

*Chromatogramme* werden nach der Methode des int.Stand. durch Berechnung der Peakflächen ausgewertet. Die AUC-Werte berechnet man nach der Trapezmethode. Die *Eichkurven* werden durch Analyse von Seren und Speichel erhalten, die man mit entsprechenden Mengen Allopurinol bzw. Oxipurinol versetzt; die durchschnittliche Wiederfindung beträgt für Allopurinol 83,6 % im Serum und 85,5 % im Speichel, für Oxipurinol 93,8 % bzw. 80,7 %.

#### Literatur

- 1 B. Mühlenbruch und R. Winkler, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 646 (1981).
- 2 B. Mühlenbruch, Pharm. Unserer Zeit 11, 41 (1982).
- 3 S.-L. Chang, W.G. Kramer, S. Feldman, R. Ballentine und L.S. Frankel, Am. J. Hosp. Pharm. 38, 365 (1981).

[KPh 238]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 813–815 (1982)

### Selektive katalytische Hydrierungen und Hydrogenolysen, 3. Mitt.<sup>1)</sup>

## Synthese von 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinen

### Selective Catalytic Hydrogenations and Hydrogenolyses, III<sup>1)</sup>:

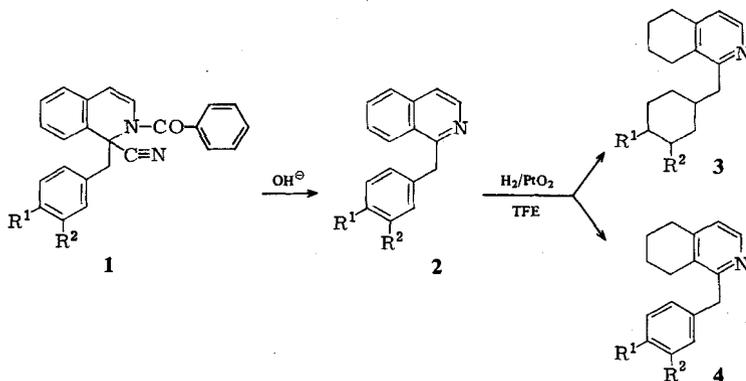
#### Synthesis of 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolines

Eberhard Reimann\* und Angelika Höglmüller

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

Eingegangen am 27. April 1982

Im Carbocyclus gesättigte Chinoline und Isochinoline sind u. a. durch katalytische Hydrierung darstellbar<sup>2)</sup>. In diesem Zusammenhang interessierte uns die Frage, ob unter den gleichen Bedingungen 1-Benzylisochinoline, wie z.B. **2**, entsprechend zu den 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinen **4** hydrierbar sind oder dabei gleichzeitig bzw. bevorzugt der Benzylaromat unter Bildung von **3** mitangegriffen wird.



Verbdg.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1, 2, 3 a	H	H
1, 2, 4 b	OCH <sub>3</sub>	H
1, 2, 4 c	H	OCH <sub>3</sub>
1, 2 d	CN	H
2, 4 e	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

Die benötigten 1-Benzylisochinoline **2** haben wir aus den leicht zugänglichen 1,2-Dihydroisochinolininen **1** erhalten, die ihrerseits aus der Reissertverbindung 2-Benzoyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin<sup>3)</sup> herstellbar sind. **2e** ist aus der entsprechenden 4-Cyanobenzylverbindung **2d** (Schmp. 93°, Ausb. 60% d.Th.) über die Carbonsäure (R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>H, R<sup>2</sup> = H; Schmp. 150°, Ausb. 80% d.Th.) zugänglich.

In Tab. 1 ist das Ergebnis der Hydrierungen zusammengefaßt:

Tab. 1: Hydrierung der 1-Benzylisochinoline **2**

22	ml H <sub>2</sub> -Verbrauch (mol-Äquiv.)		Hydrierzeit h	Ausbeute %	
	3	4			
a	603.0	(5)	60	95 <sup>+) </sup>	—
b	241.2	(2)	20	—	98
c	241.2	(2)	26	—	98
e	196.2	(1.75)	131.5	—	71

<sup>+)</sup>  Methiodid Schmp. 135°

Demnach entstehen aus den Isochinolininen **2 a–c,e** grundsätzlich die 5,6,7,8-Tetrahydroderivate **3a** bzw. **4b,c,e**. Hinweise auf die 1,2,3,4-Tetrahydroisomere gibt es nicht. Darüberhinaus zeigt sich, daß der Benzylaromat lediglich im Fall fehlender Kernsubstitution mitabgesättigt wird, während anwesende Substituenten, sowohl 1. als auch 2. Ordnung, die Hydrierung verhindern. Offensichtlich bestimmen hierbei bevorzugt sterische, weniger elektronische Einflüsse und Hydrierzeiten den Hydrierungsverlauf.

Unterbricht man die Hydrierung von **2a** nach Aufnahme von 2 Moläquiv. Wasserstoff (Dauer ca. 13 h), so ist neben **2a** lediglich **3a** nachweisbar, ein Hinweis dafür, daß beide Benzylaromaten mit vergleichbarer Geschwindigkeit hydriert werden.

Die selektive Hydrierung der Benzylisochinoline **2** zu den Titelverbindungen **4** eröffnet einen vereinfachten Weg zu Vorstufen der Greweschen Morphinansynthese.

## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Mikroheiztisch.

### 1-Benzyl-1-cyan-2-benzoyl-1,2-dihydroisochinoline **1**

**1a** Darstellung nach Lit.<sup>4)</sup>

**1b–d**, Allgemeine Vorschrift: Zur Lösung von 0.04 mol 2-Benzoyl-1-cyan-1,2-dihydroisochinolin in

100 ml Dimethylformamid läßt man unter Rühren, Eiskühlung und Stickstoffbegasung 0.05 mol des jeweiligen substituierten Benzylhalogenids in 50 ml DMF zutropfen. Nach Zugabe von 1.8 g (0.075 mol) 80 proz. Natriumhydrid rührt man 2 h bei Eiskühlung und 15 h bei Raumtemp., gibt das Gemisch zu 200 ml eisgekühltem Chloroform und wäscht einmal mit 100 ml gesätt. Kochsalzlösung und dreimal mit je 200 ml Wasser. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand umkristallisiert. Ausb. % d.Th./Schmp.: **1b** 87/151°; **1c** 85/170°; **1d** 98/175°.

#### 1-Benzylisochinoline **2a-d**

*Allgemeine Vorschrift:* 0.05 mol **1** in 380 ml Ethanol werden mit einer Lösung von 11.2 g Kaliumhydroxid (0.2 mol) in 80 ml Wasser 10 min unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Trocknen der Chloroformextrakte mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels ergibt die Basen **2**. Ausb. % d.Th./Schmp.: **2a** 50/54° (Lit.<sup>9</sup> 50-52°); **2b** 78/73°; **2c** 75/(Öl); **2d** 60/93°. – **2e** (durch Verseifung von **2d** und Veresterung mit Methanol/BF<sub>3</sub>-Etherat) 75/157°.

#### 5,6,7,8-Tetrahydroisochinoline **3a** und **4b,c,e**

*Allgemeine Vorschrift:* je 5 mmol **2a-c,e** werden in einer Mikroapparatur nach Grewe in 10 ml Trifluoressigsäure in Gegenwart von 100 mg Adamskatalysator bei 1 bar und 21° hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung alkalisiert man mit 2 N-NaOH, extrahiert sie mit Ether und trocknet die Etherauszüge mit Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man die Hydrierungsprodukte in Form gelber Öle (**3a** und **4b,c**) bzw. farbloser Kristalle (**4e** Schmp. 58-59°). Hydrierzeiten, H<sub>2</sub>-Verbrauch und Ausb. s. Tab. 1.

Von allen synthetisierten Verbindungen liegen stimmende <sup>1</sup>H-NMR-, Massenspektren und/oder Elementaranalysen vor.

#### Literatur

2. Mitt.: E. Reimann und H. Unger, Arch. Pharm. (Weinheim), i. Druck.
- a) F. W. Vierhapper und E. L. Eliel, J. Org. Chem. **40**, 2729 (1975); b) E. Reimann und N. Lodde, Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 940 (1979).
- J. Weinstock und V. Boekelheide in Org. Synth. Coll. Vol. IV, S. 641 (1963).
- M. Makosza, Tetrahedron Lett. **1969**, 677.
- Beilstein, Handb. d. Organ. Chemie, Bd. **20**, S. 489.

[KPh 239]