Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 840–846 (1984)

Heterocyclen-anellierte Naphthaline aus Thebain, 2. Mitt.[1)+)]

Wilhelm Fleischhacker* und Bernd Richter

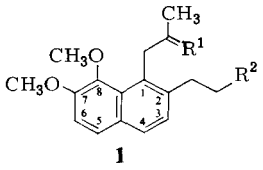
Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Währingerstraße 10
Eingegangen am 14. Juli 1983

Ausgehend vom tetrasubstituierten Naphthalin **1a** wird die Synthese der Benzisochinoline **2a,b** beschrieben. Eine Reaktion analog einer *Beckmann*-Umlagerung 2. Art führt zum quartären Salz **5**, das demethyliert wird. Ein homologes Naphth[1,2-*d*]azepin **9** ist aus **1a** über drei Stufen erhältlich.

Fused Heterocycle-Naphthalene Systems from Thebaine, II[1)]

The Benzisoquinolines **2a** and **2b** were prepared by two ways from the tetrasubstituted naphthalene **1a**. A second-order *Beckmann* rearrangement is described which leads to the salt **5**, which is demethylated. A three-step procedure leads from **1a** to the homologous naphth [1,2-*d*]azepine **9**.

In zwei vorangehenden Arbeiten haben wir über die Cyclisierung sowohl des Ketons **1a** als auch des Carbinols **1d** zu Naphtho[1,8-*bc*]pyran-Derivaten berichtet[1,2)]. In beiden Fällen ist die leichte Hydrolysierbarkeit einer Methoxyphenylgruppe bemerkenswert, welche an **1d** mit verdünnter Mineralsäure, bei **1a** unter den Bedingungen einer Acetalisierung erfolgt.



1

	R^1	R^2
a:	O	$-N(CH_3)_2$
b:	NOH	$-N(CH_3)_2$
c:	NO-Tosyl	$-N(CH_3)_2$
d:	H, OH	$-N(CH_3)_2$
e:	O	$-N(CH_3)COOCH_2CCl_3$
f:	O	$-NHCH_3$

In der vorliegenden Arbeit soll über die Synthese stickstoffhaltiger Heterocyclen aus **1a**, das über vier Stufen aus Thebain in 74proz. Ausbeute erhältlich ist, berichtet werden. Für den Aufbau eines Benz[*h*]isochinolins **2**, das eine cyclische Variante eines β-Naphthylethylamins darstellt und als Modell für die Synthese neuer Wirkstoffstrukturen geeignet erscheint[+)], war folgendes Synthesekonzept vorgesehen:

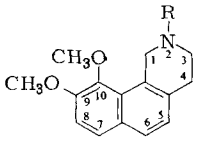
Das Oxim **1b** sollte durch *Beckmann*-Umlagerung in das Amid **3** übergeführt und das entsprechende quartäre N-Acylmethoiodid **3a** mit Lithiumalanat zum sekundären Amin **4** reduziert werden. Dieses müßte durch Einwirkung von Alkali leicht Eliminierung des quartären Stickstoffs erleiden, wobei durch gleichzeitigen nucleophilen Angriff des Aminstickstoffs Ringschluß zum Benz[*h*]isochinolin-Derivat **2b** zu erwarten wäre. Eine

[+)] Herrn Professor Dr. *Karl Schlögl* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

0365-6233/84/1010-0840 $ 02.50/0

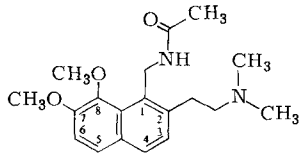
© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984

analoge Reaktionsfolge nach einem push-pull-Mechanismus in der Morphinreihe haben wir erst vor kurzem beschrieben[4].



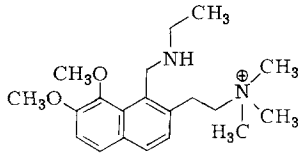
2

	R
a:	CH_3
b:	CH_2CH_3



3

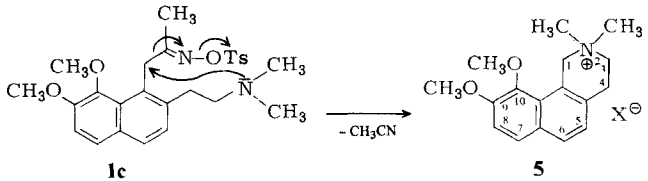
3a $\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3I^{\ominus}$ statt $N(CH_3)_2$



4

Die Umsetzung von **1a** mit Hydroxylammoniumchlorid in verdünntem Ethanol führte stets zu einer Mischung von ca. 60 % *E*-Oxim und 40 % *Z*-Isomer. Die Trennung durch Kristallisation aus Ethylacetat war sehr unbefriedigend, da ab einem Verhältnis der Isomere *E*/*Z* ~ 20/80 Mischkristallbildung erfolgte. Auch die chromatographische Trennung verlief ungünstig. Durch Erhitzen der Rohmischung in Benzol mit katalytischer Menge p-Toluolsulfonsäure kam es zu einer Anreicherung des thermodynamisch stabileren *E*-Isomers auf über 80 %. Umsetzung des Ketons **1a** mit überschüssigem Hydroxylammoniumchlorid in Toluol mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider führte fast quantitativ zu reinem *E*-Isomer.

Die *Beckmann*-Umlagerung nach dem Verfahren von *Zabza* et al.[5], bei welchem das in Aceton gelöste Oxim in Gegenwart von überschüssiger NaOH mit p-Toluolsulfonylchlorid umgesetzt wird, ergab ein Produktgemisch, welches zwischen Toluol und Wasser verteilt wurde. Aus der organischen Phase wurde in 33proz. Ausbeute das Amid **3** gewonnen; durch wiederholte Extraktion der wäßrigen Lösung mit Chloroform erhielten wir eine kristalline Substanz, deren ^{1}H-NMR-Spektrum signifikante paramagnetische Verschiebungen der charakteristischen N-Methyl- bzw. N-Methylen-Signale aufwies, was auf das Vorliegen eines quartären Salzes schließen ließ; als Gegenion wurde Tosylat nachgewiesen. Auch alle anderen Signale sowie die Werte der Elementaranalyse stehen mit der Struktur **5a** in bestem Einklang. Die Bildung von **5a** aus **1c** kann man sich analog einer *Beckmann*-Umlagerung 2. Art vorstellen.

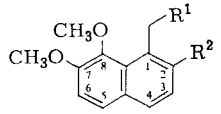


1c **5**

	X
a:	Tosylat
b:	OH
c:	I

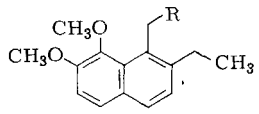
Nach den Untersuchungen von *Grob* et al.[6] stellt bei der *Beckmann*-Reaktion grundsätzlich ein unter Eliminierung der Abgangsgruppe und Wanderung des *E*-ständigen Restes an den Oximstickstoff gebildetes Nitriliumion das Zwischenprodukt dar; in unserem Fall erfolgt Spaltung in Acetonitril und ein Naphthyl-Carbeniumion, welches von dem benachbarten Dimethylaminstickstoff der Seitenkette nucleophil angegriffen wird. Der Umstand, daß das *Beckmann*-Umlagerungsprodukt 2. Art **5** gegenüber dem Säureamid **3** überwiegt, wird durch die Tendenz zur Bildung eines mesomeriestabilisierten Benzylcarbenium-Ions erklärt.

Der Mechanismus der *Beckmann*-Fragmentierung konnte durch die Auffindung eines Nebenproduktes **6a** (1 %) erhärtet werden, dessen Entstehen durch nucleophilen Angriff eines Hydroxidions auf das Benzylcarbeniumion erfolgen muß. Ein chemischer Beweis für die Struktur **5** ergibt sich aus der Tatsache, daß der *Hofmann*-Abbau der Verbindung eindeutig verlaufen muß, da in bezug auf den quartären Stickstoff nur eine einzige β-Position existiert, welche ein Proton eliminieren kann. Tatsächlich konnte **5** nach Überführung in die quartäre Base thermisch zu **6b** abgebaut werden. Bei der katalytischen Hydrierung kommt es unter Aufnahme von zwei Moläquiv. Wasserstoff zur Bildung des 2-Ethyl-7,8-dimethoxy-1-methyl-naphthalins (**7b**). Bei Abbruch der Reaktion nach Aufnahme von 1 mol H_2 wurde **7a** isoliert.



6

	R^1	R^2
a:	OH	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$
b:	$N(CH_3)_2$	$-CH=CH_2$



7

	R
a:	$N(CH_3)_2$
b:	H

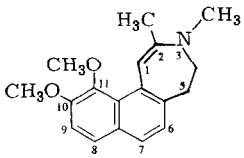
Mit der Auffindung von **5** war die Darstellung des Benz[h]isochinolins **2** auf das Problem der Demethylierung des quartären Salzes zu **2a** reduziert. Dazu wurde das entsprechende Iodid mit Lithiumtriethylborhydrid[7] umgesetzt, wodurch **2a** in einer Ausbeute von 65 % gewonnen werden konnte.

Zu Vergleichszwecken wurde auch das ursprüngliche Konzept weiterverfolgt. Das quartäre Iodid **3a** wurde mit $LiAlH_4$ in absol. THF zu **4** reduziert, welches nach Zersetzung von überschüssigem Li-Alanat und Abdampfen von THF mit 2N -NaOH erhitzt wurde. Unter Eliminierung von Trimethylamin erfolgte Ringschluß zu N-Ethyl-benz[*h*]isochinolin **2b**, das allerdings nur in einer Ausbeute von 6 % isoliert werden konnte.

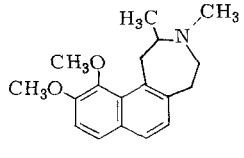
Die beiden Verbindungen **2a** und **2b** unterscheiden sich abgesehen vom unterschiedlichen Substituenten am Stickstoff durch die Herkunft des Heteroatoms: Während es in **2a** von der Dimethyl-aminoethyl-Seitenkette von **1b** stammt, enthält **2b** eindeutig den Hydroxylaminstickstoff.

Eine dreistufige Synthese mit einer Ausbeute von 69 % führte zu dem homologen Naphth[1,2-*d*]azepin-Derivat **9**. Demethylierung von **1a** mit Trichlorethyl-chloroformat

ergab das entsprechende Urethan **1e**, dessen Hydrolyse mit Zinkpulver[8] und Säure in 87proz. Ausbeute das cyclische Enamin **8** ergab; dabei wurde die erwartete sekundäre Base **1f** nicht erhalten. **8** erwies sich auch als stabil gegenüber Erwärmen mit Mineralsäure. Das Dihydroazepin **8** ist aber sehr leicht an Pd/C zu **9** hydrierbar.



8



9

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heiztischmikroskop. – *IR-Spektren :* Perkin Elmer 237 bzw. 298. – *^{1}H-NMR-Spektren:* Varian T 60 und EM 390, ($CDCl_3$, TMS als inn. Stand., δ-Skala (ppm)). – Für die Massenspektren danken wir Herrn Dr. *A. Nikiforov,* Inst. f. Organ. Chem. der Universität Wien. – Die Elementaranalysen besorgte Herr Dr. *J. Zak,* Inst. f. Physikal. Chemie der Universität Wien.

2-(2-Dimethylaminoethyl)-1-(2-hydroxyimino-propyl)-7,8-dimethoxy-naphthalin **(1b)**

3.15 g (10 mmol) **1a** in 200 ml Toluol werden mit 1.4 g (20 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 20 mg (0.1 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 h am Wasserabscheider rückflußerhitzt.. Man versetzt mit 4 ml 6M-NH_4OH und wäscht mehrmals mit Wasser. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Ethylacetat 3.0 g farblose Nadeln, Schmp. 166–167°, Ausb. 91 %. – IR (KBr): 3420 cm^{-1} (OH). – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.32 (m, 4H, aromat. H), 4.16 (s, 2H, benzyl. H), 3.86, 3.70 (s, s, 3H, OCH_3), 2.83 (m, 2H, benzyl. H), 2.40 (m, 2H, $-CH_2-N$), 2.19 (s, 6H, $-N(CH_3)_2$), 1.93 (s, 3H, $-N=CH-CH_3$). $C_{19}H_{26}N_2O_3$ (330.4) 313 (M^+-17) MS. – Ber. C 69.1 H 7.93 N 8.5 Gef. C 69.2 H 7.86 N 8.2

Beckmann-Umlagerung an **1b**

3 g (9.1 mmol) **1b** werden unter Eiskühlung und kräftigem Rühren mit einer Lösung aus 850 mg (21.1 mmol) NaOH in 10 ml Wasser/Aceton (2 : 5 Vol) versetzt. Dazu tropft man 2.3 g (12.1 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid in 6 ml Aceton. Man rührt 4 h und erhitzt anschließend 4 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird überschüssiges Aceton i. Vak. ohne Wärmezufuhr abdestilliert. Der Rückstand wird in Toluol/Wasser (25 ml/15 ml) verteilt und die Phasen getrennt. Die organische Lösung wird gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft, es verbleibt 1.0 g **3** als rosa Öl, das kristallisiert wird. Die wäßrige Phase extrahiert man mit $CHCl_3$ und dampft die vereinigten Lösungen nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. zur Trockne, wobei **5a** zurückbleibt.

1-(Acetylamino-methyl)-2-(2-dimethylaminoethyl)-7,7-dimethoxynaphthalin **(3)**

Aus Benzol leicht rosa Kristalle, Schmp. 148–149°. – Ausb. 35 %. – IR (KBr): 3290, 1620, 1512 cm^{-1}. – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33 (arom. m, 4H), 6.64 (m, 1H, N-H, austauschbar), 4.80 (d, 2H, benz. CH_2-N, beim D_2O-Austausch s), 3.91, 3.75 (s, s, 3H, 3H, OCH_3-Gruppen), 3.03 (m, 2H, benz. H), 2.35 (m, 2H, $-CH_2-N=$), 2.30 (s, 6H, $-N(CH_3)_2$), 1.85 (s, 3H, $O=C-CH_3$). – $C_{19}H_{26}N_2O_3$ (330.4) Molmasse 330 (MS). – Ber. C 69.1 H 7.93 N 8.5 Gef. C 68.9 H 7.97 N 8.4.

9,10-Dimethoxy-N,N-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[h]isochinolinium-tosylat **(5a)**

Aus Ethylacetat 1.75 g glänzende Plättchen, Schmp. 172–176°, Ausb. 44 %. – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.22–7.87 (m, 8H, 4 arom. Prot. vom Naphthalin, 4 arom. H. vom Tosyl-Rest), 5.23 (br. s, 2H, Ar–CH_2–N), 4.10 (m, 2H, Ar–CH_2–C), 3.93, 3.71 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 3.46 (s, 6H, $=\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2$), 3.30 (m, 2H, CH_2–C), 2.22 (s, 3H, Tosyl-Rest). – $C_{24}H_{29}NSO_5$ (443.6). – Ber. C 65.0 H 6.59 N 3.2 S 7.2 Gef. C 64.4 H 6.80 N 3.0 S 7.2.

9,10-Dimethoxy-N,N-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[h]isochinoliniumiodid **(5c)**

440 mg **5a** in 10 ml Wasser werden durch eine kurze Säule (Amberlite IRA 400, Iodidform) geleitet. Man dampft die wäßrige Lösung ein und kristallisiert aus Methanol: 320 mg farbl. Plättchen, Schmp. 247–248°, Ausb. 81 %. – $C_{17}H_{22}NIO_2$ (339.3). Ber. C 51.1 H 5.55 N 3.5 Gef. C 51.2 H 5.54 N 3.4.

2-(Dimethylaminoethyl)-1-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-naphthalin **(6a)**

Durch präp. Schichtchromatographie auf Al_2O_3 (Laufmittel: Benzol/Triethylamin 90/10) konnten aus einer schmalen Zone mit einer Wanderungsgeschwindigkeit, welche die des Amids **3** wenig übertrifft, 30 mg eines farblosen Öls gewonnen werden: **6a** (Ausb. 1 %). – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.71–7.13 (m, 4H, 2 arom. H), 5.13 (s, 2H, Hydroxymethylengruppe), 4.10, 4.03 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 3.76 (m, 1H, OH), 3.05, 2.56 (m, m, 2H, 2H, Ar–CH_2–CH_2–N), 2.33 (s, 6H, –$N(CH_3)_2$. – $C_{17}H_{23}NO_3$ (289.4): Molmasse 289 (MS).

8-(Dimethylaminomethyl)-1,2-dimethoxy-7-vinyl-naphthalin **(6b)**

450 mg (1 mmol) **5a** in 5 ml Wasser werden über eine Säule mit Amberlite IRA 400 (frisch regeneriert durch 2N-NaOH) in die wäßrige Lösung der Quartären Ammoniumbase **5b** übergeführt. Es wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und 30 min am siedenden Wasserbad trocken erhitzt. Durch Extraktion mit Benzol erhält man nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen 165 mg Öl, das nicht kristallisiert werden konnte, Ausb. 60 %. – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.57 (m, 4H, arom. System), 7.20 (dd, 1H, J = 17.4 Hz: *trans*, X-Teil des vinyl. ABX-Systems), 5.64 (dd, 1H, J = 17.4 Hz), 5.37 (dd, 1H, J = 11.7 Hz), 4.14 (s, 2H, Benzyl. H), 3.91, 3.85 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 2.21 (s, 6H, –$N(CH_3)_2$). – $C_{17}H_{21}NO_2$ (271.4) Molmasse 271 (MS).

1-Dimethylaminomethyl-2-ethyl-7,8-dimethoxy-naphthalin **(7a)**

100 mg **6** in 10 ml MeOH werden mit 100 mg Pd/C 10 min unter Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die vom Katalysator abgetrennte Lösung dampft man i. Vak. zur Trockne und erhält 95 mg farbl. Öl, Ausb. 95 %. – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.59–7.20 (m, m, 4H), 4.13 (s, 2H, Ar-$\underline{CH_2}$–N), 3.97, 3.89 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 2.94 (qm, 2H, J = 8 Hz), 2.26 (s, 6H, –$N(CH_3)_2$), 1.24 (t, 3H, C–CH_3). – $C_{17}H_{23}NO_2$ (273.4) Molmasse 273 (MS).

2-Ethyl-7,8-dimethoxy-1-methyl-naphthalin **(7b)**

52 mg **6** in 5 ml Methanol werden mit 100 mg Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 2 h wird die vom Katalysator abgetrennte Lösung i. Vak. eingedampft. Man erhält 40 mg eines gelben, nicht kristallisierbaren Öls, Ausb. 91 %. – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.28 (Arom. System 4H), 3.91, 3.71 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 2.81 (s, 3H, Ar-CH_3), 2.80 (qu, 2H, CH_2, J = 8.5 Hz), 1.2 (t, 3H, C–CH_3). – $C_{15}H_{18}O_2$ (230.3) Molmasse 230 (MS).

9,10-Dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[h]isochinolin **(2a)**

260 mg des gut getrockneten Iodids **5c** in 15 ml wasserfreiem THF werden unter Stickstoffatmosphäre mit 2 ml 1M-$LiEt_3BH$ in THF versetzt. Man rührt diese Mischung 3 h bei 80 ° am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten wird das überschüssige Reagens mit 1 ml Wasser zersetzt und das THF i. Vak. abdestilliert. Man extrahiert den Rückstand dreimal mit Benzol, trocknet die org. Phase und dampft i. Vak. zur Trockne. Es verbleibt ein gelbstichiges Öl, das nicht kristallisierbar war, Ausb. 128 mg (85 %). – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.20 (Arom. AB-Systeme, 4H), 4.24 (s, Ar-CH_2–N, 2H), 3.91, 3.83 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 2.50 (s, 3H, =N–CH_3). – $C_{16}H_{19}NO_2$ (257.3) Molmasse 257 (MS). – **2a** · $HClO_4$: Aus Wasser farbl. Nadeln. – Schmp. 261–263°. – $C_{16}H_{20}NClO_6$ (357.79). Ber. C 53.7 H 5.63 N 3.9 Gef. C 53.7 H 5.69 N 3.7.

1-(Acetylaminomethyl)-2-(2-dimethylaminoethyl)-7,8-dimethoxy-naphthalin-methoiodid **(3a)**

150 mg (0.5 mmol) **3** werden mit wenigen Tropfen Methyliodid und 5 ml Methanol 5 min am Wasserbad erhitzt. Nachdem das Methanol i. Vak. abdestilliert wurde, bleibt ein gelber Schaum zurück, der nicht kristallisiert wurde, Ausb. 135 mg (63 %). – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.50 (m, 4H, arom. Protonen), 4.63 (d, 2H, Ar–$C\underline{H}_2$–N), 4.0, 3.95 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 3.46 (s, 9H, $\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$), 1.82 (s, 3H, Acetyl-Rest).

N-Ethyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenz[h]isochinolin **(2b)**

Eine Suspension von 500 mg (1.1 mmol) **3a** in 20 ml wasserfreiem THF wird unter Stickstoff mit 50 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 8 h bei 80° (Badtemp.) rückflußerhitzt. Nach der Zersetzung von überschüssigem Reagens mit 1 ml Wasser dampft man i.Vak. zur Trockne. Das verbleibende grüne Öl wird mit 5 ml 2N-NaOH 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen extrahiert man mit Benzol, trocknet über Na_2SO_4 und dampft i.Vak. zur Trockne. Es verbleiben 90 mg eines gelben Öls, das nicht kristallisiert werden konnte, Ausb. 31 %. – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.32 (Arom. AB-Systeme, 4H), 4.30 (s, 2H, Ar-$C\underline{H}_2$–N), 3.94, 3.86 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 3.04 (mt, 2H, Ar-$C\underline{H}_2$–C), 2.80 (t, 2H, N–CH_2–C), 2.70 (qu, 2H, CH_2–CH_3), 1.23 (t, 3H, CH_3–CH_2). – $C_{17}H_{21}NO_2$ (271.4) Molmasse 271 (MS).

2b · $HClO_4$: 200 mg (0.72 mmol) **2b** und 1 ml 2N–HCl werden mit 5 ml Wasser verdünnt. Dazu fügt man 100 mg $NaClO_4$. Es bildet sich ein gelber Niederschlag, der aus Wasser umkristallisiert wurde: Farbl. Nadeln, Schmp. 179–181°, Ausb. 225 mg (82 %). – $C_{17}H_{22}NClO_6$ (371.8) Ber. C 54.9 H 5.96 N 3.8 Gef. C 54.9 H 6.01 N 3.7.

7,8-Dimethoxy-2{2[N-methyl-N(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-aminoethyl]}-1-(2-oxopropyl)-naphthalin **(1e)**

900 mg (2.9 mmol) **1a** in trockenem Benzol werden unter Argon mit 1 ml Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester versetzt und 6 h erhitzt. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels i.Vak. wird das überschüssige Reagens durch Erhitzen i. Hochvak. entfernt. Es verbleibt ein hellgelbes Öl, das nach NMR-spektroskopischer Identifizierung weiter eingesetzt wird: 1,2 g (Ausb. 89 %) Rohprodukt. – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.36 (m, 4H, Aromat), 4.78 (s, 2H, O–CH_2–C), 4.40 (d, 2H, Ar–CH_2–C), 3.95, 3.81 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 3.44 (m, 4H, Ar–CH_2CH_2–N), 2.98 (s, 3H, NCH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3–CO).

10,11-Dimethoxy-2,3-dimethyl-4,5-dihydro-3H-naphth[1,2-d]azepin **(8)**

415 mg (0.88 mmol) **1e** in 5 ml THF und 5 ml 1M-NaH_2PO_4 werden mit 500 mg Zinkpulver versetzt und 48 h auf 50° Badtemp. gehalten. Man filtriert und destilliert das THF i.Vak ab. Man versetzt mit 1

ml 1M-HCl und extrahiert den unbasischen Anteil mit CH_2Cl_2. Nach dem Alkalisieren der wäßrigen Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es verbleiben 220 mg rötliches Öl, Ausb. 87 %. – IR ($CHCl_3$): 1595 cm^{-1} (Enamin). – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.53–6.80 (m, 5H, 4 aromat. H, H-1), 3.96, 3.82 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 3.43 (m, 2H, H-5), 2.99 (m, 2H, H-4), 2.79 (s, 3H, N–CH_3), 2.12 (s, 3H, C–CH_3). – $C_{18}H_{21}NO_2$ (283.4), Molmasse 283 (MS).

10,11-Dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-naphth[1,2-d]azepin **(9)**

220 mg (0.78 mmol) **8** werden in einer Suspension von 100 mg Pd/C in 40 ml Methanol 30 min in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Man saugt vom Katalysator ab und dampft die Lösung i. Vak. zur Trockne. Es verbleibt ein gelbes Öl (195 mg, Ausb. 89 %), das nicht kristallisiert. – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.65–7.08 (m, 4H, aromat. H), 4.00, 3.90 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 3.27–2.54 (m, 7H, H-1, H-2, H-4, H-5), 2.40 (s, 3H, NCH_3), 1.06 (d, 3H, J = 7 Hz, CH–CH_3). – $C_{18}H_{23}NO_2$ (285.4) Molmasse 285 (MS).

9 · *$HClO_4$*: 150 mg **9** werden in 2 ml 1M-HCl gelöst und mit überschüssigem Natriumperchlorat versetzt. Die Fällung wird aus Wasser kristallisiert: 140 mg farblose Nadeln, Schmp. 198–200°. – $C_{18}H_{24}NClO_6$ (385.8) Ber. C 56.0 H 6.27 N 3.6 Gef. C 56.1 H 6.31 N 3.4.

Literatur

+) Die Benz[*h*]isochinoline stehen in struktureller Beziehung zu den Benzomorphanen, die aufgrund ihrer analgetischen Wirkung in vielfacher Weise modifiziert wurden. So haben erst jüngst *E. Reimann* et al.[3] ein Octahydrobenz[f]isochinolin synthetisiert, das bei geringer akuter Toxizität in der Tat einen analgetischen Effekt besitzt.

1 W. Fleischhacker, H. Moitzi und B. Richter, Liebigs Ann. Chem. *1983,* 844.
2 W. Fleischhacker und F. Vieböck, Monatsh. Chem. *100,* 163 (1969).
3 W. Dammertz und E. Reimann, Arch. Pharm. (Weinheim) *315,* 27 (1982).
4 W. Fleischhacker und B. Richter, Chem. Ber. *112,* 2539 (1979).
5 A. Zabza, C. Wawrzenczyk und H. Kuczynski, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim. *22,* 855 (1974); C.A. *82,* 73196w (1975).
6 C. A. Grob, H. P. Fischer, W. Raudenbusch und J. Zergenyi, Helv. Chim. Acta *47,* 1003 (1964).
7 M. P. Crooke Jr. und R. M. Parlman, J. Org. Chem. *40,* 531 (1975).
8 J. I. De Graw, J. A. Lawson, J. L. Crase, H. L. Johnson, M. Ellis, E. T. Uyeno, G. W. Loew und D. S. Berkowitz, J. Med. Chem. *21,* 415 (1978).

[Ph 820]