

- 17 L.A. Zwelling und K.W. Kohn, *Cancer Treat. Rep.* 63, 1439 (1979).
- 18 S. Mong, Ch.H. Huang, A.W. Prestayko und S.T. Crooke, *Cancer Res.* 40, 3313 (1980).
- 19 K. Inagaki und Y. Kidani, *Inorg. Chim. Acta* 46, 35 (1980).
- 20 A.W. Prestayko, S.T. Crooke und S.K. Carter, *Cisplatin, Current Status and New Developments*, S. 285, Academic Press, New York 1980.
- 21 H.R. Maurer, *Cell Tissue Kinet.* 14, 111 (1981).
- 22 R. Wilkinson, P.J. Cox, M. Jones und K.R. Harrap, *Biochimie* 60, 851 (1978).
- 23 A.W. Prestayko, S.T. Crooke und S.K. Carter, *Cisplatin, Current Status and New Developments*, S. 149, 171, 227, Academic Press, New York 1980.
- 24 T.A. Connors, L.A. Elson, A. Haddow und W.C.J. Ross, *Biochem. Pharmacol.* 5, 108 (1960).
- 25 J.M. Pascoe und J.J. Roberts, *Biochem. Pharmacol.* 23, 1359 (1974).
- 26 A.W. Prestayko, S.T. Crooke und S.K. Carter, *Cisplatin, Current Status and New Developments*, S. 149, 171, 183, 213, Academic Press, New York 1980.
- 27 P.C. Hydes und D.M. Watkins, *Belg.* 875738; *C.A.* 92, 47225 (1980).
- 28 M.E. Lippman, M.E. Monaco und G. Bolan, *Cancer Res.* 37, 1901 (1977).
- 29 L.M. Volshtein und I.O. Volodina, *Russ. J. Inorg. Chem.* 5, 1948 (1960); *C.A.* 55, 11168 (1961).
- 30 H.F. Schott, J.B. Larkin, L.B. Rockland und M.S. Dunn, *J. Org. Chem.* 12, 490 (1947).

[Ph 665]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 862–866 (1983)

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

Synthese C-8-substituierter 5-Ethoxy-6-methoxy-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 29. September 1982

Die Darstellung der Titelverbindungen wird beschrieben.

Electron-Impact Induced Loss of C-5/C-8 Substituents in the Molecular Ions of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines, III: The Synthesis of C-8 Substituted 5-Ethoxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines

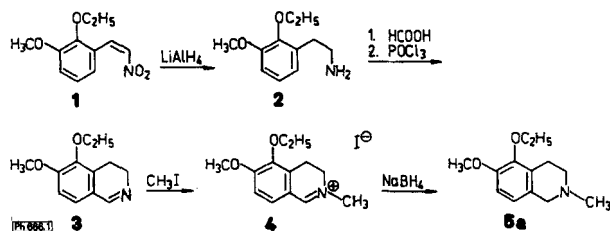
The synthesis of the title compounds is described.

^{*)} Aus der Dissertation G. Stöber, Regensburg 1981.

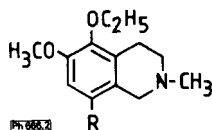
^{***} Herrn Prof. Dr. Rudolf Schmitz zum 65. Geburtstag freundlich gewidmet.

In den MS der von uns in der 2. Mitt.¹⁾ dieser Reihe beschriebenen 5,6-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline beobachteten wir den Verlust von $\cdot\text{OCH}_3$ aus $\text{M}^{+\bullet}$. Nach unseren Vorstellungen (4. Mitt.) muß die C-5-Methoxygruppe abgespalten werden. Diese Annahme kann durch Messungen an 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen geprüft werden, die an C-5 und C-6 verschiedene Alkoxygruppen tragen. Zugleich sollte geprüft werden, ob konkurrierende Abspaltungen der Substituenten an C-5 und C-8 auftreten.

Wir gingen von dem Tetrahydroisochinolin **5a** aus, das wir abweichend von *Ide*²⁾ nach Abb. 1 darstellen.



2-Ethoxy-3-methoxybenzaldehyd, den wir aus o-Vanillin und Ethylbromid erhielten³⁾, wurde mit Nitromethan zum Nitrostyrol **1** kondensiert. LiAlH_4 -Reduktion führte zum Amin **2**, das nach N-Formylierung zum 3,4-Dihydroisochinolin **3** cyclisiert wurde. **3** wurde in sein N-Methyliodid **4** überführt, das mit NaBH_4 zu **5a**²⁾ reduziert wurde. – **5a** wurde zu **5b** nitriert, dieses zu **5c** hydriert und daraus nach *Sandmeyer* **5d** hergestellt. Metallierung von **5d** und Behandlung mit D_2O führten zu **5e**. **5e** tauscht leicht D gegen H zu **5a** aus. – **5a** ließ sich weder direkt, noch über das aus dem 8-Brom-Derivat **5d** erhaltene Anion mit *Eschenmoser-Salz*^{4,5)} aminomethylieren.



R: **5a** H **5b** NO_2 **5c** NH_2 **5d** Br **5e** D

5a, **5c**, **5d** und **5e** verlieren im MS das $\cdot\text{OC}_2\text{H}_5$ -Radikal mit rel. Int. zwischen 23 % und 32 %. $\text{M}^{+\bullet}-31$ mu (rel. Int. 7 % – 13 %) rührt lt. Hochauflösung nicht von einer $\cdot\text{OCH}_3$ -Abspaltung her, sondern entspricht dem Verlust von $\cdot\text{C}_2\text{H}_5 + 2\text{H}$. Der Mechanismus wird in der 4. Mitt. besprochen. – Bei **5b** wird wie bei ähnlichen 8-Nitro-tetrahydroisochinolinen¹⁾ nur $\cdot\text{OH}$, gefolgt von NO, abgespalten.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: ¹⁾.

2-(2-Ethoxy-3-methoxyphenyl)-1-nitro-ethen (**1**)

Zu 48 g (0.27 mol) 2-Ethoxy-3-methoxybenzaldehyd^{2,3)}, und 16.5 g (0.27 mol) Nitromethan in 150 ml EtOH wurde unter Rühren und Kühlen bei 10–15° kalte Natronlauge (11.5 g NaOH in 27 ml wäßriger

Lösung) getropft. Nach 15 min wurde mit 50 g Eis versetzt und innerhalb 30 min verd. HCl (100 ml konz. HCl + 150 ml Wasser) zugegetropft. Der hellgelbe Niederschlag wurde aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 50 g (83 %), Schmp. 42°. $C_{11}H_{13}NO_4$ (223.22) Ber. C 59.2 H 5.87 N 6.3, Gef. C 59.1 H 5.85 N 6.1. 1H -NMR: δ (ppm) = 1.42 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 3.92 (s; 3H, OCH_3), 4.17 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 7.10 (s; 3H, ArH), 7.79, 8.27 (AB; J = 14 Hz, 2H, $CH=CH$). UV: λ max (log ϵ) = 224 (4.13, sh), 316 nm (4.11).

1-Amino-2-(2-ethoxy-3-methoxyphenyl)-ethan (2)

22.3 g (0.1 mol) **1** in 1 l absol. Et_2O wurden unter leichtem Sieden zu 10 g (0.26 mol) $LiAlH_4$ in 300 ml absol. Et_2O während 2 h getropft. Anschließend wurde 1 h unter Rückfluß gekocht, auf 0° gekühlt und überschüssiges Alanat größtenteils mit $EtOAc$, der Rest mit H_2O zerstört. Nach üblicher Aufarbeitung Öl, Sdp._{0.1} 130°, Ausb. 10.5 g (54 %).

2-HCl: $C_{11}H_{18}NO_2Cl$ (231.72), Schmp. 161° aus Aceton/ Et_2O (Lit.²⁾ 162°. Ber. C 57.0 H 7.83 N 6.0, Gef. C 56.9 H 7.79 N 5.9.

IR (Film): 3470, 3360 cm^{-1} (NH). 1H -NMR: δ (ppm) = 1.37 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.45 (s; 2H, NH_2), 2.73–3.10 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.82 (s; 3H, OCH_3), 4.03 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 6.60–7.20, (m; 3H, ArH). UV (2-HCl): λ max (log ϵ) = 216 (4.06, sh), 272 nm (3.46).

5-Ethoxy-3,4-dihydro-6-methoxy-isochinolin (3)

19.5 g (0.1 mol) **2** wurden unter Kühlung mit 14 g (0.3 mol) 98-proz. $HCOOH$ versetzt und 3 h im offenen Kolben auf 160° erhitzt. Das Formylderivat wurde in 120 ml absol. Toluol und 100 ml $POCl_3$ 2 h gekocht. Nach Erkalten wurde mit H_2O versetzt und nach Abklingen der heftigen Reaktion bis zur Lösung der Salze erwärmt. Die Toluolphase wurde mit 2 N-HCl extrahiert, die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit Et_2O ausgeschüttelt, mit 25-proz. NaOH alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Die über K_2CO_3 getrocknete Benzollösung wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand unter K_2CO_3 -Zusatz im Kugelrohr destilliert, Sdp._{0.1} 130°.

3-HCl: Ausb. 6.8 g (33 %). $C_{12}H_{16}NO_2Cl$ (241.72), Schmp. 203° aus Aceton/ Et_2O . Ber. C 59.6 H 6.67 N 5.8, Gef. C 59.5 H 6.79 N 5.7. MS (70 eV): m/z = 205 (100 % M^+), 190 (26 %, *176.10), 177 (11 %, *158.52), 176 (13 %), 162 (48 %, *138.13, *148.27). 1H -NMR: δ (ppm) = 1.38 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.74 (t; J = 8 Hz, 2H, $ArCH_2$), 3.72 (td; J = 8/2 Hz, 2H, CH_2N), 3.89 (s; 3H, OCH_3), 4.02 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 6.80, 7.03 (AB; J = 8 Hz, 2H, ArH), 8.24 (t; J = 2 Hz, 1H, $ArCH=N$). UV: λ max (log ϵ) = 225 (4.15, sh), 276 (3.98), 325 nm (3.89).

3-N-Methyliodid (**4**): 6 g (0.03 mol) **3** wurden mit 35 ml dest. MeOH und 7.5 ml (0.12 mol) CH_3I 2 h gekocht. Überschüssiges CH_3I und MeOH wurden auf ca. 10 ml abdest., dann wurde mit Et_2O zur Kristallisation versetzt. Gelbe Kristalle aus MeOH/ Et_2O . Ausb. 9.5 g (91 %), Schmp. 165°. $C_{13}H_{18}NO_2I$ (347.19) Ber. C 45.0 H 5.23 N 4.0, Gef. C 44.7 H 5.15 N 4.0. 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.19 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 3.10–3.55 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.72 (s; 3H, NCH_3), 4.00 (s; 3H, OCH_3), 4.03 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 7.28, 7.69 (AB; J = 8 Hz, 2H, ArH), 9.17 (s, breit; 1H, $CH=N$). UV: λ max (log ϵ) = 216 (4.52), 331 nm (4.32).

5-Ethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methylisochinolin (5a)

9 g (0.026 mol) **4** in 150 ml dest. MeOH wurden mit 1 g (0.026 mol) $NaBH_4$ portionsweise unter Eiskühlung reduziert. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wurde auf ca. 20 ml eingeeengt, mit 50 ml H_2O versetzt und mit Et_2O ausgeschüttelt. Kugelrohrdest., Sdp._{0.1} 130°, lieferte ein Öl, das bei 5° erstarrte. Ausb. 5.4 g (94 %). $C_{13}H_{19}NO_2$ (221.30) Ber. C 70.5 H 7.65; Gef. C 70.3 H 8.36. MS (9 eV): m/z = 221 (100 % M^+), 220 (15 %), 176 (37 %). MS (12 eV): m/z = 221 (100 % M^+), 220 (69 %), 206 (3 %).

192 (4 %), 178 (15 %), 176 (49 %), 163 (5 %). MS (70 eV): m/z = 221 (62 % M^{+}), 220 (100 %, *219.00), 206 (3 %), 192 (14 %, *166.81), 190 (10 %), 178 (21 %), 176 (29 %, *140.16), 163 (15 %, *149.26), 161 (3 %), 149 (27 %, *124.72), 135 (4 %), 121 (6 %). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.34 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.45 (s; 3H, NCH_3), 2.60–2.95 (m; 4H, ArCH_2CH_2), 3.50 (s; 2H, ArCH_2N), 3.83 (s; 3H, OCH_3), 4.02 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 6.73 (s; 2H, ArH). UV: λ_{max} (log ϵ) = 221 (3.99, sh), 278 nm (3.35).

5-Ethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methyl-8-nitroisochinolin (**5b**)

4 g (0.018 mol) **5a** in 50 ml Eisessig wurden mit 8 ml 65-proz. HNO_3 in 10 ml Eisessig wie bei Verbindung **4** der 2. Mitt.¹⁾ beschrieben nitriert. Gelbe lichtempfindliche Nadeln aus MeOH. Zur Analyse wurde durch präp. DC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Et}_2\text{O}$) gereinigt.

Ausb. 2.5 g (56.4 %), Schmp. 88°. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (266.29) Ber. C 58.6 H 6.81 N 10.5, Gef. C 58.5 H 6.84 N 10.4. MS (12 eV): m/z = 266 (9 % M^{+}), 249 (100 %), 236 (3 %), 219 (19 %). MS (70 eV): m/z = 266 (8 % M^{+}), 249 (67 %, *233.07), 236 (3 %), 219 (100 %, *192.61). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.38 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.51 (s; 3H, NCH_3), 3.60–3.90 (m; 4H, ArCH_2CH_2), 3.83 (s; 2H, ArCH_2N), 3.92 (s; 3H, OCH_3), 4.17 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 7.60 (s; 1H, ArH). UV: λ_{max} (log ϵ) = 216 (4.25, sh), 238 (3.96, sh), 2.97 (3.77), 334 nm (3.75).

8-Amino-5-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methylisochinolin (**5c**)

2.5 g (9.4 mmol) **5b** wurden wie Verbindung **5** der 2. Mitt.¹⁾ hydriert. Schwach gelbe, lichtempfindliche Kristalle, Schmp. 75–78° (Rohprod.). Ausb. 2 g (90 %). $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (236.31). IR (KBr): 3400, 3360 cm^{-1} (NH). MS (8 eV): m/z = 236 (100 % M^{+}), 191 (4 %). MS (12 eV): m/z = 236 (100 % M^{+}), 235 (23 %), 219 (8 %), 207 (3 %), 193 (10 %), 191 (23 %), 164 (8 %). MS (70 eV): m/z = 236 (90 % M^{+}), 235 (76 %), 220 (9 %), 219 (21 %), 207 (13 %, *181.56), 206 (8 %, *180.58), 205 (13 %), 193 (20 %), 191 (41 %, *154.58), 178 (6 %), 164 (100 %, *139.36), 136 (15 %, *112.78). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.34 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.50 (s; 3H, NCH_3), 2.55–2.95 (m; 4H, ArCH_2CH_2), 3.35 (s, breit; 4H, NH_2 , ArCH_2N), 3.78 (s; 3H, OCH_3), 3.91 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 6.15 (s; 1H, ArH). UV: λ_{max} (qual.) = 208, 239, 292 nm.

8-Brom-5-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methylisochinolin (**5d**)

1.9 g (8 mmol) **5c** wurden wie bei **6** der 2. Mitt.¹⁾ (Variante a) beschrieben nach Sandmeyer umgesetzt. Destillation im Kugelrohr, Sdp._{0.1} 150°. Zur Analyse wurde durch präp. DC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Et}_2\text{O}$) gereinigt. Ausb. 0.9 g (37 %), Schmp. 35°. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ (300.20) Ber. C 52.0 H 6.0, Gef. C 51.8 H 5.9. MS (8 eV) (^{79}Br): m/z = 299 (100 % M^{+}), 254 (20 %), 220 (4 %). (^{79}Br): MS (12 eV) (^{79}Br): m/z = 299 (100 % M^{+}), 298 (68 %), 256 (60 %), 254 (49 %), 220 (4 %). MS (70 eV) (^{79}Br): m/z = 299 (60 % M^{+}), 298 (100 %), 284 (4 %, *269.75), 270 (15 %, *243.81), 268 (7 %, *240.21), 256 (54 %), 254 (32 %, *215.77), 241 (10 %, *226.88), 227 (29 %), 220 (8 %), $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.34 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2.48 (s; 3H, NCH_3), 2.55–2.95 (m; 4H, ArCH_2CH_2), 3.47 (s; 2H, ArCH_2N), 3.82 (s; 3H, OCH_3), 3.98 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 6.97 (s; 1H, ArH). UV: λ_{max} (log ϵ) = 226 (4.15, sh), 286 nm (3.72).

8-Deutero-5-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methylisochinolin (**5e**)

Unter N_2 wurden zu 0.81 ml (1.3 mmol) einer 15-proz. Lösung von n -Butyl-Li in Hexan und 5 ml absol. Et_2O bei -20° 375 mg (1.25 mmol) **5d** in 10 ml Et_2O getropft. Es wurde 15 min gerührt, die Temp. ließ man auf $+10^\circ$ ansteigen. Nach Kühlen auf -10° wurde mit 0.5 ml (26 mmol) D_2O versetzt, 15 min bei Raumtemp. gerührt, die Et_2O -Phase abgetrennt, über K_2CO_3 getrocknet und eingeeengt. Reinigung durch präp. DC ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Et}_2\text{O}$), anschließend Kugelrohrdest. Sdp._{0.1} 130°, Ausb. 200 mg

(72 %). MS (70 eV): m/z (qualit.) = 222 (M^{+}), 221 (100 %), 220, 193, 192, 179, 178, 177, 176, 164, 163.

Literatur

2. Mitt.: Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 801 (1983).
- W.S. Ide und J.S. Buck, J. Am. Chem. Soc. 59, 726 (1937) und dort zit. Lit.
- W. Davies und L. Rubenstein, J. Chem. Soc. 123, 2846 (1923).
- G. Kinast und L.-F. Tietze, Angew. Chem. 88, 261 (1976).
- J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto und A. Eschenmoser, Angew. Chem. 83, 355 (1971) und dort zit. Lit. (insbes. H. Böhme et al.).

[Ph 666]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 866–873 (1983)

Zur bromometrischen Bestimmung von Cyclobarbita-Calcium und Hexobarbital**

Klaus Görlitzer* und Gabriele Höbbel¹⁾

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 29. September 1982

Bei der bromometrischen Bestimmung von Hexobarbital entsteht nicht **6b**, sondern das Bromhydrin **7b**. Unter gleichen Bedingungen ergibt Cyclobarbita-Calcium **7a**. Aus **7** werden nach Eliminierung von HBr die Oxirane **8**, nach vorheriger Acetylierung zu **9** jedoch die Cyclohexene **10** isoliert. Aus **7b** wurde bei der Dehydrierung anstelle des erwarteten Cyclohexanon-Derivats das Lacton **12** erhalten.

Bromometric Assay of Calcium Cyclobarbita and Hexobarbital

The bromometric assay of hexobarbital does not yield **6b** but the bromohydrine **7b**. Under the same conditions, **7a** is obtained from calcium cyclobarbita. Oxiranes **8** are formed by elimination of HBr from **7**, while after acetylation to **9** the cyclohexenes **10** were isolated. On dehydrogenation of **7b** the lactone **12** is obtained rather than a cyclohexanone derivative.

Im DAB 7 war für Hexobarbital (Evipan®) (**1b**) die bromometrische Bestimmung offizinell. **1b** verbraucht 2 Äquivalente Brom. Nach dem Kommentar zum DAB 7²⁾ darf man schließen, daß unter Addition von Brom an den Cyclohexenyl-Substituenten **3b** entsteht. Eine Literatur-Recherche ergab jedoch, daß unter den gewählten Bedingungen ein Bromhydrin gebildet wird. *Burger, Schulek* und

** Herrn Prof. Dr. N. Kreutzkamp mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.