Arch. Pharm. (Weinheim) *318*, 559–566 (1985)

Selektive katalytische Hydrierungen und Hydrogenolysen, 5. Mitt.[1]

Ein einfacher Zugang zu 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinen

Eberhard Reimann* und Angelika Höglmüller[2]

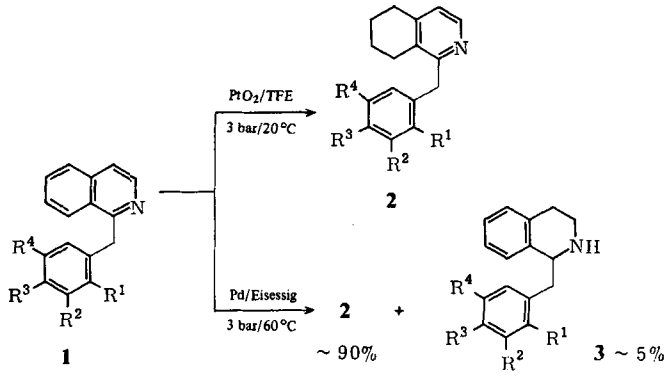
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, 8000 München 2

Eingegangen am 15. März 1984

Die 1-Benzylisochinoline **1** lassen sich mit Pt- und Ru-Katalysatoren selektiv zu den Titelverbindungen **2** hydrieren; mit Pd-Kohle entstehen außerdem ca. 5% der Isomere **3**, die über die N-Acetylderivate, beispielsweise **7d**, abgetrennt werden können. – Bei langen Hydrierzeiten wird mit Platin nur der unsubstituierte –, bei höheren Temperaturen auch der substituierte Benzylrest unter gleichzeitiger C,O-Hydrogenolyse mithydriert (s. **1a**→**4** bzw. **1d**→**4**). – Die Struktur der Verbindungen **2** wird u. a. durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie, die von **2a** zusätzlich durch Synthese aus **2c** über **5**→**6** bewiesen.

Selective Catalytic Hydrogenations and Hydrogenolyses, V[1]: Convenient Preparation of 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines

1-Benzylisoquinolines **1** can be hydrogenated selectively with Pt and Ru catalysts to yield the title compounds **2**. Using Pd/charcoal, the products **2** contain ca. 5% of the isomers **3**, which can be separated *via* the *N*-acetyl derivatives, e. g. **7d**. Extended reaction times in the presence of platinum cause simultaneous hydrogenation of the unsubstituted aromatic nucleus of the benzyl group. At higher temperatures, the substituted benzyl nucleus is hydrogenated, too, involving C,O-hydrogenolysis, e. g. **1a**→**4** or **1d**→**4**. The structures of **2** were proved by ^{1}H-NMR spectroscopy. Compound **2a** was prepared independently from **2c** *via* **5**→**6**.



0365–6233/85/0606–0559 $ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985

Verbdg. 1, 2, 3	R^1	R^2	R^3	R^4	Verbdg. 1, 2, 3	R^1	R^2	R^3	R^4
a	H	H	H	H	h	H	$O-CH_2-O$		H
b	OCH_3	H	H	H	i	CH_3	H	H	H
c	H	OCH_3	H	H	k	H	CH_3	H	H
d	H	H	OCH_3	H	l	H	H	CH_3	H
e	H	OCH_3	OCH_3	H	m	CH_3	H	H	CH_3
f	H	OCH_3	H	OCH_3	n	H	H	CO_2CH_3	H
g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3					

Vor einiger Zeit hatten wir festgestellt, daß 1-Benzylisochinoline zu den entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroderivaten hydriert werden können. Speziell mit Platin in Trifluoressigsäure verliefen die Hydrierungen von **1c, d, n** selektiv zu **2c, d, n**, allerdings waren die dazu benötigten Hydrierzeiten verhältnismäßig lang (20–130 Std.)[3].

Mit dem Ziel, verbesserte Bedingungen zu finden, haben wir inzwischen die Hydrierungen auf eine Reihe weiterer Benzylisochinoline **1** ausgedehnt und darüberhinaus geprüft, ob das System Platin/Trifluoressigsäure auch durch andere Katalysatoren und Lösungsmittel ersetzbar ist. Die vorliegende Arbeit enthält das Ergebnis dieser Untersuchungen.

Hydrierungen

a) Mit Platin/Trifluoressigsäure: Um gegenüber Lit.[3] größere Hydriergeschwindigkeiten zu erzielen, lag es nahe, Rührintensität und Wasserstoffdruck, nötigenfalls auch die Temperatur zu steigern, ohne dabei die Selektivität der Reaktion zu verringern. Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigt Tab. 1: Demnach ist die Durchmischung in der anfangs benutzten *Grewe*-Apparatur unzureichend (Methode A, **2c, d, n**); als wesentlich wirksamer dafür erwies sich ein flaschenförmiges Reaktionsgefäß mit Magnetrührer unter sonst gleichen Bedingungen, wobei sich die Hydrierzeiten z. T. erheblich verkürzten (3–14 Std., Methode B). Die Hydriergeschwindigkeit ließ sich durch Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 3 bar noch weiter steigern, so daß schließlich annehmbare zwischen 1,5 und 5 Std. liegende Hydrierzeiten resultierten (Methode C).

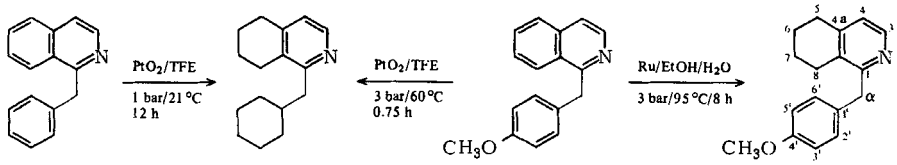
Bei zusätzlicher Temperaturerhöhung stieg zwar die Reaktionsgeschwindigkeit weiter an, jedoch ging dabei die Selektivität der Hydrierung verloren. So wird beispielsweise in **1d** innerhalb von nur 45 Minuten bei 60°/3 bar unter Hydrogenolyse der Sauerstoff-Funktion auch der Benzylaromat zu 1-(Hexylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(4)** mithydriert. **4** entsteht auch bei Normaldruck, Raumtemperatur und *langen* Hydrierzeiten aus der Stammsubstanz **1a**, die jedoch bei 3 bar nach Methode C in nur 2 Std. zu **2a** hydriert wird (s. Tab. 1).

Tab. 1: *1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinoline* **2** *durch Hydrierung von* **1** *mit* PtO_2 *bzw. Pd* (5 mmol-Ansätze)

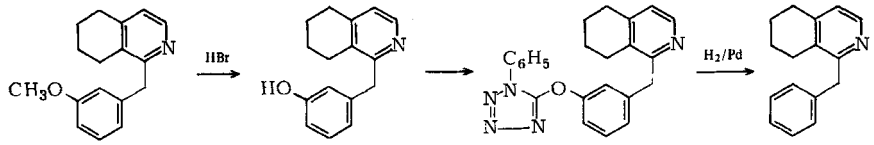
2	PtO_2/F_3CCO_2H			Pd/AcOH/60°/3bar		Schmp.°		Summenformel[1]	Ber. Gef.	Analyse[1]	
	Meth.	Dauer h	Ausb.%	Dauer h	Ausb.%	Base	Methoiodid	(Mol.-Masse)	C	H	N
a	C	2.0	91	2.5	91	–	122–124[2]	$C_{17}H_{20}IN$	55.9	5.52	3.8
								(365.3)	55.8	5.77	3.7
b	B	3.0	95	2.5	87	87[3]	–	$C_{17}H_{19}NO$[4]	[4]80.6	7.56	5.5
	C	1.75	87					(253.3)	80.5	7.51	5.4
c	A	26.0	98					$C_{18}H_{22}INO$	54.7	5.61	3.5
	B	4.0	95	3.0	87	–	175[5]	(395.3)	54.5	5.83	3.5
	C	2.5	95								
d	A	20.0	98	1.75	95			$C_{18}H_{22}INO$	54.7	5.61	3.5
	B	2.75	87	2.0[6]	98(88)[7]	38–39[5,8]	163[3,9]	(395.3)	54.5	5.78	3.6
	C	1.50	87	3.5[10]	97						
e	B	6.25	92	5.0	92	64–67[5,11]	87[3]	$C_{19}H_{24}INO_2$	53.7	5.68	3.3
	C	4.0	92					(425.3)	53.4	5.56	3.1
f	B	3.75	96	3.0	85	46[5]	–	$C_{18}H_{21}NO_2$[4]	[4]76.3	7.47	4.9
	C	2.5	99					(283.4)	76.1	7.41	5.1
g	B	3.5	83	2.5	96	153[3]	–	$C_{19}H_{23}NO_3$[4]	[4]72.8	7.40	4.5
	C	2.0	90					(313.4)	72.9	7.06	4.2
h	B	9.75	75	4.0	98	75	172[2]	$C_{18}H_{20}INO_2$	52.8	4.93	3.4
	C	3.25	90					(409.3)	52.8	4.99	3.5
i	B	3.25	85	3.75	100	57[5]	–	$C_{17}H_{19}N$[4]	[4]86.0	8.07	5.9
	C	1.75	93	3.75[12]	100			(237.3)	86.2	8.06	5.8
k	B	14.5	85	3.0	93	–	98[5]	$C_{18}H_{22}IN$	57.0	5.85	3.7
	C	4.0	85					(379.3)	57.0	5.86	3.9
l	B	4.0	93	6.0	85	–	130[5]	$C_{18}H_{22}IN$	57.0	5.85	3.7
	C	2.5	93					(379.3)	57.1	5.84	3.8
m	B	8.75	96	6.0	96	–	191[3]	$C_{19}H_{24}IN$	58.0	6.15	3.6
	C	5.0	80					(393.3)	57.8	6.30	3.7
n	A	131.5	71	3.5	96	57–59[5]	170[3,13]	$C_{24}H_{22}N_4O_9$	[13]56.5	4.34	11.0
	B	5.0	100					(510.5)	56.7	4.36	11.2
	C	2.75	93								

[1] Methoiodid; [2] aus Ethanol/Petrolether; [3] aus Ethanol/Ether; [4] Base; [5] nach Kristallisation bzw. Behandlg. mit Petrolether; [6] 15 mmol-Ansatz; [7] Ausb. nach Abtrennung von **3d** als **7d**; [8] Lit.[5]:Schmp. 39°; [9] Lit.[5]: Schmp. 167.5°; [10] 50 mmol-Ansatz; [11] Lit.[5]: Schmp. 66°; [12] 46 mmol-Ansatz; [13] Pikrat

Die Struktur für **2a** kann unabhängig über die in Formelbild 3 wiedergegebene Reaktionsfolge gesichert werden, wonach die Hydrogenolyse des Tetrazolylethers **6** ebenfalls zu **2a** führt.

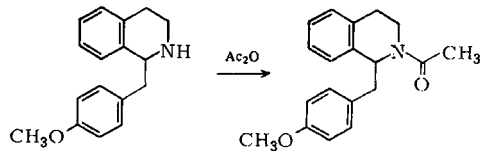


1a **4** **1d** **2d**



2c **5** **6** **2a**

b) Mit Palladium/Eisessig: Mit der beschriebenen Methode C war zwar die selektive Hydrierung von **1** zu **2** durchführbar, dennoch ließ das Verfahren wegen des äußerst aggressiven Lösungsmittels zu wünschen übrig. Als Alternative bot sich Eisessig und als Katalysator Pd an, womit wir vor kurzem aus 2-Chlorlepidin selektiv 5,6,7,8-Tetrahydrolepidin herstellen konnten[4]. Tatsächlich ließen sich auch die Verbindungen **1** bei denselben Bedingungen (60°/3 bar) mit hoher Selektivität zu den 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolinen **2** hydrieren. Als Nebenprodukte entstehen in geringen Mengen die isomeren 1,2,3,4-Tetrahydroderivate **3**, die dc oder ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachweisbar und aus größeren Ansätzen als N-Acetylderivate abtrennbar sind (s. z. B. **3d**→**7d** Formelbild 4, Tab. 1 und Exp. Teil). Hydrierdauer und Rohausbeuten der nach diesem Verfahren erhältlichen Verbindungen **2** sind in Tab. 1 zusammengefaßt.



3d **7d**

c) Mit Ruthenium/verd. Ethanol: Die am Pt-Kontakt eingetretene Hydrogenolyse **1d**→**4** (s. unter a) veranlaßte uns, anstelle von Platin Ruthenium als Katalysator einzusetzen; es hat bekanntermaßen den Vorteil geringerer Hydrogenolysetendenz gegenüber OH- (und NH-)Gruppen, obwohl es forciertere Bedingungen erfordert. Fraglich war allerdings, ob das für Ruthenium-Hydrierungen übliche wäßrig *neutrale* Milieu im vorliegenden Fall überhaupt geeignet war; denn bekanntlich galt bisher die

Verwendung starker Säuren als wichtigste Voraussetzung für partielle Hydrierungen von Chinolin und Isochinolin zu den entsprechenden Bz-Tetrahydroderivaten.

Umso mehr überraschte deshalb, daß **1a, d** bei 95°/3 bar auffallend glatt zu **2a, d** hydriert und darüberhinaus bemerkenswert reine Produkte erhalten wurden. Im Gegensatz zu den unter a) und b) beschriebenen Hydrierungen verlängern sich jedoch die Hydrierzeiten nicht unerheblich: Für **2a** auf 16-, für **2d** auf 8 Std., trotzdem wird aber der Benzylrest einschließlich der Sauerstoff-Funktion nicht angegriffen (s. Formelbild 2).

Der Austausch des Lösungsmittels gegen 80proz. Essigsäure führte unter sonst gleichen Bedingungen zu demselben Ergebnis. Temperatursenkung auf 60° hatte jedoch eine sechsmal längere Hydrierzeit zur Folge, während bei Raumtemperatur weder in verd. Essigsäure noch in Ethanol Hydrierung erfolgte (s. Exp. Teil).

Hydriergeschwindigkeiten

Die Hydrierzeiten der Pt- und Pd-katalysierten Hydrierungen zeigen eine auffällige Parallelität, wobei mit Pd durchschnittlich etwas länger als mit Pt hydriert werden muß. Ausgenommen hiervon sind die m- und p-Methylverbindungen **1k, l**, die mit Pd kürzere bzw. überproportional längere Hydrierzeiten erfordern (s. Tab. 1). Art und Anzahl der Substituenten im Benzylrest scheinen keinen signifikanten Einfluß auf die Hydrierdauer zu haben. Innerhalb 1,5–4 Std. sind die meisten der hier untersuchten Verbindungen hydriert, gleichgültig ob Substituenten 1. oder 2. Ordnung, Mono- bzw. Mehrfachsubstitution vorliegen.

Struktur der Hydrierungsprodukte 2

Der Strukturbeweis für die Produkte **2** ist ^{1}H-NMR-spektroskopisch besonders leicht zu führen. Jeweils zwei sehr lagekonstante Dubletts im aromatischen und zwei Multipletts im aliphatischen Teil bestätigen das 1-substituierte Bz-Tetrahydroisochinolin-Gerüst. So erscheinen die beiden heteroaromatischen Protonen an C-3 und C-4 bei $\delta = 8.2$–8.4 bzw. 6.9–7.0 ppm, die aliphatischen Protonen an C-5 und C-8 zusammen bei $\delta = 1.6$ und die an C-6 und C-7 bei 2.7 ppm im zutreffenden Verhältnis 1:1:4:4 (s. auch Exp. Teil).

Ebenso zeigen die Massenspektren gemeinsame Merkmale. Wie die Vorstufen **1** spalten auch die 5,6,7,8-Tetrahydro-Verbindungen **2** den Benzylrest ab, wonach das Tetrahydroisochinolinium-Kation mit der charakteristischen Massenzahl m/e = 132 entsteht; bei **1** ist dagegen das um 4 Masseneinheiten kleinere Fragmention m/e = 128 typisch.

Die hier beschriebenen Hydrierungen eröffnen einen verkürzten Weg zu Morphinan-Vorstufen, über deren Synthese wir in einer späteren Publikation berichten werden.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben s. Lit.[1]. – *Hydrierapparaturen für Normaldruck:* 1) *Grewe*-Halbmikroapparatur, Vol. des Reaktionsgefäßes 100 ml (Methode A); 2) Doppelwandiger, thermostatisierbarer Glaskolben mit Magnetrührer, Vol. 30 ml (Methode B); für erhöhte Drucke und Temp.: Dickwandige Glasdruckflasche mit Magnetrührer, Vol. 60 ml (Methode C).

1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinoline **2** *durch Hydrierung von* **1**

1) Mit PtO_2 in Trifluoressigsäure (TFE) bei Raumtemp.: Nach Methode A: Darstellung von **2c, d** und **n** s. Lit.[3]. Nach Methode B und C, Allg. Vorschrift: Jeweils 5 mmol der 1-Benzylisochinoline **1a–n** werden in 10 ml TFE mit 0,1 g Adams-Katalysator hydriert. Die Druckhydrierungen werden abgebrochen, sobald dc kein Ausgangsstoff mehr nachweisbar ist. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird mit 2 N-NaOH alkalisiert; bei größeren Ansätzen empfiehlt es sich, die TFE vorher i. Vak. abzudestillieren. Das alkalische Gemisch extrahiert man mehrmals mit Ether, wäscht die vereinigten Etherextrakte mit Wasser neutral und trocknet sie mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. fallen die Hydrierungsprodukte **2** als gelbe Öle bzw. farblose Kristalle an. Methode, Hydrierzeiten, Ausb. und analyt. Daten s. Tab. 1. – Weitere analytische Daten:

1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2a)**: MS: m/e = 223 (M^+, 100 %), 132 (-$CH_2C_6H_5$, 20 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.33 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.22 (s, 5 H), 6.89 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 2.93–2.40 und 1.96–1.53 (jeweils m und 4 H).

1-(2-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2b)**: MS: m/e = 253 (M^+, 2 %), 222 (-OCH_3, 75 %), 147 (-C_7H_6O, 100 %), 132 (-CH_3, 15 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.32 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.36–6.70 (m, 5 H), 4.16 und 3.78 (jeweils s, 2 bzw. 3 H), 2.86–2.34 und 1.93–1.44 (jeweils m und 4 H).

1-(3-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2c)**: MS: m/e = 253 (M^+, 7 %), 238 (-CH_3, 1 %), 222 (-OCH_3, 5 %), 147 (-C_7H_6O, 100 %), 132 (-CH_3, 23 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.20 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.31–6.53 (m, 5 H), 4.10 und 3.74 (jeweils s, 2 bzw. 3 H), 2.91–2.41 und 1.98–1.50 (jeweils m und 4 H).

1-(4-Methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2d)**: MS: m/e = 253 (M^+, 47 %), 238 (-CH_3, 40 %), 222 (-OCH_3, 14 %), 146 (-C_7H_7O, 100 %), 132 (-CH_2, 45 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.35 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 12/9 Hz, 4 H), 6.91 (d, J = 6 Hz, 1 H), 4.10 und 3.77 (jeweils s, 2 bzw. 3 H), 3.30–2.42 und 1.98–1.53 (jeweils m und 4 H). – ^{13}C-NMR: δ (ppm) = 158.2, 157.4 und 145.8 (jeweils s, C-1, C-4', C-4a), 144.8 (d, C-3), 130.5 und 130.3 (jeweils s, C-1', C-8a), 128.9, 121.8 und 113.2 (jeweils d, C-2'/6', C-4, C-3'/5'), 54.3 (q, -OCH_3), 40.2, 28.7, 24.9, 22.3 und 21.4 (jeweils t, C-α, C-8, C-5, C-7, C-6).

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2e)**: MS: m/e = 283 (M^+, 1 %), 220 (-OCH_3/$HOCH_3$, 5 %), 132 (-$C_9H_{11}O_2$, 100 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6.92–6.80 (m, 4 H), 4.13 und 3.82 (jeweils s, 2 bzw. 6 H), 2.90–2.44 und 2.00–1.44 (jeweils m und 4 H).

1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2f)**: MS: m/e = 283 (M^+, 100 %), 268 (-CH_3, 70 %), 252 (-OCH_3, 10 %), 147 (-$C_8H_8O_2$, 50 %), 132 (-CH_3, 30 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.36 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6.41 (m, 3 H), 4.12 und 3.77 (jeweils s, 2 bzw. 6 H), 3.00–2.42 und 1.93–1.57 (jeweils m und 4 H).

1-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2g)**: MS: m/e = 313 (M^+, 100 %), 298 (-CH_3, 93 %), 282 (-OCH_3, 10 %), 267 (-CH_3, 10 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.68 und 7.45 (jeweils d, J = 6 Hz, 2 H), 6.60, 4.34 und 3.84 (jeweils s, 2-, 2- und 9 H), 3.19–2.63 und 2.10–1.17 (jeweils m und 4 H).

1-(3,4-Methylendioxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2h)**:: MS: m/e = 267 (M^+, 100 %), 238 (-HCO, 12 %), 146 (-$C_7H_5O_2$, 90 %), 132 (-$C_8H_7O_2$). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.31 und 6.90 (jeweils d, J = 5 Hz, 2 H), 6.72, 5.91 und 4.18 (jeweils s, 3-, 2- und 2 H), 3.00–2.40 und 1.97–1.44 (jeweils m und 4 H).

1-(2-Methylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin **(2i)**: MS: m/e = 237 (M^+, 60 %), 222 (-CH_3, 100 %), 147 (-C_6H_3, 10 %), 132 (-CH_3, 5 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.35 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.35–6.69

(m, 5 H), 4.14 (s, 2 H), 2.98–2.42 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.00–1.54 (m, 4 H). – ^{13}C-NMR: δ (ppm) = 158.2, 156.6 und 145.5 (jeweils s, C-1, C-4a, C-1'), 144.9 (d, C-3), 130.8 (s, C-2'), 128.7 (d, C-3'), 127.3 (s, C-8a), 126.5, 121.8, 119.8 und 109.7 (jeweils d, C-6', C-4', C-5' und C-4), 54.8 (q, CH_3), 34.4, 28.9, 24.7, 22.4 und 21.6 (jeweils t, C-α, C-8, C-5, C-7 und C-6).

1-(3-Methylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (**2k**): MS: wie bei **5i**. – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.35 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.20–6.80 (m, 5 H), 4.18 (s, 2 H), 2.93–2.43 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.00–1.50 (m, 4 H).

1-(4-Methylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (**2l**): MS: wie bei **5i**. – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.36 (d, J = 6 Hz 1 H), 7.15 (s, 4 H), 6.93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 2.97–2.49 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.98–1.60 (m, 4 H).

1-(2,5-Dimethylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (**2m**): MS: m/e = 251 (M^+, 56 %), 236 (-CH_3, 100 %), 221 (-CH_3, 6 %), 132 (-C_9H_{11}, 100 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.23–6.50 (m, 4 H), 4.07 (s, 2 H), 2.93–2.37 (m, 4 H), 2.27 und 2.20 (jeweils s und 3 H), 1.93–1.56 (m, 4 H).

1-(4-Carboxymethylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (**2n**): MS: m/e = 281 (M^+, 100 %), 266 (-CH_3, 10 %), 250 (-OCH_3, 8 %), 222 (-CO, 12 %), 147 (-C_6H_3, 14 %), 132 (-CH_3, 25 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.36 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.03 und 7.32 (dd, AB-Syst., J = 8 Hz, 4 H), 6.94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4.24 und 3.90 (jeweils s, 2 bzw. 3 H), 2.90–2.40 und 1.97–1.54 (jeweils m und 4 H).

1-(Cyclohexylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (**4**)

α) Durch Hydrierung von **1a** mit PtO_2/TFE nach Methode A s. Lit.[3]. – Nach Methode B: H_2-Verbrauch 603 ml (= 5 Mol-Äquiv.), Dauer 11.5 h, Ausb.: 1.0 g (88 % d. Th.). – $C_{16}H_{23}N$ (229,2), MS: m/e = 229 (M^+, 6 %), 146 (-C_6H_{11}, 100 %), 132 (-CH_2, 25 %). – ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 8.28 und 6.81 (jeweils d, J = 5 Hz, 2 H), 3.00–2.40 und 2.13–1.75 (jeweils m, 6 bzw. 15 H). – ^{13}C-NMR: δ (ppm) = 159.3 und 145.6 (jeweils s, C-1, C-4a), 144.9 (d, C-3), 130.5 (s, C-8a), 121.5 (d, C-4), 41.9 (t), 37.8 (m), 33.3 (t, 2 C), 29.3 (t), 26.3 (m), 26.2 (d, 2 C), 25.5, 22.9 und 21.9 (jeweils m). – Methoiodid: Schmp. 135° (Ethanol/Petrolether); $C_{17}H_{26}IN$ (371.3) Ber. C 55.0 H 7.06 N 3.8; Gef. C 54.9 H 7.08 N 3.9.

β) Durch Hydrierung/Hydrogenolyse von **1d** mit PtO_2/TFE analog Methode C, jedoch bei 60°: H_2-Verbrauch 5 Mol-Äquiv., Dauer 45 min, Ausb.: 1.1 g (96 % d. Th.). Die analyt. Daten sind mit den unter α) erhaltenen identisch.

1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (**2a**) *aus* **2c** *durch Hydrogenolyse*

α) *1-(3-Hydroxybenzyl]-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin* (**5**): 1 g **2c** wird mit 5 ml 48proz. HBr 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die noch heiße Lösung verdünnt man mit 20 ml Wasser und alkalisiert sie mit 6 N-NH_4OH. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Ausb.: 0.9 g (95 % d. Th.) mit Schmp. 203°. – $C_{16}H_{17}NO$ (239.3) Ber. C 80.3 H 7.16 N 5.9; Gef. C 80.1 H 6.91 N 5.9. – MS: m/e = 239 (M^+, 84 %), 238 (100 %), 222 (-OH, 7 %), 147 (-C_6H_3, 55 %), 132 (-CH_3, 15 %). – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 9.87 (verbr. s, OH, austauschb.), 8.17 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.20–6.98 (m, 1 H), 6.93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6.70–6.40 (m, 3 H), 3.96 (s, 2 H), 2.86–2.33 (m, 4 H), 2.09–1.49 (m, 4 H).

β) *1-{3-[1-Phenyltetrazolyl-(5)]-oxybenzyl}-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin* (**6**): Die Mischung aus 0.6 g (2.5 mmol) **5**, 0.45 g (2.5 mmol) 1-Phenyl-5-chlortetrazol, 0.7 g (5 mmol) wasserfreiem Kaliumkarbonat und 10 ml Aceton wird unter Rühren 5 h auf Rückflußtemp. erhitzt. Zu der noch heißen Lösung gibt man 20 ml Wasser und kühlt sie im Eisbad. Nach einiger Zeit sind 0.8 g (83 % d. Th.) farblose Kristalle mit Schmp. 132° ausgefallen. – $C_{23}H_{21}N_5O$ (383.5); MS: m/e = 383 (M^+, 55 %), 238 (-$C_7H_5N_4$, 100 %), 147 (-OC_6H_3, 72 %), 132 (-CH_3, 20 %). – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.33

(d, J = 5 Hz, 1 H), 8.10–7.60 und 7.60–7.20 (jeweils m, 9 H), 7.08 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 2.93–2.41 und 2.02–1.50 (jeweils m, 8 H).

γ) **2a**: Die Lösung von 0.25 g (0.65 mmol) **6** in 4 ml Ethanol wird mit 0.1 g Pd/C (10 % Pd) versetzt und bei 39°/1 bar hydriert. Nach 4.5 h sind 17 ml (= 1 Moläquiv.) H_2 aufgenommen. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in 20 ml Chloroform aufgenommen und die Lösung mit je 50 ml 10proz. NaOH und Wasser gewaschen. Nach Trocknen der $CHCl_3$-Phase mit Natriumsulfat entfernt man das Lösungsmittel i. Vak., wobei 0.15 g (100 % d. Th.) reines **2a** zurückbleiben. Die analyt. Daten und Spektren (MS, ^{1}H-NMR) stimmen mit den in Tab. 1 angegebenen überein.

2) Mit Pd-C (10 %) in Eisessig bei 60° analog Methode C: Allg. Vorschrift: 5 mmol des jeweiligen 1-Benzylisochinolins **1a–n** werden in 10 ml Eisessig p. a. unter Rühren und Erwärmen auf 60° klar gelöst, die Lösung zu 180 mg in 2 ml Eisessig vorhydriertem Katalysator gegeben und mit 2 ml heißem Lösungsmittel nachgespült. Man hydriert bei 3 bar Anfangsdruck und kontrolliert den Reaktionsverlauf dc wie unter 1) angegeben. Der Katalysator wird von der noch warmen Lösung abfiltriert und mit etwas Eisessig nachgewaschen; die weitere Aufarbeitung erfolgt wie unter 1). Bei größeren Ansätzen (s. beispielsweise **2d**, Tab. 1) destilliert man vor der Aufarbeitung das Lösungsmittel i. Vak. größtenteils ab und nimmt den Rückstand in Wasser auf. – Die Hydrierungsprodukte enthalten einige Prozent der 1,2,3,4-Tetrahydroisomere **3**, die dc (Rf ca. 0.3) und ^{1}H-NMR-spektroskopisch (Fremdpeak im Aromatenbereich) nachweisbar sind. Entfernung von **3** als N-Acetylderivate: typisches Beispiel Reinigung von **2d**: Eine Lösung von 3.8 g Rohprodukt **2d** in 50 ml frisch dest. Acetanhydrid wird 15 h bei Raumtemp. stehengelassen und anschließend 30 min auf Rückflußtemp. erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Acetanhydrids i. Vak. nimmt man den Rückstand in Wasser auf, säuert mit 2 N-HCl an und extrahiert mehrmals mit Ether. Trocknen der Etherextrakte mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. gibt 200 mg (4.5 % d. Th.) farbloses, kristallines 1-(4-Methoxybenzyl)-2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **(7d)** mit Schmp. 135° (Ethanol/Petrolether). – $C_{19}H_{21}NO_2$ (295.4) Ber. C 77.3 H 7.17 N 4.7; Gef. C 77.2 H 7.12 N 4.8. – MS: m/e = 295 (M^+, 13 %), 252 (-$COCH_3$, 20 %), 174 (-$CH_2C_6H_4OCH_3$, 100 %).

Reines **2d** erhält man durch Alkalisieren der wäßrigen Phase mit 2 N-NaOH und mehrfache Extraktion mit Ether. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bleiben 3.4 g (88 % d. Th.). **2d** als farbloses Öl zurück. Die analyt. und spektroskop. Daten der so gereinigten Hydrierungsprodukte **2** entsprechen den in Tab. 1 angegebenen.

3) Mit Ru/C (10 %) analog Methode C: 0.5 g (2 mmol) **1d** werden in 5 ml 80proz. Ethanol mit 0.5 g Katalysator bei 95° hydriert. Nach 8 h ist dc kein Ausgangsstoff mehr nachweisbar. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bleiben 0.5 g (100 % d. Th.) öliges **2d** zurück, dessen analyt. und spektroskop. Daten mit den in Tab. 1 angegebenen übereinstimmen. – In 80proz. Essigsäure erhält man nach 7.5 h –, bei 60° nach 48 h das gleiche Resultat. – Bei Raumtemp. tritt unter sonst gleichen Bedingungen keine Hydrierung ein. – **1a** gibt bei 95° in 80proz. Ethanol im Verlauf von 16 h quantitativ **2a**.

Literatur

1 4. Mitt.: E. Reimann und A. Höglmüller, Arch. Pharm. (Weinheim) *318*, 487 (1985).
2 Aus der Dissertation *A. Höglmüller*, München 1984.
3 E. Reimann und A. Höglmüller, Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 813 (1982).
4 E. Reimann und H. Unger, Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 210 (1983).
5 R. Grewe, A. Mondon und E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. *564*, 161 (1949). [Ph 929]