4**) nitriert. Zur Analyse wurde sc ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$), anschließend durch präp. DC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$) gereinigt und aus wenig Et_2O umkristallisiert. Zur präp. Weiterverarbeitung wurde aus MeOH umkristallisiert: gelbe, lichtempfindliche Kristalle. Ausb.: 2.1 g (39 %), Schmp. 94° (Et_2O). $C_{13}H_{18}N_2O_4$ (266.29) Ber. C 58.6 H 6.81 N 10.5; Gef. C 59.1 H 6.64 N 10.6. MS (9 eV): $m/z = 266$ (14 % M^+), 249 (100 %), 219 (6 %), 206 (6 %). MS (70 eV): $m/z = 266$ (8 % M^+), 265 (3 %), 251 (9 %), 249 (91 %, *233.09), 221 (10 %), 220 (20 %), 219 (100 %, *192.61), 206 (24 %).

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.20 (d; J = 6 Hz, 3H, CHCH_3), 2.44 (s; 3H, NCH_3), 2.48–3.00 (m; 3H, CH_2CH), 3.71, 4.09 (AB; J = 17 Hz, 2H, ArCH_2N), 3.93 (s; 6H, OCH_3), 7.58 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ϵ) = 212 sh (4.44), 238 sh (4.04), 300 (3.71), 340 nm (3.71).

8-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (17)

2.6 g **16** in 250 ml MeOH wurden (wie **4** zu **5**) hydriert; zur Analyse wurde durch präp. DC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$) gereinigt. 1.9 g (80 %) gelbliche, lichtempfindliche Kristalle, Schmp. 40° (Rohprodukt). $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (236.31) IR (Film): 3400 cm^{-1} (NH, breit). MS (70 eV): m/z = 236 (67 % $\text{M}^{+\bullet}$), 235 (36 %), 221 (35 %), 219 (15 %), 205 (42 %), 179 (88 %), 164 (100 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.21 (d; J = 7 Hz, 3H, CHCH_3), 1.24 (s; 2H, NH_2 , aust.), 2.47 (s; 3H, NCH_3), 2.56–3.00 (m; 3H, CH_2CH), 3.25, 3.62 (AB; J = 16 Hz, 2H, ArCH_2), 3.74, 3.81 (s; 6H, OCH_3), 6.18, (s; 1H, ArH). UV: λ max = 208, 237, 291 nm.

8-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (18)

1,9 g **17** wurden wie bei der Herstellung von **6** unter a) angegeben umgesetzt. Das Produkt wurde im Kugelrohr mit K_2CO_3 destilliert (Sdp._{0.1} 150°); zur Analyse wurde sc gereinigt ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOAc}$). Ausb.: 0.8 g (33 %), Schmp. 65°. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ (300.20) Ber. C 52.0 H 6.04 Br 26.6 N 4.7; Gef. C 52.1 H 6.01 Br 26.0 N 4.6. MS (12 eV) (^{79}Br): m/z = 299 (52 % $\text{M}^{+\bullet}$), 284 (100 %), 268 (3 %), 242 (9 %). MS (70 eV) (^{79}Br): m/z = 299 (25 % $\text{M}^{+\bullet}$), 298 (15 %), 284 (100 %, *269.75), 268 (15 %), 242 (24 %), 227 (21 %), 220 (6 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.18 (d; J = 5 Hz, 3H, CHCH_3), 2.46 (s; 3H, NCH_3), 2.51–2.96 (m; 3H, ArCH_2CH), 3.37, 3.82 (AB; J = 16 Hz, 2H, ArCH_2N), 3.81, 3.86 (s; 6H, OCH_3), 7.01 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ϵ) = 223 sh (4.05), 285 nm (3.31).

8-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (19)

0.75 g **18** wurden (wie **6** zu **7**) metalliert und mit absol. DMF umgesetzt. – Kugelrohrdestillation (Sdp._{0.1} 170°), Ausb.: 0.55 g (88 %), Schmp. 40° (Et_2O). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249.30) Ber. C 67.4 H 7.68 N 5.6; Gef. C 67.3 H 7.59 N 5.5. IR (KBr): 1675 cm^{-1} (CO). MS (12 eV): m/z = 249 (100 % $\text{M}^{+\bullet}$), 234 (24 %). MS (70 eV): m/z = 249 (85 % $\text{M}^{+\bullet}$), 248 (19 %), 234 (100 %, *219.90), 218 (15 %), 205 (10 %), 192 (4 %), 177 (10 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.17 (d; J = 5 Hz, 3H, CHCH_3), 2.47 (s; 3H, NCH_3), 2.55–3.00 (m; 3H, CH_2CH), 3.72, 4.38 (AB; J = 16 Hz, ArCH_2N), 3.93 (s; 6H, OCH_3), 7.28 (s; 1H, ArH), 10.08 (s; 1H, CHO). UV: λ max (log ϵ) = 229 (4.27), 276 (3.98), 313 nm (3.69).

8-(Buten(1)on(3)yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (20)

1.0 g **19** wurde wie **7** mit Aceton kondensiert, Ausb. 0.7 g (60 %), Schmp. 139° aus Et_2O (Rohprod.). $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (289.36). IR (KBr): 1660 cm^{-1} (CO). MS (12 eV): m/z = 289 (100 % $\text{M}^{+\bullet}$), 274 (15 %), 258 (5 %), 246 (14 %). MS (70 eV): m/z = 289 (38 % $\text{M}^{+\bullet}$), 288 (25 %), 274 (100 %, *259.78), 258 (17 %), 246 (54 %, *209.40), 232 (18 %), 189 (39 %, *153.97), 174 (40 %, *160.19). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.18 (d; J = 5 Hz, 3H, CHCH_3), 2.38 (s; 3H, COCH_3), 2.49 (s; 3H, NCH_3), 2.54–2.96 (m; 3H, CH_2CH), 3.51, 3.93 (AB; J = 16 Hz, 2H, ArCH_2N), 3.83, 3.87 (s; 6H, OCH_3), 6.49, 7.68 (AB; J = 15 Hz, 2H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 6.98 (s; 1H, ArH) UV: λ max (log ϵ) = 221 sh (4.19), 250 (3.95), 303 nm (3.99).

8-(3-Hydroxybuten(1)yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (22)

230 mg **20** wurden (wie **8** zu **9**) reduziert: 130 mg (56 %) gelbliche Kristalle, Schmp. 119° (Et_2O) (Rohprod.). $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (291.38). IR (KBr) 3140 cm^{-1} (OH, breit). MS (12 eV): m/z = 291 (100 % $\text{M}^{+\bullet}$), 290 (15 %), 276 (59 %), 260 (19 %), 246 (96 %), 234 (7 %). MS (70 eV): m/z = 291 (64 % $\text{M}^{+\bullet}$), 290 (41 %), 276 (88 %), 260 (26 %), 246 (100 %, *207.96), 234 (10 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.28 (d, breit; J = 6 Hz, 6H, CHCH_3 , CHOHCH_3), 2.42 (s; 3H, NCH_3), 2.50–3.00 (m; 3H,

ArCH₂CH), 3.10 (s, breit; 1H, OH, aust.), 3.40–4.05 (m; 2H, ArCH₂N), 3.82, 3.86 (s; 6H, OCH₃), 4.19 (quin; J = 6 Hz, 1H, CHOH), 5.98, 6.32 (ABX; J = 16/6 Hz, 2H, CH=CH), 6.80 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ε) = 212 (4.28), 259 (3.92), 300 nm (3.35).

8-(Butanon(3)yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (21)

430 mg **20** wurden in 50 ml dest. MeOH an 70 mg Pd/BaSO₄ (10 %) bei Raumtemp. hydriert; danach wurde filtriert, bei Raumtemp. i. Vak. eingengt und sc (Al₂O₃/EtOAc) vorgereinigt. Zur Analyse wurde durch präp. DC (Al₂O₃/EtOAc) von Nebenprodukten getrennt und anschließend im Kugelrohr destilliert (Sdp.₁₀-5 170°): farbloses Öl, Ausb.: 350 mg (81 %). **21**-HCl: C₁₇H₂₆NO₃Cl (327.85) Ber. C 62.3 H 7.99; Gef. C 61.9 H 8.11. Schmp. 176° (Aceton/Et₂O). IR (Film): 1705 cm⁻¹ (CO). MS (12 eV): m/z = 291 (12 % M⁺), 290 (3 %), 276 (7 %), 233 (100 %), 218 (42 %). MS (70 eV): m/z = 291 (10 % M⁺), 290 (16 %), 276 (39 %), 260 (9 %), 233 (100 %), 220 (30 %, *166.32), 218 (34 %, *203.97). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.17 (d; J = 5 Hz, 3H, CHCH₃), 2.16 (s; 3H, COCH₃), 2.44 (s; 3H, NCH₃), 2.73 (s; 4H, CH₂CH₂), 2.53–3.12 (m; 3H, CH₂CH), 3.34, 3.76 (AB; J = 15 Hz, 2H, ArCH₂N), 3.78, 3.83 (s; 6H, OCH₃), 6.58 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ε) = 222 sh (3.94), 282 nm (3.29).

8-(3-Hydroxybutyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (23)

290 mg **21** wurden mit NaBH₄ (wie **8** zu **9**) reduziert. Nach präp. DC (Al₂O₃/EtOAc) Kugelrohrdest. (Sdp.₁₀-5 150°): 50 mg (18 %) farbloses Öl. C₁₇H₂₇NO₃ (293.39). IR (Film): 3380 cm⁻¹ (OH, breit). MS (9eV): m/z = 293 (82 % M⁺), 278 (28 %), 262 (9 %), 220 (100 %). MS (12 eV): m/z = 293 (46 % M⁺), 292 (10 %), 278 (47 %), 262 (16 %), 236 (11 %), 220 (100 %). MS (15eV): m/z = 293 (55 % M⁺), 292 (13 %), 278 (65 %), 262 (20 %), 247 (7 %), 236 (14 %), 220 (100 %), 178 (9 %). MS (70 eV): m/z = 293 (27 % M⁺), 292 (35 %, *291.00), 278 (100 %, *263.77), 276 (18 %), 262 (29 %, *234.28), 246 (8 %), 236 (14 %, *190.09), 220 (79 %, *165.19), 178 (41 %, *134.25), 163 (30 %). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.18 (d; J = 4 Hz, 3H, CHCH₃), 1.20 (d; J = 6 Hz, 3H, CHCH₃), 1.41–1.90 (m; 2H, CH₂CHOH), 2.12 (s; 1H, OH), 2.44 (s; 3H, NCH₃), 2.48–3.14 (m; 5H, ArCH₂CH, ArCH₂CH₂), 3.35, 3.79 (AB; J = 16 Hz, 2H, ArCH₂N), 3.80, 3.84 (s; 6H, OCH₃), 3.40–4.00 (verdeckt; 1H, CHOH), 6.58 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ε) = 221 sh (4.01), 275 nm (3.44).

8-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-dimethoxy-2,3-dimethylisochinolin (24)

100 mg **19** wurden mit 100 mg LiAlH₄ wie bei **7** unter a) angegeben umgesetzt; Reinigung durch präp. DC (Al₂O₃/EtOAc) und Kristallisation aus EtOAc. Ausb.: 60 mg (60 %), Schmp. 105°. C₁₄H₂₁NO₃ (251.32) Ber. C 66.9 H 8.42; Gef. C 66.4 H 7.83. Ir (KBr): 3150 cm⁻¹ (OH). Ms (12 eV): m/z = 251 (43 % M⁺), 250 (13 %), 236 (100 %), 233 (32 %), 220 (18 %), 194 (17 %). MS (70 eV): m/z = 251 (27 % M⁺), 250 (25 %, *249.00), 236 (100 %, *221.90), 234 (12 %), 233 (13 %, *216.29), 220 (25 %), 205 (5 %), 194 (34 %), 179 (14 %, *165.16). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.15 (d; J = 5 Hz, 3H, CHCH₃), 2.37 (s; 3H, NCH₃), 2.40–2.95 (m; 3H, CH₂CH), 2.97, 3.25 (AB; J = 16 Hz, 2H, ArCH₂N), 3.83, 3.88 (s; 6H, OCH₃), 4.15 (s; 2H, CH₂OH), 4.85 (s, breit; 1H, OH, aust.), 7.05 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ε) = 222 sh (3.97), 278 nm (3.67).

Literatur

1. Mitt.: Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 773 (1983).
2. M. Tomita und H. Watanabe, J. Pharm. Soc. Jpn. 58, 223 (1938); C.A. 33, 2525⁴ (1939).
3. J.W. Mathison, W.E. Solomons und R.H. Jones, Dtsch. Offen. 2.510.399; C.A. 84 17168t (1976) und Dtsch. Offen. 2.512.389; C.A. 84, 150517x (1976).
4. R.D. Haworth, J. Chem. Soc. 1927, 2281.

- 5 D.M. Brown und G.A.R. Kon, *J. Chem. Soc.* 1948, 2147.
- 6 H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D.H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, S. 516ff, Holden-Day Inc., San Francisco 1967.
- 7 E.A. Evans, *Chem. Ind. (London)* 1957, 1596.
- 8 K.K. Mayer, Th. Poettinger und W. Wiegrebe, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 712 (1981).
- 9 H. Budzikiewicz, L. Faber, E.-G. Herrmann, F.F. Perrollaz, U.P. Schlunegger und W. Wiegrebe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1212.
- 10 S. Prior, W. Wiegrebe und G. Sariyar, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 315, 280 (1982).
- 11 W. Wiegrebe, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 106, 1546 (1966) und dort. zit. Lit.
- 12 Vgl. *Organikum*, 12. Aufl., S. 489, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1973.
- 13 T. R. Govindachari und M. V. Lakshmikantham, *Proc. Indian. Acad. Sci* 46, Sect. A, 406 (1957); *C.A.* 52, 11063 b (1958).
- 14 Vgl. K.W. Rosenmund, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 43, 3415 (1910).
- 15 E.J. Corey und G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 399.

[Ph 656]