

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).

Medulla, des Kleinhirnes und des Cortex, wobei nach 5, 15, 20 und 30 Minuten in der Medulla, verglichen mit dem Gesamtgehirn, erhöhte Konzentrationen vorlagen.

Die 5-Äthyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure wird, auf Grund von Untersuchungen von ROTH und Mitarbeitern⁴⁾ und von TITUS & WEISS⁵⁾ mit Hilfe einer ¹⁴C-signierten Verbindung, nicht abgebaut. Zur Untersuchung der Verteilung des Pentobarbitals im Gehirn konnte daher eine Tritium-markierte Verbindung in Betracht gezogen werden. Bekanntlich ist Tritium im allgemeinen nur beschränkt brauchbar, sei es dass sich die Markierung nicht lokalisieren lässt oder Austauschreaktionen eintreten. Wir haben indessen nach WILZBACH⁶⁾ ein Präparat genügender Aktivität erhalten, das sich zur Beantwortung unserer Fragestellung eignete. Es wurde an weiße Ratten appliziert, die in Intervallen von einigen Stunden zur Aufarbeitung gelangten. Aus der Tab. 1 ist die Verteilung in den geprüften Organen und Exkreten ersichtlich. In der Tab. 2 sind die auf die resorbierte Aktivität berechneten Aktivitäten der Abschnitte des Zentralnervensystems dargestellt, und die Tab. 3 ergibt die bezüglichen spezifischen Aktivitäten. Nachdem unverändertes Material vorlag, liess sich aus der gemessenen Aktivität der Gehalt des Zentralnervensystems an Pentobarbital berechnen, worüber Tab. 4 Auskunft gibt.

Tabelle 1. *Prozentuale Verteilung der applizierten Aktivität*

Tier	1	2	3	4	5	6	7	8
Std. nach Applikation	1	1	2	3	6	24	24	24
Harn	4,13	4,17	27,10	46,40	58,40	46,30	*30,20	*32,80
Faeces	0	0	0	0	0	21,40	5,92	9,20
Magen-Darm mit Inhalt	51,80	41,10	33,30	17,00	16,50	4,34	2,66	1,27
Zentralnervensystem	0,85	0,97	0,59	0,37	0,30	0,39	0,22	0,23
Carcass	26,60	28,00	15,90	8,55	7,64	5,18	6,57	7,40
Leber	6,45	5,97	4,25	4,13	2,36	2,18	1,58	3,39
Blut	2,28	2,91	2,63	0,66	0,73	2,02	0,20	0,34
Total	92,11	83,12	83,77	77,11	85,93	81,81	47,35	54,63
* Harnverluste.								

Tabelle 2. *Aktivitäten pro mg Trockensubstanz in % der resorbierten Aktivität × 10³*

Applizierte Aktiv. c/min	1,135 · 10 ⁶ (in 15 mg)						1,892 · 10 ⁶ (in 25 mg)	
	1	2	3	4	5	6	7	8
Tier	1	1	2	3	6	24	24	24
Versuchsdauer Std. .	1	1	2	3	6	24	24	24
Grosshirn	3,77	3,43	1,52	0,92	0,75	0,64	0,40	0,40
Zwischenhirn	3,62	2,98	1,55	0,82	0,70	0,61	0,46	0,43
Kleinhirn	3,42	3,29	1,70	0,87	0,76	0,70	0,56	0,49
Nachhirn	3,04	2,90	1,49	0,97	0,65	0,83	0,83	0,88
Rückenmark	2,87	2,76	1,42	0,79	0,62	0,54	0,30	0,35

⁴⁾ L. J. ROTH, E. LEIFER, J. R. HOGNESS & W. H. LANGHAM, *J. biol. Chemistry* 178, 963 (1949).

⁵⁾ E. TITUS & H. WEISS, *J. biol. Chemistry* 214, 807 (1955).

⁶⁾ K. E. WILZBACH, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1013 (1957).

Tabelle 3. *Spezifische Aktivitäten der verschiedenen Zentralnervensystem-Abschnitte und des Blutes* c/min · mg Trockensubstanz

Applizierte Aktiv. c/min	1,135 · 10 ⁶ (in 15 mg)						1,892 · 10 ⁶ (in 25 mg)	
	1	2	3	4	5	6	7	8
Tier	1	1	2	3	6	24	24	24
Std. nach Applikation	1	1	2	3	6	24	24	24
Grosshirn	20,5	22,8	11,5	8,65	7,07	6,9	7,3	7,4
Zwischenhirn	19,8	19,8	11,8	7,73	6,58	6,6	8,5	8,1
Kleinhirn	18,7	22,0	13,0	8,12	7,18	7,4	10,3	9,2
Nachhirn	16,6	19,7	11,3	9,20	6,10	9,0	15,3	16,4
Rückenmark	15,7	18,4	10,8	7,42	5,89	5,9	5,5	6,5
Blut	19,4	25,4	20,8	6,18	5,75	—	4,5	4,3

Tabelle 4. *γ Pentobarbital im Gesamt-Gehirn und im Rückenmark*

Tier	1	2	3	4	5	6	7	8
Dauer Std.	1	1	2	3	6	24	24	24
Gehirn	98,1	117,9	62,7	42,1	34,7	43,5	43,8	47,2
Rückenmark	28,7	28,1	25,4	13,0	9,9	14,2	11,3	9,7

Experimentelles. — *Tritierung.* Wir lösten 1 g Äthyl-methylbutyl-barbitursäure in 5 ml abs. Äthanol, fügten 5 g Hyflo hinzu und trockneten nach Entfernung des Alkohols den Rückstand im Hochvakuum. Das auf diese Weise fein verteilte Pentobarbital blieb bei Zimmertemperatur während eines Monats in einem evakuierten Gefäss mit Tritiumgas (Aktivität 1 Curie) in Kontakt. Dann wurde mit Chloroform extrahiert, der Rückstand nach Entfernung des Lösungsmittels in absolutem Alkohol aufgenommen und dieser hernach wieder abgedampft. Durch dreimalige Wiederholung der Alkohol-Behandlung gelang die Eliminierung labil gebundenen Tritiums. Es resultierte 0,927 g schwach gelblich gefärbtes Pulver vom Smp. 127,5–131°, das papierchromatographisch geprüft wurde. Die Sichtbarmachung der Flecke erfolgte mit Quecksilbernitratlösung. Das Radiochromatogramm liess indessen eine weitere aktive Verbindung erkennen, welche weder mit Quecksilbernitrat noch Kobaltnitrat oder Kaliumpermanganat hervortrat. Wir reinigten das Präparat daher an einer Aloxkolonne (Aluminiumoxid «WOELM», alkalifrei mit 4% H₂O). Das aktive Produkt wurde in benzolischer Lösung auf die Kolonne gebracht und nachher mit Benzol-Äther-Mischungen eluiert. Nach dreimaliger Chromatographie erhielten wir 0,641 g reines, tritiertes Pentobarbital, Smp. 128–131°. Die spezifische Aktivität betrug 7,91 · 10⁴ c/min · mg und blieb auch für die aus ihrem Natriumsalz zurückgewonnene und dreimal umkristallisierte Säure gleich.

Aktivitätsmessungen. Die Aktivität aller Präparate ermittelten wir mit einem Liquid Scintillation Spectrometer Tri-Carb «PACKARD». Das Pentobarbital haben wir in einem Lösungsgemisch folgender Zusammensetzung gemessen: Toluol 3,0 ml, Äthanol 1,7 ml, Formamid 0,05 ml, Wasser oder H₂O₂ 0,05 ml. Das Toluol enthielt im Liter 4 g 2,5-Diphenyloxazol (PPO) und 0,05 g 1,4-Di-[2-(5-phenyloxazol)]-benzol (POPOP). Änderungen dieses Lösungsmittelgemisches oder der aktiven Komponenten (Geweblösungen anstelle von reinem Formamid oder Harn statt Formamid) bedingen eine andere spezifische Aktivität.

Das *Organmaterial* wurde im Vakuum bei 25° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und fein pulverisiert. Je zwei Einwaagen (15–25 mg Trockensubstanz) erhitzen wir mit einer bestimmten Menge reinstem Formamid während einer Stunde auf 120° und während einer Stunde auf 180°. Die dunkelbraunen Lösungen wurden nach Abkühlung gewogen. Den Carcass lösten wir bei Zimmertemperatur in 30-proz. methanolischer Kalilauge.

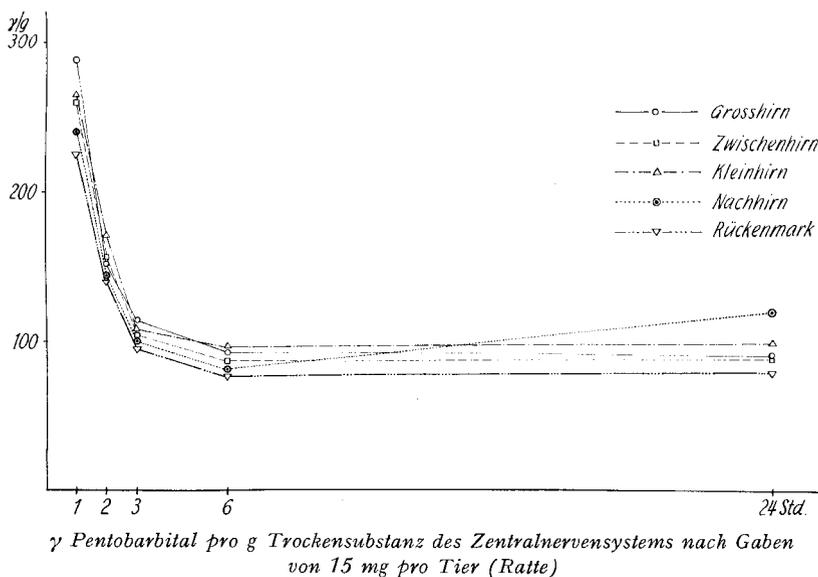
Zur Herstellung der Zählproben pipettierten wir je 0,05 ml solcher Lösungen in zwei Gläschen und wogen sie. Die Aufhellung gelang durch Zufügen von 0,05 ml Perhydrol (30-proz.) und Erwärmen im Ölbad auf 120° bis zum Aufschäumen. Die Zählansbeute dieser so erhaltenen farblosen, oder nur schwach gelblichen Lösungen war durchaus günstig. Nach dem Erkalten wurden 1,7 ml

Äthanol und 3,0 ml Toluol mit PPO- und POPOP-Zusatz beigefügt. Es resultierten völlig klare Proben, die sich auch bei 0° in der Zählkammer nicht entmischen. Von jedem Organ stellten wir vier Proben her. Kontrollversuche ergaben für Aufarbeitung und Probenherstellung keine Aktivitätsverluste.

Tierversuche. Männliche und weibliche weisse Ratten unseres Inzuchtstammes im Gewichte von etwa 200 g erhielten das Pentobarbital in wässriger Lösung, und zwar 6 Tiere je 15 mg auf einmal und 2 Tiere je 25 mg in zwei Malen. Nach Tötung in Narkose (1, 2, 3, 6, 24 Std.) wurden folgende Organe herauspräpariert: Magen-Darm-Tractus samt Inhalt, die Leber und das Zentralnervensystem, von den Riechkolben bis zur *Cauda equina*. Dieses trennten wir in Grosshirn (= Endhirn, Rinde und Mark-Lager), Zwischenhirn (*Thalamus*, Stammganglien) und einen Teil des Mittelhirnes, Kleinhirn, Nachhirn (*Pons* und *Medulla oblongata*) und hinteren Teil des Mittelhirnes. Die *Pia* haben wir möglichst weitgehend entfernt.

Diskussion der Ergebnisse. – Durch Gewinnung eines tritiierten Pentobarbitals konnte eine mit grösserem Arbeitsaufwand verbundene ¹⁴C-Signierung vermieden werden. Ratten resorbierten das leicht wasserlösliche Na-Salz im Verlaufe einer Stunde nur zur Hälfte. Die Anreicherung im Zentralnervensystem erreichte aber nach dieser Zeit bereits ein Maximum und sank schon nach zwei und drei Stunden merklich ab. Dasselbe trifft zu für das Blut und die Leber.

Die spezifischen Aktivitäten der einzelnen Abschnitte des Zentralnervensystems sind nach einer Stunde etwas unterschiedlich. Sie betragen für Nachhirn und Rückenmark weniger als für das Grosshirn. Schon nach zwei und drei Stunden sind die Werte aber praktisch annähernd gleich. Nach 24 Stunden hatte indessen das Nach-



hirn eine höhere spezifische Aktivität als das Grosshirn; sie betrug bei den Tieren 7 und 8 mehr als das Doppelte.

Die Körperflüssigkeiten enthielten kein Tritium, ein Austausch mit dem Körperwasser trat kaum ein. Nachdem die Verbindung auch keinen Abbau erfährt, konnten wir aus den gemessenen Aktivitäten die vorhandenen Mengen Pentobarbital berechnen (Figur). Das Gesamthirn wies nach 24 Stunden mit 50 γ noch rund die

Hälfte des schon nach einer Stunde vorhandenen Pentobarbitals auf, wobei indessen auch in diesem Falle wiederum nur ein Bruchteil eines Prozentes der applizierten Dosis vorliegt (vgl. Tab. 4). Die geprüfte Substanz wird relativ lange, besonders im Nachhirn, zurückgehalten.

Wir danken der KOMMISSION FÜR ATOMWISSENSCHAFT DES SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

SUMMARY

We prepared a tritium labelled 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbituric acid which was given to rats. After 60 minutes the specific activities of the telencephalon were equal to those of the blood. After three hours activities could be detected which remained nearly the same during the period of 24 hours for most parts of the nervous system. After 24 hours the total brain contained half as much pentobarbital as was found after one hour. The myelencephalon above all showed considerable quantities after doses of 25 mg had been given.

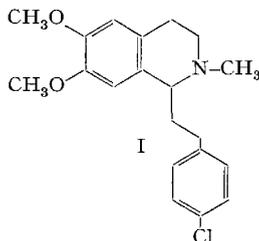
Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, Basel

192. Synthesen in der Isochinolinreihe
Zur Konfiguration von (-)-1-(p-Chlorphenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

von **A. Brossi** und **F. Burkhardt**

(22. VII. 61)

Kürzlich wurde über eine neue Klasse analgetisch wirksamer Verbindungen berichtet¹⁾, von denen *rac.*-1-(p-Chlorphenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (I)²⁾ für die klinische Prüfung ausgewählt wurde. Im Verlaufe pharmakologischer Untersuchungen hat es sich gezeigt, dass die analgetische Wirkung auf den (-)-drehenden³⁾ Antipoden von I beschränkt ist. Es war deshalb von Interesse, die Konfiguration dieses Enantiomeren zu bestimmen.



¹⁾ Helv. 43, 1459 (1960).

²⁾ Interne Bezeichnung: Ro 4-1778/1.

³⁾ Mit (+)- oder (-)- ist, sofern nicht anders vermerkt, das spez. Drehungsvermögen $[\alpha]_D$, gemessen in Methanol bei 25° ($c = 1,0$), gemeint. Genauigkeit $\pm 2^\circ$ (vgl. auch ¹⁰⁾).