

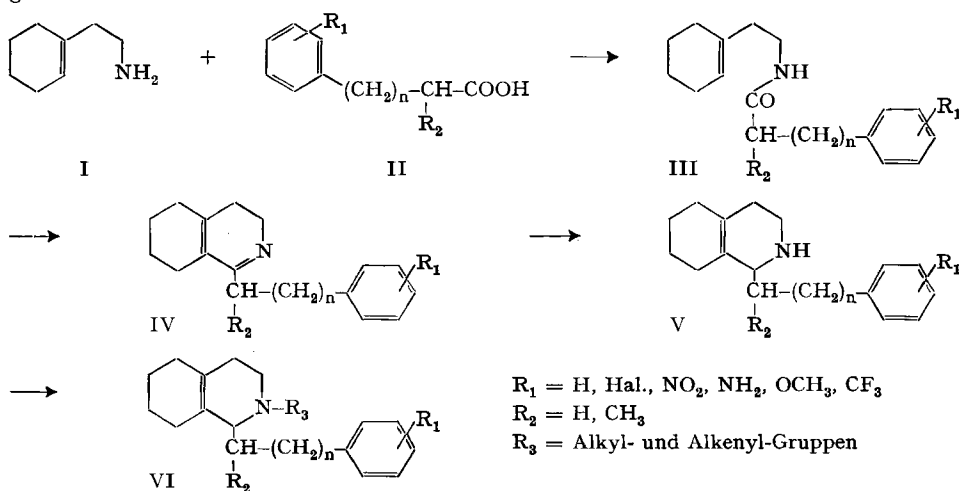
190. Synthesen in der Isochinolinreihe 1,2-substituierte Octahydroisochinoline

von M. Walter, H. Besendorf und O. Schnider

(14. VII. 61)

Von unserer Arbeitsgruppe ist eine Reihe von Octahydroisochinolininen beschrieben worden, z. B. 1949 das 1-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin¹⁾, ferner im Jahr 1956 verschiedene 1-(Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinoline²⁾. Diese Benzyl-octahydro-isochinolin-Derivate erwiesen sich wohl als spasmolytisch, nicht aber als analgetisch wirksam. Später wurde jedoch gefunden³⁾, dass 1-Phenylalkyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline, je nach der Länge des Alkylrestes und der Art der Substitution an den Phenylkernen, beachtliche spasmolytische und analgetische Wirkung zeigen.

Nun wurde die Synthese und pharmakologische Prüfung auf 1-(Phenylalkyl)-2-alkyl-octahydro-isochinoline ausgedehnt, wobei die zum Aufbau von Tetrahydroisochinolininen ausgearbeitete Methode³⁾ hier nach folgendem Reaktionsschema angewandt wurde:



Die einzelnen Arbeitsstufen werden im experimentellen Teil mit Beispielen beschrieben.

Die substituierten Phenylalkyl-carbonsäuren II sind bekannte Verbindungen, die in Tab. 1 mit den Literaturangaben zusammengestellt sind. Ihre Kondensation mit 2-[Cyclohexen-(1)-yl]-äthylamin I gelingt im allgemeinen leicht, besonders wenn ein saurer Ionenaustauscher vom Typ Amberlit IR 120 oder Dowex (in Säureform)

¹⁾ O. SCHNIDER & A. GRÜSSNER, *Helv.* **32**, 821 (1949).

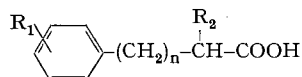
²⁾ J. HELLERBACH, A. GRÜSSNER & O. SCHNIDER, *Helv.* **39**, 429 (1956).

³⁾ A. BROSSI, H. BESENDORF, B. PELLMONT, M. WALTER & O. SCHNIDER, *Helv.* **43**, 1459 (1960).

als Katalysator zugesetzt wird. Die Säureamide III sind in Tab. 2 mit ihren Eigenschaften zusammengestellt, die allgemeine Darstellungsmethode ist im experimentellen Teil unter A beschrieben.

Der Ringschluss nach BISCHLER-NAPIERALSKY der Cyclohexenyläthylamide III zu den entsprechenden Hexahydroisochinolin IV lässt sich durch Kochen mit Phosphoroxchlorid in Benzol mit guten Ausbeuten durchführen, vor allem in Gegenwart katalytischer Mengen von Alkohol. Die Hexahydroisochinoline kristallisieren meist leicht, sind aber oft nicht sehr beständig. Darum sind diese Zwischenprodukte nicht rein isoliert, sondern nach schonender Aufarbeitung direkt mit Ni oder Pt in Methylalkohol zu den Octahydroisochinolin V hydriert worden. Die

Tabelle 1. Substituierte Phenylalkyl-carbonsäuren II



| R ₁ | R ₂ | n | Smp. °C | Sdp. bei (°C) | Torr | Lit. | Bemerkungen |
|--------------------|-----------------|---|---------|---------------|------|------|---|
| H | H | 1 | — | 154–157 | 12 | 4) | — |
| H | H | 2 | — | 163–168 | 12 | 5) | — |
| H | H | 3 | — | 174–180 | 12 | 6) | — |
| 4-OCH ₃ | H | 1 | 104–105 | — | — | 7) | — |
| 4-Cl | H | 1 | 122–124 | — | — | 8) | — |
| 4-Cl | H | 2 | 62 | 136 | 0,1 | 9) | — |
| 4-F | H | 1 | 95 | 105–107 | 22 | 10) | — |
| 4-NO ₂ | H | 1 | 166–168 | — | — | 11) | Smp. nach Lit. 163–164° |
| 4-NO ₂ | H | 2 | 92–93 | — | — | 12) | — |
| 4-NO ₂ | H | 3 | 84–85 | 175–180 | 0,1 | 13) | — |
| 2-NO ₂ | H | 1 | 115 | 216–220 | 12 | 14) | Wurde nach KONEK & PACSU ¹⁹⁾ nicht rein erhalten |
| 3-NO ₂ | H | 1 | 116–117 | — | — | 15) | — |
| 3-CF ₃ | H | 1 | 130–131 | 102 | 1 | 16) | — |
| H | CH ₃ | 1 | 37 | 101–102 | 11 | 17) | Wurde nicht analysenrein erhalten |
| 4-NO ₂ | CH ₃ | 1 | 120 | — | — | 18) | Wurde nicht analysenrein erhalten |

4) GATTERMANN, Praxis des organischen Chemikers, de Gruyter, Berlin 1954, S. 204.

5) E. L. MARTIN, Org. Synth., Coll. Vol. II, 499, J. Wiley, New York 1943.

6) J. T. PLATI, W. H. STRAIN & S. L. WARREN, J. Amer. chem. Soc. 65, 1274 (1943).

7) R. K. CALLOW, J. M. GULLAND & R. D. HAWORTH, J. chem. Soc. 1929, 1448.

8) S. GABRIEL & M. HERZBERG, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 2040 (1883).

9) S. SKRAUP & E. SCHWAMBERGER, Liebigs Ann. Chem. 462, 149 (1928).

10) K. KINDLER & LI TSAUPING, Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 324 (1941).

11) F. BEILSTEIN & A. KUHLEBERG, Liebigs Ann. Chem. 163, 132 (1872).

12) J. VAN DER SCHEER, J. chem. Soc. 1953, 2386.

13) J. T. PLATI, W. H. STRAIN & S. L. WARREN, J. Amer. chem. Soc. 65, 1275 (1943).

14) A. JAENISCH, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 2448 (1923).

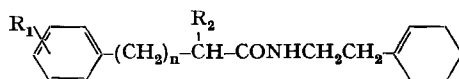
15) R. K. CALLOW, J. M. GULLAND & R. D. HAWORTH, J. chem. Soc. 1929, 1671.

16) L. F. FIESER, M. T. LEFFLER und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 70, 3201 (1948).

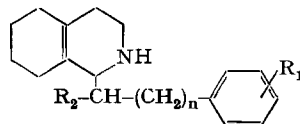
17) L. W. JONES & E. S. WALLIS, J. Amer. chem. Soc. 48, 174 (1926).

18) L. EDELEANU, J. chem. Soc. 53, 558 (1883).

19) F. v. KONEK & E. PACSU, Ber. deutsch. chem. Ges. 51, 858 (1918).

Tabelle 2. *Substituierte Säureamide III*

| R ₁ | R ₂ | n | Smp. °C | Sdp. bei (°C) | Torr | Kristallisationsmittel | Bemerkungen |
|--------------------|-----------------|---|---------|---------------|------|-----------------------------|------------------|
| H | H | 1 | 69–71 | — | — | Petroläther, h. sd. | — |
| H | H | 2 | 55–57 | 157–158 | 0,1 | Isopropyläther | — |
| H | H | 3 | 61–62 | — | — | Petroläther, h. sd. | — |
| 4-OCH ₃ | H | 1 | 90–92 | — | — | Toluol | — |
| 4-Cl | H | 1 | 115–117 | — | — | Petroläther, h. sd. | — |
| 4-Cl | H | 2 | — | 227–230 | 0,05 | — | nicht kristallin |
| 4-F | H | 1 | 94–95 | — | — | Petroläther, h. sd. | — |
| 4-NO ₂ | H | 1 | 138–140 | — | — | Essigester | — |
| 4-NO ₂ | H | 2 | — | — | — | — | nicht isoliert |
| 4-NO ₂ | H | 3 | — | 230–240 | 0,1 | — | nicht kristallin |
| 2-NO ₂ | H | 1 | 83 | — | — | Xylol/Petroläther (tf. sd.) | — |
| 3-NO ₂ | H | 1 | — | — | — | — | nicht isoliert |
| 3-CF ₃ | H | 1 | 83–84 | — | — | Xylol/Petroläther (tf. sd.) | — |
| H | CH ₃ | 1 | — | 165–168 | 0,10 | — | nicht kristallin |
| 4-NO ₂ | CH ₃ | 1 | 108 | 220–230 | 0,15 | Petroläther, h. sd. | — |

Tabelle 3. *1-Substituierte Octahydroisochinoline V*

| R ₁ | R ₂ | n | Darstellungsmethoden | Base/Salze | Krist.-Mittel | Formel & MG | Analyse/Ber.-Gef. | | | |
|--------------------|-----------------|---|----------------------|---------------------------------------|---------------------|--|-------------------|--------------|--------------|----------------|
| | | | | | | | % C | % H | % N | % Cl |
| H | H | 1 | A, B, C | Oxalat Smp. 191° HCl Smp. 197–198° | Methanol Alkohol | C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N (331,31) | 68,85 69,28 | 7,61 7,67 | — — | — — |
| H | H | 2 | A, B, C | Oxalat Smp. 154° | Methanol | C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N (345,33) | 69,53 69,62 | 7,89 7,75 | 4,06 3,91 | — — |
| 4-OCH ₃ | H | 1 | A, B, C | Oxalat Smp. 196° | Wasser | C ₂₀ H ₂₇ O ₅ N (361,33) | 66,45 66,87 | 7,53 7,69 | — — | — — |
| 4-Cl | H | 1 | A, B, C | HCl Smp. 190° | Wasser | C ₁₇ H ₂₃ NCl ₂ (312,20) | 65,37 65,45 | 7,43 7,23 | — — | 22,69 22,89 |
| 4-F | H | 1 | A, B, C | HCl Smp. 235° | Wasser | C ₁₇ H ₂₃ NFCl (295,74) | 69,00 68,84 | 7,84 7,77 | — — | 11,94 11,93 |
| 4-NO ₂ | H | 1 | A, B, D | Base Smp. 70° HCl Smp. 248–250° | Methanol Wasser | C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₂ (286,29) | 71,28 71,18 | 7,76 7,79 | 9,79 9,92 | — — |
| 4-NO ₂ | H | 3 | A, B, D | Oxalat Smp. 145° | Alkohol/ Äther | C ₂₁ H ₂₈ O ₆ N ₂ (404,35) | 62,34 62,35 | 6,98 6,78 | 6,93 7,32 | — — |
| 4-NO ₂ | CH ₃ | 1 | A, B, D | Oxalat Smp. 132° | Alkohol | C ₂₀ H ₂₆ O ₆ N ₂ (390,33) | 61,51 60,82 | 6,71 6,62 | 7,18 7,45 | — — |
| 2-NO ₂ | H | 1 | A, B, D | HCl Smp. 245° | Alkohol/ Aceton | C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl (322,75) | 63,23 63,02 | 7,18 6,91 | 8,68 8,56 | — — |
| 3-NO ₂ | H | 1 | A, B, D | HCl Smp. 195° | Alkohol/ Aceton | C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl (322,75) | 63,23 63,49 | 7,18 7,35 | — — | — — |
| H | H | 3 | A, B, C | Oxalat Smp. 112° | Essigester | C ₂₂ H ₃₁ O ₄ N (373,37) | 70,73 70,42 | 8,36 8,28 | — — | — — |

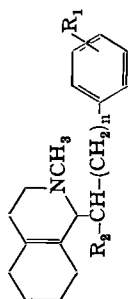


Tabelle 4. 1-Substituierte 2-Methyl-octahydro-isoquinoline VI

| R ₁ | R ₂ | n | Darstellungs- methoden | Base/Salze | Krist.-Mittel | Formel & MG | Analyse / Ber.-Gef. | | | | | | |
|--------------------|-----------------|---|---------------------------|--|--|---|-------------------------|----------------------|--------------|-----------------|-----------------|-------------|-------|
| | | | | | | | % C | % H | % N | % Cl | % Br | | |
| H | H | 1 | A, B, C, E | Oxalat Smp. 145° HCl Smp. 140° HCl Smp. 175° | Essigester Wasser Essigester | C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N (345,32) C ₁₈ H ₂₃ NCl (305,79) | 69,53 69,88 74,59 | 7,88 7,99 9,23 | 4,05 3,91 | — — 11,60 | — — 11,52 | — — — | |
| H | CH ₃ | 1 | A, B, C, E | Sdp. 200°/14 Torr | — | C ₁₈ H ₂₃ N (261,32) | 84,70 | 10,12 | 5,20 | — | — | — | — |
| 4-OCH ₃ | H | 1 | A, B, C, E | Oxalat Smp. 112° | Wasser | C ₂₁ H ₂₉ O ₂ N (375,35) | 67,17 | 7,79 | 3,78 | — | — | — | 3,73 |
| 4-Cl | H | 1 | A, B, C, E | Oxalat Smp. 130° | Wasser | C ₂₀ H ₂₅ O ₂ NCl (379,78) | 63,22 | 6,90 | — | 9,34 | — | — | — |
| 4-F | H | 1 | A, B, C, E | HCl Smp. 189° | Aceton | C ₁₈ H ₁₉ NFCl (309,76) | 69,77 | 8,14 | — | 11,45 | — | — | — |
| 4-Cl | H | 2 | A, B, C, E | Oxalat Smp. 105° | Wasser | C ₂₁ H ₂₅ O ₂ NCl (393,80) | 69,80 | 8,17 | — | 11,47 | — | — | — |
| 3-CF ₃ | H | 1 | A, B, C, F | Oxalat Smp. 125° | Essigester | C ₂₁ H ₂₅ O ₂ NF ₃ (413,33) | 64,08 | 7,31 | — | 8,72 | — | — | — |
| 4-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, F | Oxalat Smp. 152° HCl Smp. 195° HBr Smp. 205° | Aceton Aceton Alkohol | C ₂₀ H ₁₉ O ₂ N ₂ (390,33) | 61,51 | 6,71 | 7,18 | — | — | — | — |
| 4-NO ₂ | H | 2 | A, B, C, E, G | Sdp. 160-170°/ 0,1 Torr HBr Smp. 212° | — Aceton | C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₂ Br (395,25) | 57,71 | 6,89 | 7,25 | — | — | — | 20,22 |
| 4-NO ₂ | H | 3 | A, B, D, F | Oxalat Smp. 157° | — | C ₂₀ H ₂₃ O ₂ N ₂ (328,34) | 73,12 | 8,59 | 8,53 | — | — | — | — |
| 4-NO ₂ | CH ₃ | 1 | A, B, D, F | HBr Smp. 212° | Aceton | C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₂ Br (395,25) | 72,98 | 8,74 | 8,72 | — | — | — | — |
| 2-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, F | Oxalat Smp. 157° | Methanol/Äther | C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N ₂ (390,33) | 57,97 | 7,05 | 7,18 | — | — | — | 20,22 |
| 3-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, F | HBr Smp. 207° | Alkohol/Aceton | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Br (381,23) | 61,53 | 6,79 | 7,23 | — | — | — | 20,30 |
| 4-NH ₂ | H | 1 | aus 4-NO ₂ | Dioxalat Smp. 155° | Methanol | C ₂₃ H ₃₀ O ₂ N ₂ (450,37) | 56,69 | 6,60 | 6,28 | — | — | — | — |
| 4-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, E, J | (-) HCl Smp. 220° (-) HBr Smp. 215° (+) HCl Smp. 220° (+) HBr Smp. 218° | Methanol Methanol Alkohol Methanol/Aceton | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl (336,77) | 56,71 | 6,49 | — | — | — | — | 20,96 |
| 4-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, E, J | | | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl (336,77) | 58,18 | 6,71 | — | — | — | — | 20,98 |
| 4-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, E, J | | | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl (336,77) | 64,19 | 7,49 | — | — | — | — | 6,22 |
| 4-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, E, J | | | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl (336,77) | 64,00 | 7,10 | — | — | — | — | — |
| 4-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, E, J | | | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl (336,77) | 64,19 | 7,49 | — | — | — | — | — |
| 4-NO ₂ | H | 1 | A, B, D, E, J | | | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl (336,77) | 64,47 | 7,54 | — | — | — | — | — |

Nitroverbindungen liessen sich mit KBH_4 in Methylalkohol reduzieren. In Tab. 3 sind die Octahydroisochinoline mit ihren Eigenschaften und analytischen Daten zusammengestellt; ihre allgemeine Darstellungsmethode ist im experimentellen Teil unter B beschrieben, und die Hydrierungsmethoden sind es unter C und D.

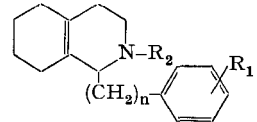
Die N-Methylierung erfolgte durch Reduktion der N-Hydroxymethyl-Verbindungen mit Wasserstoff, unter Verwendung von Ni als Katalysator (vgl. exper. Teil E), oder mit Ameisensäure (exper. Teil F). Die 1-substituierten 2-Methyl-octahydro-isochinoline sind mit ihren Eigenschaften und analytischen Daten in Tab. 4 zusammengestellt.

Die Nitro-Gruppe kann auch durch nachträgliche Nitrierung der 1-Phenylalkyl-2-methyl-octahydro-isochinoline eingeführt werden. Die Nitrierung gelingt mit 100-proz. Salpetersäure in Eisessig, verläuft aber meistens uneinheitlich, und es konnten bisher nur die p-Nitro-Verbindungen rein gefasst werden (vgl. exper. Teil G). Beim 1-Phenylisopropyl- und 1-(Phenyl-n-butyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin versagte die direkte Nitrierung, weil sie so unvollständig verlief, dass eine Trennung von o-, p- und nicht nitrierten Produkten nicht möglich war.

Die Nitro-Verbindungen lassen sich durch Reduktion leicht in die entsprechenden Amino-Verbindungen überführen. Amino- und Acetylamino-Verbindungen sind analgetisch unwirksam, aber es können über die SANDMEIER-Reaktion verschiedene Substituenten eingeführt werden. So wurden 1-(4'-Chlorphenyläthyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin und 1-(4'-Chlorphenyl-n-propyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin hergestellt, die mit den aus den entsprechenden 4-Chlorphenyl-alkyl-carbonsäuren gewonnenen Präparaten identisch waren. Damit ist die 4-Stellung der Nitro-Gruppen in den Ausgangsstoffen (vgl. exper. Teil G) bewiesen.

In Tab. 5 sind homologe N-substituierte Octahydroisochinoline zusammengestellt, die sich aber alle als pharmakologisch wenig oder nicht wirksam erwiesen.

Tabelle 5. *Homologe N-substituierte Octahydroisochinoline*
Darstellung nach Vorschrift H



| R ₁ | R ₂ | n | Salz | Krist.-Mittel | Formel & MG | Analyse / Ber.-Gef. | | | | |
|-------------------|---------------------|---|---------------------|----------------------------|--|---------------------|------|------|------|-------|
| | | | | | | % C | % H | % N | % Cl | % Br |
| H | Allyl- | 2 | HBr Smp. 194° | Essigester | C ₂₀ H ₂₉ NBr (362,25) | 66,28 | 7,79 | — | — | 22,06 |
| H | Allyl- | 3 | HBr Smp. 130° | Essigester/ Petroläther | C ₂₁ H ₃₀ NBr (376,28) | 66,99 | 7,90 | — | — | 22,17 |
| 4-Cl | Allyl- | 2 | HBr Smp. 183° | Alkohol | C ₂₀ H ₂₇ NCIBr (396,70) | 60,52 | 6,86 | — | — | — |
| 4-NO ₂ | Allyl- | 2 | HBr Smp. 203° | Alkohol/ Äther | C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₂ Br (407,25) | 58,95 | 6,68 | — | — | 19,62 |
| 4-NO ₂ | Propyl- | 2 | HCl Smp. 178° | Alkohol | C ₂₀ H ₂₉ O ₂ N ₂ Cl (364,81) | 65,82 | 8,01 | — | 9,72 | — |
| 4-NO ₂ | Isoamyl- | 2 | HBr Smp. 176° | Alkohol/ Äther | C ₂₂ H ₃₃ O ₂ N ₂ Br (437,31) | 60,10 | 7,40 | — | — | 18,30 |
| 4-NO ₂ | Dimethyl- allyl- | 2 | Oxalat Smp. 134° | Aceton | C ₂₄ H ₃₂ O ₆ N ₂ (444,40) | 64,83 | 7,26 | 6,31 | — | — |
| | | | | | | 64,64 | 7,25 | 6,39 | — | — |

Die N-Alkylierung ist allgemein mit Alkylbromiden und Pottasche in Dimethylformamid bei 140–150° durchgeführt worden (siehe unter H im exper. Teil).

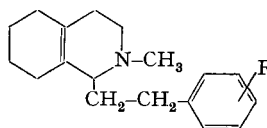
Spaltung in die optischen Antipoden. – Die 1-substituierten Octahydroisochinoline werden als Racemate erhalten und können in die optischen Isomeren aufgespalten werden. Die Spaltung gelingt im Falle von 1-(4'-Nitrophenyläthyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin gut mit Dibenzoyl-D-weinsäure. Das Salz der (–)-drehenden Komponente fällt aus Aceton annähernd optisch rein aus und liefert bei der Spaltung eine (+)-drehende Base, deren halogenwasserstoffsäure Salze (–)-drehend sind. Aus den Aceton-Mutterlaugen kann die (–)-drehende Base gewonnen werden, die sich über das (+)-drehende Hydrobromid leicht reinigen lässt.

Resultate der pharmakologischen Prüfung. Die analgetische Wirkung der Verbindungen wurde nach der Wärmereiz-Methode von F. GROSS²⁰⁾ an Mäusen bestimmt. Es wird die Reaktionszeit vor und zu verschiedenen Zeiten nach der Applikation der Substanzen gemessen. Die ED 50 wurde graphisch ermittelt.

In Tabelle 6 ist die analgetische Wirkung für Präparate wiedergegeben, die in 1-Stellung phenyläthyl- und in 2-Stellung methyl-substituiert sind. Die im Phenylrest nicht substituierte Verbindung ist nicht wirksam. Bei Eintritt eines Substituenten hängt die Wirkung von Stellung und Art desselben ab. So ist 4'-NO₂- wirksamer als 2'- und 3'-NO₂-. Ferner ist NO₂- in 4'-Stellung wirksamer als Halogen in 4'-Stellung.

Von den optischen Antipoden der 4'-NO₂-Verbindung ist die (+)-Base stärker wirksam als das Racemat. Auch die (–)-Base hat eine gewisse analgetische Wirkung. Die (+)-Form ist analgetisch dreimal wirksamer als *Codeinum phosphoricum* (vgl. Tab. 6).

Tabelle 6. *Analgetische Wirkung von 1-Phenyläthyl-2-methyl-octahydro-isochinolinen an der Maus*



| R | Opt. Form | DL 50 Maus s. c. mg/kg | Analgesie*) ED 50 Maus s. c. mg/kg |
|-------------------------------|-------------|------------------------------|---|
| H | <i>rac.</i> | 220 | unwirksam |
| 2'-NO ₂ | <i>rac.</i> | 350 | 25 |
| 3'-NO ₂ | <i>rac.</i> | 500 | 84 |
| 4'-NO ₂ | <i>rac.</i> | 190 | 15 |
| 4'-NO ₂ | (–) | 125 | 29 |
| 4'-NO ₂ | (+) | 250 | 8,5 |
| 4'-Cl | <i>rac.</i> | 350 | 220 |
| 4'-F | <i>rac.</i> | 200 | 100 |
| <i>Codein. phosphoric.</i> | | 200 | 25 |
| *) 50–100 Mäuse pro Präparat. | | | |

²⁰⁾ F. Gross, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 5, 31 (1947).

Die Prüfung weiterer Vertreter der Reihe hat ergeben, dass Verlängerung der Phenyläthyl-Seitenkette auf Phenylbutyl zu Verlust der analgetischen Wirkung führt. Verbindungen mit Phenylpropyl- und Phenylisopropyl-Seitenkette sind dagegen ähnlich stark wirksam wie die entsprechenden Phenyläthyl-Verbindungen.

Variation des Substituenten in 2-Stellung hat gezeigt, dass sekundäre Amine und tertiäre Amine, die am Stickstoff einen anderen Rest tragen als Methyl, nicht analgetisch wirksam sind.

Neben der analgetischen Wirkung besitzen die Verbindungen auch spasmolytische Eigenschaften.

Experimenteller Teil²¹⁾

A. Herstellung der Phenylalkyl-carbonsäure-cyclohexenyläthylamide. – *4-Nitro-dihydrozimtsäure-cyclohexenyläthylamid* (III, $R_1 = NO_2$, $R_2 = H$, $n = 1$). 195,1 g 4-Nitro-dihydrozimtsäure (1 Mol) werden mit 131,5 g Cyclohexenyläthylamin (1,05 Mol) in 600 ml Xylol mit 5 g (ca. 3% auf Phenylalkyl-carbonsäure berechnet) Amberlit IR 120 (in saurer Form) unter dem Rückflusskühler mit Wasserabscheider 5–15 Std. gekocht, bis 1 Mol Wasser abgeschieden ist. Dann wird heiss vom Katalysator abgesaugt und gekühlt. Nach einigen Std. wird kalt abgesaugt. Durch Einengen der Mutterlauge kann fast quantitative Ausbeute erreicht werden. Das Säureamid schmilzt bei 138° und ist annähernd rein. Das Material ist für die weitere Verarbeitung rein genug. Eine Reinkristallisation kann, wenn nötig, aus Essigester geschehen; der Smp. erreicht 138–140°.

B. Cyclisierung der Phenylalkyl-carbonsäure-cyclohexenyläthylamide. – *1-(4'-Nitrophenyläthyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin* (IV, $R_1 = NO_2$, $R_2 = H$, $n = 1$). 302,3 g 4-Nitro-dihydrozimtsäure-cyclohexenyläthylamid (1 Mol) werden mit 415 g (250 ml) $POCl_3$ (2,70 Mol) in 3 l trockenem Benzol mit 2 ml Alkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Lösungsmittel und $POCl_3$ -Überschuss werden im gelinden Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit ca. 1 l Wasser langsam erwärmt und 15 Min. gekocht. Dann wird die saure wässrige Lösung direkt mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt (3–4mal), die Chloroformlösung mit Sodalösung und mit Wasser gewaschen und im Teilvakuum bei max. 50° Badtemperatur abdestilliert. Der Rückstand (ca. 300g) wird nach 2maligem Abdestillieren mit Methanol direkt zur Hydrierung eingesetzt.

C. Katalytische Hydrierung der Hexahydroisochinoline. – Die nach Methode B hergestellten Hexahydroisochinoline, die keine NO_2 -Gruppe tragen, können im 10fachen Volumen Methylalkohol gelöst und mit ca. 20% RANEY-Ni-Katalysator bei Raumtemperatur durch Schüttern im H_2 -Strom hydriert werden. Die Hydrierung verläuft langsam und wird, eventuell unter Zusatz von frischem Katalysator, fortgesetzt, bis die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Die Reinigung gelingt über die Oxalate.

1-Phenyläthyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (V, $R_1 = H$, $R_2 = H$, $n = 1$). 70 g $CHCl_3$ -Rückstand von 1-Phenyläthyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin (durch Cyclisierung von 75 g Dihydrozimtsäurecyclohexenyläthylamid nach B gewonnen) werden in 700 ml Methanol gelöst und mit 20 g Ni-Katalysator (feucht) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die theoretische Menge Wasserstoff ist nach ca. 1–2 Tagen aufgenommen. Nun wird zum Kochen erhitzt, hierauf vom Katalysator abgesaugt, vom Lösungsmittel abdestilliert, ammoniakalisch gestellt und mit Äther oder Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Man erhält 70 g rohes 1-Phenyläthyl-octahydro-isochinolin, das direkt weiter verarbeitet werden kann. Zur Reindarstellung eignet sich das Oxalat, das aus Methanol (mit 1 Mol. Oxalsäure) leicht in farblosen Prismen kristallisiert und bei 191–192° schmilzt. Ausbeute ca. 70% (auf Amid berechnet).

D. Reduktion der Hexahydroisochinoline mit KBH_4 . – Der nach B erhaltene $CHCl_3$ -Rückstand von 1-Nitrophenylalkyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin wird in der 10fachen Menge Methanol aufgenommen; unter Rühren bei Raumtemperatur wird mindestens 1 Mol. KBH_4 in 3–4 Portionen zugesetzt und bei Raumtemperatur 15–20 Std. stehengelassen. Oft kristallisieren dabei die Octahydroisochinoline weitgehend rein aus. Die Methanollösung wird im Vakuum kon-

²¹⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert.

zentriert, mit Wasser verdünnt, ammoniakalisch mit Äther wiederholt ausgeschüttelt und durch Konzentrieren der Ätherlösung die Octahydroisochinoline gewonnen.

1-(4'-Nitrophenyläthyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (V, $R_1 = NO_2$, $R_2 = H$, $n = 1$). 300 g $CHCl_3$ -Rückstand (aus 302 g 4-Nitro-hydrozimtsäure-cyclohexenyläthylamid, nach Verfahren B gewonnen) werden in 3 l Methylalkohol gelöst, innert 2 Std. langsam mit 60 g KBH_4 versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. 1-(4'-Nitrophenyläthyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin fällt annähernd rein mit dem Smp. 62–65° aus. Weitere Mengen werden durch Konzentrieren der Mutterlauge gewonnen. Die Totalausbeute erreicht 240 g (84%).

E. N-Methylierung nicht NO_2 -haltiger Octahydroisochinoline. – Die Methylierung wird nach bekannter Methode durch katalytische Reduktion der Hydroxymethyl-Verbindungen durchgeführt.

1-(4'-Fluorphenyläthyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (VI, $R_1 = F$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $n = 1$). 10 g 1-(4'-Fluorphenyläthyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin werden in 100 ml Methylalkohol und 3 ml 40-proz. wässriger Formaldehydlösung gelöst. Dann werden 10 g RANEY-Ni-Katalysator zugesetzt und bei Raumtemperatur im H_2 -Strom geschüttelt, bis die berechnete Menge H_2 aufgenommen ist. Eventuell auskristallisierte Base wird nun durch Erwärmen in Lösung gebracht, vom Ni-Katalysator abgesaugt und zur Kristallisation im Vakuum konzentriert. Die N-Methyl-Verbindung kristallisiert auf Zusatz von alkoholischer Salzsäure in Blättchen als Hydrochlorid aus und wird aus Acton umkristallisiert; Smp. 237–238°. Ausbeute 60%.

F. N-Methylierung NO_2 -substituierter Octahydroisochinoline. – Die Methylierung gelingt leicht durch kurzes Kochen mit der ca. $2\frac{1}{2}$ -fachen Menge eines Gemisches gleicher Teile Formaldehyd und Ameisensäure.

1-(4'-Nitrophenyläthyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (VI, $R_1 = NO_2$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $n = 1$). 240 g 1-(4'-Nitrophenyläthyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin werden mit je 290 ml reiner 100-proz. Ameisensäure und 40-proz. wässriger Formaldehyd $\frac{3}{4}$ Std. gekocht; dann wird im Vakuum abdestilliert und die Base durch Ausschütteln mit Ammoniak und Äther isoliert. Der Ätherrückstand wird in 1 l Alkohol gelöst und mit alkoholischer Salzsäure kongosauer gestellt. Das Hydrochlorid kristallisiert aus und wird aus Alkohol umgelöst, bis der Smp. 195° erreicht ist. Es werden 220 g (87%) erhalten.

G. Direkte Nitrierung von 1-Phenylalkyl-2-methyl-octahydro-isochinolin. – *1-(4'-Nitrophenyläthyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin* (VI, $R_1 = NO_2$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $n = 1$). Die direkte Nitrierung gelingt mit einem Gemisch rauchender HNO_3 und Eisessig nach folgender Vorschrift: 170 g destillierte 1-Phenyläthyl-2-methyl-octahydro-isochinolin-Base werden in 350 ml Eisessig gelöst. Bei 0–5° wird ein vorbereitetes Gemisch von 11 99–100-proz. HNO_3 und 700 ml Eisessig (bei 0–5° mischen ohne zu unterkühlen!) unter Rühren langsam zugetropft. Dann wird noch 5 Std. gerührt und über Nacht bei 0° gehalten. Nun wird mit Eis verdünnt, mit konz. NH_3 alkalisch gestellt und das nitrierte Produkt mit Chloroform ausgezogen. Es werden 160–180 g Nitrobase erhalten, die in 200 ml Essigester gelöst und mit einer gesättigten Lösung von 67–76 g Oxalsäure-dihydrat in Essigester versetzt werden. Das Oxalat kristallisiert beim Stehen über Nacht aus, wird abgesaugt und aus 1,2 l Aceton unter Zusatz von 200 ml Wasser umgelöst. Es werden 130 g Oxalat mit dem Smp. 151° erhalten.

H. N-Alkylierung der 1-Phenylalkyl-octahydro-isochinoline. – Zur N-Alkylierung wurde allgemein folgende Methode verwendet:

1-(4'-Nitrophenyläthyl)-2-allyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (VI, $R_1 = NO_2$, $R_2 = H$, $R_3 = Allyl$, $n = 1$). 10 g 1-(4'-Nitrophenyläthyl)-octahydro-isochinolin-Base werden mit 5 ml (7 g) Allylbromid und 10 g frisch geglühter Pottasche in 60 ml Dimethylformamid auf 140–150° am Rückflusskühler unter Rühren erhitzt, bis keine Kohlensäure mehr weggeht. Dann wird von überschüssiger Pottasche abgesaugt, vom Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und in Alkohol das Hydrobromid mit 60-proz. wässriger HBr gewonnen. Das rohe Salz wird aus Alkohol unter Ätherzusatz umgelöst und schmilzt rein bei 203°. In den meisten Fällen gelingt die Kristallisation des Hydrobromids oder Oxalates mit Ausbeuten von 50–60%.

I. Spaltung in die optischen Antipoden. – Diese Spaltung ist nur mit *1-(4'-Nitrophenyläthyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin* wie folgt durchgeführt worden: 21 g der Base werden in 50 ml Aceton gelöst und mit 28 g (1,1 Äquiv.) Dibenzoyl-D-weinsäure, in Aceton gelöst, versetzt.

Beim Animpfen kristallisiert sofort die (-)-drehende Verbindung aus, die nach 1 Std. bei 0° abgesaugt wird. Es werden 15 g Dibenzoyltartrat erhalten, die nach Umlösen aus Methanol/Aceton bei 140° schmelzen und in Methanol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ [$c = 1$] zeigen. Das Dibenzoyltartrat wird mit Ammoniak und Äther zerlegt. Der Äther wird verdampft; die so isolierte Base zeigt bereits ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D^{20} = +10,6^\circ$ [$c = 1,7$ in Methylalkohol]. Das hieraus gewonnene Hydrobromid zeigt folgende Daten: Smp. 215°, $[\alpha]_D^{20} = -23,0^\circ$ [$c = 1,4$ in Methylalkohol]. Nach einmaligem Umlösen aus Methylalkohol: Smp. 214°, $[\alpha]_D^{20} = -25,0^\circ$ [$c = 1,2$ in Methylalkohol]. Aus den Mutterlaugen des Dibenzoyltartrates wird nun direkt die (-)-Base durch Ausschütteln des Verdampfungsrückstandes mit Ammoniak und Äther isoliert. Die Base zeigt bereits ein spezifisches Drehungsvermögen von $[\alpha]_D^{20} = -8,35^\circ$, die ein annähernd reines Hydrobromid mit Smp. 218° und einem Drehungsvermögen von $[\alpha]_D^{20} = +25,0^\circ$ ergibt. Nach einmaligem Umlösen aus Methylalkohol ist das Hydrobromid rein: Smp. 218–219°, $[\alpha]_D^{20} = +25,4^\circ$ [$c = 1,4$ in Methylalkohol]. Es sind von jeder Form 7 g (26%) reines Hydrobromid isoliert worden. Die hieraus hergestellten Hydrochloride zeigen folgende Daten: Smp. 220° (aus Methylalkohol), $[\alpha]_D^{20} = +$ oder $-27,0^\circ$ [$c = 1,4$ in Methylalkohol].

Die Smp. der halogenwasserstoffsäuren Salze des Racemates liegen auffallend viel tiefer: Smp. 192° für das Hydrobromid und Smp. 195° für das Hydrochlorid; die Spaltung in die optischen Antipoden kann darum leicht schon anhand des Smp. der Salze verfolgt werden.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis of substituted 1-phenylalkyl-2-alkyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinolines and their resolution into optical antipodes are described. 1-(Nitrophenylalkyl)-2-methyl derivatives are potent analgesics.

Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel

191. Zur Verteilung von tritiiertem Pentobarbital im Zentralnervensystem der Ratte¹⁾

von Karl Bernhard, Jean-Daniel Goetschel und Heribert Wagner

(15. VII. 61)

Unsere Untersuchungen über Verteilung und Stoffwechsel körperfremder Verbindungen, insbesondere pharmakologisch wirksamer Substanzen, haben für ein Psychoanalepticum, den Phenylpiperidyl-essigsäure-methylester (Ritalin), in den einzelnen Abschnitten des Zentralnervensystems eine verschiedene Anreicherung ergeben²⁾. Die spezifischen Aktivitäten waren für das Grosshirn stets höher als für Stammhirn, Kleinhirn, *Medulla oblongata* oder Rückenmark.

In den letzten Jahren wurden verschiedentlich auch Barbiturate in dieser Hinsicht untersucht. Auf spektrophotometrischem Wege prüften GOLDSCHMIDT und Mitarbeiter³⁾ nach Veronal-Gaben den Barbiturat-Gehalt des Gesamthirnes, der

¹⁾ Vorgetragen anlässlich der 57. Tagung des Schweizerischen Vereins für Physiologie, physiologische Chemie und Pharmakologie am 26. November 1960 in Fribourg.

²⁾ K. BERNHARD, U. BÜHLER & M. H. BICKEL, *Helv.* 42, 802 (1959).

³⁾ S. GOLDSCHMIDT, W. LAMPRECHT & E. HELMREICH, *Z. physiol. Chem.* 292, 125 (1953).