

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.

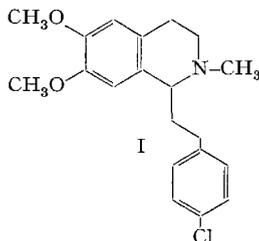
Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, Basel

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.

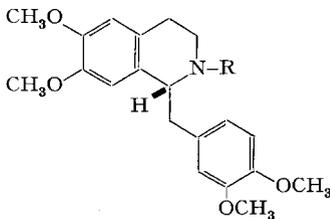


¹⁾ Helv. 43, 1459 (1960).

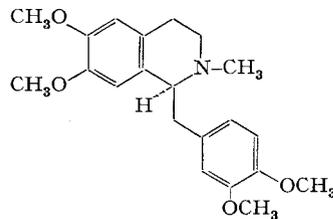
²⁾ Interne Bezeichnung: Ro 4-1778/1.

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⁾).

Anhaltspunkte für die Konfiguration ergibt die Abhängigkeit des optischen Drehungsvermögens von der Polarität des verwendeten Lösungsmittels⁴⁾ und der Wellenlänge⁶⁾, sofern geeignete Vergleichssubstanzen bekannter Konfiguration zur Verfügung stehen. Dies ist nun in der 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Reihe der Fall, wo im (+)-Tetrahydropapaverin (II) und dem daraus von uns hergestellten kristallinen (-)-N-Acetylderivat III Verbindungen vorliegen, deren Konfiguration durch die Arbeiten von HARDEGGER *et al.*⁷⁾ feststeht. Auch das natürliche (+)-Laudanosin (IV) ist für Vergleichszwecke geeignet^{4) 7)}.



(+)-II, R = -H
 (-)-III, R = -CO-CH₃
 (-)-IV, R = -CH₃



(+)-IV

Um die Richtigkeit der mit Hilfe optischer Methoden ermittelten Konfiguration zu überprüfen, haben wir ferner (-)-I mit (+)-1-Hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Calycotomin, V) verknüpft, dessen Konfiguration kürzlich von BATTERSBY *et al.* aufgeklärt wurde⁵⁾.

*Verhalten des spez. optischen Drehungsvermögens in Lösungsmitteln verschiedener Polarität*⁸⁾. Die Messungen wurden nicht allein auf den (-)-drehenden Antipoden von I beschränkt, sondern auch damit leicht verknüpfbare Derivate einbezogen. Diese liegen im (+)-Styryl-Derivat VIII, seinem (-)-N-Acetylderivat IX, dem gesättigten sek. (+)-Amin X und seiner (-)-N-Acetylverbindung XI vor. Alle diese Verbindungen besitzen die gleiche Konfiguration wie (-)-I, da letzteres aus (+)-VIII durch katal. Hydrierung zu (+)-X und anschließende N-Methylierung erhalten wird. Das als Ausgangsmaterial benötigte opt. akt. Styryl-Derivat (+)-VIII konnte leicht durch optische Spaltung des Racemates bereitet werden¹⁾.

4) Vgl. die Arbeiten von W. LEITHE, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 1261 (1934) und frühere Arbeiten, sowie F. ŠANTAVÝ, M. MATUROVÁ, A. NĚMEČKOVÁ & M. HORÁK, Collect. czechoslov. chem. Commun. 25, 1901 (1960).

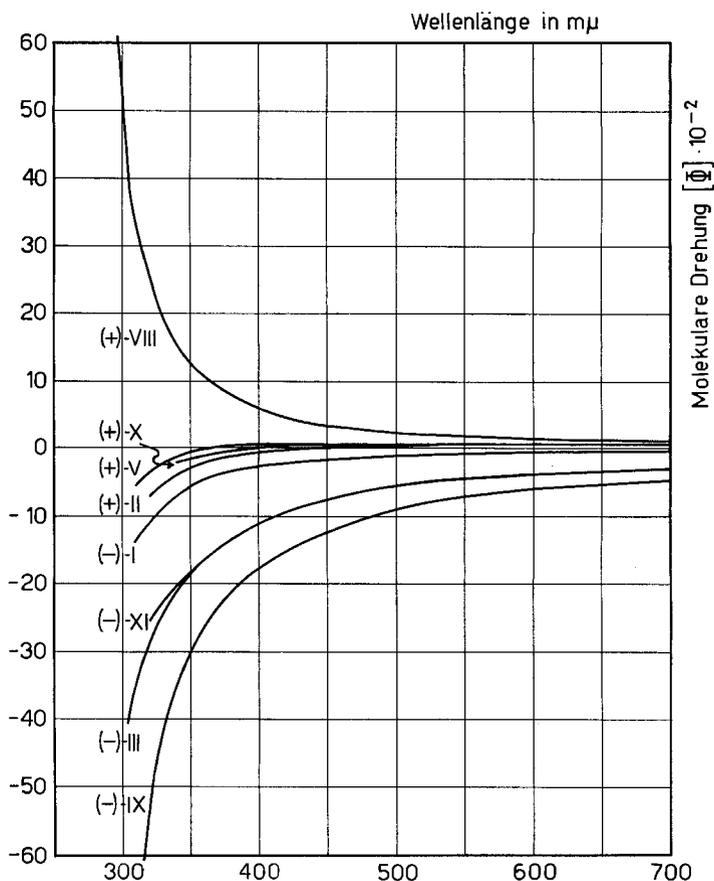
5) A. R. BATTERSBY & T. P. EDWARDS, J. chem. Soc. 1960, 1214.

6) Über Rotationsdispersionsstudien in der Aralkylamin-Reihe vgl. G. G. LYLE, J. org. Chemistry 25, 1779 (1960).

7) H. CORRODI & E. HARDEGGER, Helv. 39, 889 (1956). Wir sind Herrn Prof. Dr. E. HARDEGGER vom Organ.-Chem. Institut der ETH in Zürich für die Überlassung von reinem (+)-Tetrahydropapaverin zu Dank verpflichtet. Die freie Base zeigt folgende Drehwerte: $[\alpha]_{650} = +15^\circ$, $[\alpha]_D = +12^\circ$, $[\alpha]_{467} = 0^\circ$, $[\alpha]_{320} = -203^\circ$ ($c = 0,1$). Das daraus durch Behandlung mit Pyridin-Acetanhydrid bereitete N-Acetylderivat (-)-III schmilzt bei 131–132°; $[\alpha]_D = -98^\circ$, $[\alpha]_{405} = -267^\circ$ ($c = 0,2$), $[\alpha]_{313} = -914^\circ$ ($c = 0,2$). (Ber. C 68,55 H 7,06%; Gef. C 68,81 H 6,91%.)

8) Die verwendeten Lösungsmittel wurden den unter 4) und 5) zitierten Arbeiten entnommen. Alle Messungen wurden mit $c = 1,0$ bei Raumtemperatur ausgeführt.

die gleiche Konfiguration aufweist wie (+)-X. Offenbar hat die dem Asymmetriezentrum benachbarte Doppelbindung der Styryl-Seitenkette einen Einfluss auf das optische Verhalten. Beim (-)-N-Acetylderivat IX ist diese Abweichung aufgehoben. Auch hier zeigt es sich, dass für die Konfigurationsbestimmung nur der Vergleich von Substanzen erlaubt ist, die am Asymmetriezentrum äquivalent substituiert sind (vgl. 5)).



Molekulare Rotationsdispersionskurven vergleichbarer 1-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline¹⁰⁾

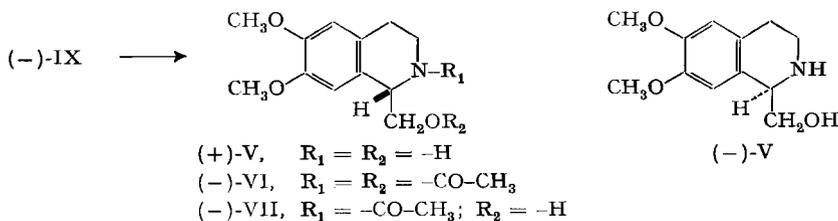
(Die bei den Kurven stehenden Nummern beziehen sich auf die im Text wiedergegebenen Formeln)

*Überführung von (-)-IX in (+)-Calycotomin (V)*¹¹⁾. Zur Verknüpfung unserer synthetischen Isochinolin-Derivate mit (+)-Calycotomin (V) ist das (-)-N-Acetylderivat IX gewissermassen vorbestimmt, da es in der ungesättigten Seitenkette eine leicht oxydierbare Stelle aufweist. Ozonisation bei -10° und reduktive Spaltung mit Natriumborhydrid¹²⁾ ergab optisch reines (-)-N-Acetylcalycotomin (VII) in

¹¹⁾ Die optischen Drehungen $[\alpha]_D$ von (+)- und (-)-Calycotomin und seinen Salzen wurden aus Vergleichsgründen auch in Wasser gemessen ($c = 1,0$).

¹²⁾ J. A. SOUSA & A. L. BLUHM, J. org. Chemistry 25, 108 (1960).

guter Ausbeute. Daneben konnten Ausgangsmaterial und p-Chlorbenzylalkohol isoliert werden. Die milde saure Hydrolyse von (-)-VII führt in guter Ausbeute zu optisch reinem (+)-Calycotomin (V). Umgekehrt konnte (-)-VII aus optisch reinem (+)-Calycotomin (V) über die kristalline Diacetylverbindung (-)-VI bereitet werden. Da die durch Abbau und die durch Synthese gewonnenen Präparate (-)-VII und (+)-V in allen Belangen identisch sind, ist die mit Hilfe optischer Methoden wahrscheinlich gemachte Konfiguration von (-)-I als (*R*)-1-(p-Chlorphenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin bewiesen¹³⁾.



Bemerkungen über (+)-Calycotomin (V). Für das von WHITE aus *Cytisus*-Arten isolierte optisch aktive Calycotomin-hydrochlorid¹⁴⁾ wird $[\alpha]_D = +15^\circ$ in Wasser und Smp. 192–193° angegeben. Unser synthetisches (+)-Calycotomin-hydrochlorid weist die spez. Drehung von +33° in Wasser auf und schmilzt bei 204–205°. Die optische Reinheit unseres Präparates geht aus dem spiegelbildlichen Verlauf der Rotationsdispersionskurven hervor, die mit (+)-Calycotomin und seinem (-)-Antipoden aufgenommen wurden (vgl. Fig. und Angaben im exp. Teil). Unsere Daten stimmen besser mit denjenigen überein, die für das zweite aus *Cytisus*-Arten isolierte Alkaloid, das sog. Calycotamin angegeben wurden¹⁴⁾. Es scheint demnach wahrscheinlich, dass das von WHITE isolierte sog. natürliche Calycotomin-hydrochlorid mit der Drehung +15° in Wasser ein Gemisch von *rac.*- und (+)-Hydrochlorid darstellt¹⁵⁾.

Experimenteller Teil³⁾¹⁷⁾

(+)- und (-)-1-(p-Chlorstyryl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VIII) aus dem Racemat. – 14 g *rac.*-VIII und 15,3 g (-)-Dibenzoyl-D-weinsäure werden in 60 ml Methanol gelöst. Man gibt Äther bis zur Trübung zu, filtriert nach 2stdg. Stehen bei Raumtemperatur und löst aus Methanol-Äther um. Man erhält 3 g eines kristallinen *Dibenzoyllartrates*,

¹³⁾ Zur Nomenklatur vgl. R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* 12, 81 (1956).

¹⁴⁾ E. P. WHITE, *New Zealand J. Sci. Technol.* 25 B, 152 (1944), und darin zitierte Arbeiten. Vgl. auch die Übersichtsreferate von R. H. F. MANSKE in «The Alkaloids», Vol. V, p. 303 (1955), Academic Press, New York, und von N. J. LEONARD, *ibid.* Vol. III, p. 189 (1953) und Vol. VII, p. 306 (1960).

¹⁵⁾ Mit dieser Schlussfolgerung sind auch die Smp.-Angaben der freien Basen in Einklang. Der Vergleich zeigt, dass der von WHITE¹⁴⁾ für das natürliche (+)-Calycotomin angegebene Smp. von 139–141° zwischen demjenigen von *rac.* Calycotomin¹⁶⁾ von 132–134° und demjenigen von optisch reinem (+)-Calycotomin von 149–150° (vgl. exp. Teil) liegt. Eine künstliche Mischung von 2 Teilen (+)- und 1 Teil *rac.* Calycotomin schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 142–144° und dürfte in seiner Zusammensetzung ungefähr dem von WHITE isolierten natürlichen Material entsprechen.

¹⁶⁾ A. R. BATTERSBY & T. P. EDWARDS, *J. chem. Soc.* 1959, 1909.

¹⁷⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung mit einem BECKMAN-Spektrometer, Modell DK 1, die IR.-Spektren in KBr oder in einer Flüssigkeitszelle (0,025) mit einem PERKIN-ELMER-Spektrometer, Modell 21, mit NaCl-Optik aufgenommen.

das unscharf bei 156–160 °schmilzt; $[\alpha]_D = -52^\circ$. 2,5 g dieses Salzes geben nach Verteilen zwischen 1N Natronlauge und Chloroform, üblichem Aufarbeiten und Umlösen aus Aceton 750 mg der optisch reinen (+)-*Styryl-Base VIII* vom Smp. 166–167°; $[\alpha]_D = +50^\circ$; $[\alpha]_{405} = +175^\circ$ ($c = 0,25$); $[\alpha]_{313} = +950^\circ$ ($c = 0,25$).

$C_{19}H_{20}O_2NCl$ (329,82) Ber. C 69,18 H 6,11% Gef. C 69,29 H 6,22%

Die von der ersten Dibenzoyltartrat-Kristallisation stammende Mutterlauge wird zwischen 1N Natronlauge und Chloroform verteilt, die Base in 50 ml Methanol gelöst, 5,5 g (-)-Acetyl-leucin und dann Äther bis zur Trübung zugegeben. Nach 2stdg. Stehen wird filtriert und aus Methanol-Äther umgelöst. Man erhält 3,0 g eines *Acetylleucينات*, das bei 178–180° schmilzt; $[\alpha]_D = -26^\circ$. Die daraus auf übliche Weise gewonnene Base ergibt nach dem Umlösen aus Aceton 800 mg des (-)-*drehenden Enantiomeren VIII* vom Smp. 166–167°; $[\alpha]_D = -50^\circ$.

$C_{19}H_{20}O_2NCl$ (329,82) Ber. C 69,18 H 6,11% Gef. C 69,08 H 6,23%

Synthese von (-)-1-(p-Chlorphenäthyl)-2-methyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin (I) aus (+)-VIII. – (+)-1-(p-Chlorphenäthyl)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin (X) aus (+)-VIII: 3,2 g optisch reine Base (+)-VIII (aus mehreren Ansätzen) werden in 100 ml Methanol gelöst, mit 10 ml 3N Salzsäure versetzt und über 100 mg Platinoxid bei Raumtemperatur hydriert. Innert 30 Min. werden 300 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator, engt ein und kristallisiert durch Zugabe von Aceton. Nach dem Umlösen aus Methanol-Äther erhält man 2,1 g des *Hydrochlorids* von (+)-X vom Smp. 250–252°. UV.-Maximum bei 283 μ , $\epsilon = 3700$. Die aus dem Hydrochlorid auf übliche Weise gewonnene Base (+)-X ist ein farbloses Öl, das bei 0,005 Torr bei 215° (Badtemperatur) siedet. $[\alpha]_D = +12,3^\circ$; $[\alpha]_{340} = +12,8^\circ$; $[\alpha]_{404} = 0^\circ$; $[\alpha]_{340} = -64^\circ$ ($c = 0,25$).

$C_{19}H_{22}O_2NCl$ (331,83) Ber. C 68,77 H 6,68% Gef. C 68,46 H 6,55%

(-)-1-(p-Chlorphenäthyl)-2-acetyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin (XI) aus (+)-X: Aus (+)-X in Pyridin-Acetanhydrid bereitet. Der nach üblichem Aufarbeiten erhaltene Neutralteil stellt ein farbloses Öl dar, das bei 0,0001 Torr bei 200° (Badtemperatur) siedet. $[\alpha]_D = -103^\circ$; $[\alpha]_{405} = -278^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{320} = -680^\circ$ ($c = 0,05$).

$C_{21}H_{24}O_3NCl$ (373,80) Ber. C 67,47 H 6,45 Cl 9,48% Gef. C 67,16 H 6,64 Cl 9,24%

N-Methylierung von (+)-X zu (-)-I: 800 mg (+)-X werden in einer Mischung von 1,6 ml 85-proz. Ameisensäure und 1,6 ml 38-proz. wässriger Formaldehydlösung gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nach üblichem Aufarbeiten erhaltenen basischen Anteile geben nach dem Chromatographieren an 15 g Alox (Akt. II, neutral) 500 mg Benzoleuate, die aus Isopropyläther kristallisieren und nach dem Umlösen aus diesem Lösungsmittel 300 mg optisch reines (-)-I vom Smp. 79–80° liefern. $[\alpha]_D = -16^\circ$; $[\alpha]_{405} = -73,5^\circ$ ($c = 0,1$); $[\alpha]_{313} = -360^\circ$ ($c = 0,1$). Misch-Smp. mit einem durch optische Spaltung von *rac.*-I gewonnenen Präparat¹⁾ ohne Depression.

$C_{20}H_{24}O_2NCl$ (345,86) Ber. C 69,45 H 7,00 N 4,05% Gef. C 69,74 H 6,92 N 4,11%

Überführung von (-)-1-(p-Chlorstyryl)-2-acetyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin (IX) in (-)-N-Acetyl-calycotomin (VII). – (-)-1-(p-Chlorstyryl)-2-acetyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin (IX) aus (+)-VIII: 500 mg optisch reine (+)-Base VIII werden in 10 ml eines aus gleichen Teilen bestehenden Pyridin-Acetanhydrid-Gemisches gelöst und 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand kristallisiert spontan und liefert nach dem Umlösen aus Essigester-Petroläther 400 mg der N-Acetyl-Verbindung (-)-IX vom Smp. 141–142°; $[\alpha]_D = -150^\circ$.

$C_{21}H_{22}O_3NCl$ (371,85) Ber. C 67,83 H 5,96% Gef. C 67,79 H 6,06%

Oxydativer Abbau von (-)-IX zu (-)-VII: 1,85 g optisch reine (-)-N-Acetyl-Verbindung IX werden in 40 ml Chloroform gelöst und innert 40 Min. bei -10° 40 l eines Ozon-Luft-Gemisches durchgeleitet (Ozongehalt 40 mg pro l). Zur Chloroformlösung tropft man anschliessend unter starkem Rühren eine Lösung von 1,5 g Natriumborhydrid in 50 ml wässrigem Methanol (1:1). Die Temperatur soll dabei 20° nicht übersteigen. Nach der Zugabe erwärmt man 2 Std. auf 60° und engt anschliessend bei 30° im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand wird zwischen Äther und Wasser verteilt und die wässrige Schicht, nach dem Sättigen mit Kochsalz, mit Chloroform

extrahiert. Aus dem Ätherextrakt erhält man nach dem Einengen, Filtrieren und Waschen mit Äther 250 mg optisch aktives Ausgangsmaterial. Die nach dem Einengen der ätherischen Lösung erhaltenen öligen Anteile liefern nach dem Chromatographieren an der 10fachen Menge Alox 150 mg p-Chlorbenzylalkohol vom Smp. 71°. Der nach dem Einengen des Chloroformextraktes erhaltene kristalline Rückstand (700 mg) ergibt nach dem Umlösen aus Essigester 450 mg (-)-*N*-Acetyl-calycotomin (VII) vom Smp. 181–182°; $[\alpha]_D = -155^\circ$. Das Präparat ist mit einem Vergleichsmuster, dessen Darstellung unten beschrieben wird, in allen Belangen identisch. Das IR.-Spektrum zeigt die OH-Bande bei 2,98 μ , die Carbonylbande der Amidgruppe bei 6,22 μ und eine Bande des aromatischen Ringes bei 6,59 μ .

$C_{14}H_{19}O_4N$ (265,30) Ber. C 63,38 H 7,22% Gef. C 63,46 H 6,96%

Synthese von (-)-*N*-Acetyl-calycotomin (VII) aus (+)-Calycotomin (V). - (+)- und (-)-Calycotomin (V) aus dem Racemat: 11 g *rac.*-Calycotomin¹⁶ (Hydrochlorid Smp. 190–191°) werden in 30 ml Methanol gelöst und eine Lösung von 15 g (+)-*D*-Weinsäure in 20 ml Methanol zugegeben. Nach 30 Min. wird filtriert und aus Methanol-Äther umgelöst. Man erhält 5,5 g eines Tartrates, das bei 178–179° schmilzt. $[\alpha]_D = +35^\circ$ (11).

$C_{12}H_{17}O_3N$, $C_4H_6O_6$ (373,35) Ber. C 51,47 H 6,21% Gef. C 51,72 H 6,16%

Zur Gewinnung der freien Base wird in wenig Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der nach dem Trocknen und Einengen erhaltene Rückstand liefert nach dem Umlösen aus Methanol 2,0 g optisch reines (+)-Calycotomin vom Smp. 149–150°. $[\alpha]_D = +36^\circ$ (11); $[\alpha]_{650} = +20^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{589} = +24^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{450} = +29^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{367} = 0^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{313} = -209^\circ$ ($c = 0,17$). Das IR.-Spektrum zeigt die NH-Bande bei 3,0 μ und die OH-Bande (sehr breit) bei ca. 3,5 μ . Banden des aromatischen Ringes liegen bei 6,22 und 6,62 μ . Das IR.-Spektrum von festem (+)-Calycotomin ist verschieden von demjenigen von *rac.*-Calycotomin. In $CHCl_3$ -Lösung sind die Spektren identisch.

$C_{12}H_{17}O_3N$ (223,26) Ber. N 6,27% Gef. N 6,42%

Hydrochlorid von (+)-*V*: Smp. 204–205°; $[\alpha]_D = +33^\circ$ (11).

$C_{12}H_{17}O_3N$, HCl (259,73) Ber. Cl 13,65% Gef. Cl 13,68%

Zur Gewinnung des (-)-Antipoden von V wird die Mutterlauge der Tartrat-Kristallisation eingengt und die freie Base wie üblich isoliert. Man erhält 6,6 g Rohware, die bei 134–136° schmilzt. Zur Herstellung optisch reinen Materials werden 5 g Rohware und 5,2 g (+)-*D*-Campher-sulfonsäure in 20 ml Methanol gelöst. Nach dem Stehen über Nacht wird filtriert und aus Methanol-Äther umgelöst. Man erhält 4,1 g eines Camphersulfonates, das bei 208–209° schmilzt und bei dem es sich um das *Camphersulfonat* von *rac.*-*V* handelt. Die Mutterlauge der Camphersulfonat-Kristallisation ergibt nach dem Einengen, Aufnehmen in Wasser und Filtration durch einen Ionenaustauscher (IRA 400) eine wässrige Lösung von (-)-Calycotomin, aus der nach dem Einengen und Umlösen aus Methanol 1,0 g (-)-*V* vom Smp. 149–150° erhalten wurde; $[\alpha]_D = -36^\circ$ (11); $[\alpha]_{650} = -21^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{589} = -24,5^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{450} = -29,5^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{365} = 0^\circ$ ($c = 0,5$); $[\alpha]_{313} = +218^\circ$ ($c = 0,1$). Das IR.-Spektrum ist mit demjenigen von (+)-*V* identisch.

$C_{12}H_{17}O_3N$ (223,26) Ber. C 64,55 N 7,68% Gef. C 64,28 N 7,37%

(-)-*l*-Acetoxymethyl-2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (VI): 1,5 g (+)-*V* werden in 10 ml Pyridin warm gelöst und mit 7 ml Acetanhydrid versetzt. Man belässt 30 Min. auf dem Wasserbad, engt ein, kristallisiert durch Zugabe von Isopropyläther und löst aus Essigester-Petroläther um. Man erhält 1,6 g von (-)-VI vom Smp. 120–121°; $[\alpha]_D = -150^\circ$.

$C_{16}H_{21}O_5N$ (307,34) Ber. C 62,52 H 6,88% Gef. C 62,79 H 6,74%

(-)-*N*-Acetyl-calycotomin (VII) aus (-)-VI: 1,0 g der Diacetylverbindung (-)-VI wird in 20 ml Methanol gelöst und mit 6 ml 1*N* Natronlauge versetzt. Nach 4-stdg. Stehen wird eingengt, Wasser zugegeben, filtriert, über Phosphorpentoxid getrocknet und aus Essigester umgelöst. Man erhält 500 mg von (-)-VII, das in Form grober Prismen kristallisiert. Das Präparat ist in allen Belangen (Smp., Mischprobe, IR.-Spektrum, optische Drehung) identisch mit dem Präparat, das bei der Oxydation von (-)-IX erhalten wurde.

Überführung von (-)-*N*-Acetyl-calycotomin (VII) in (+)-Calycotomin (V): 200 mg (-)-VII werden in 5 ml Methanol gelöst, 5 ml 3*N* Salzsäure zugegeben und über Nacht stehengelassen. Nach dem Einengen kristallisiert man durch Zugabe von Aceton und löst aus Methanol-Äther

um. Man erhält 150 mg (+)-*Calycotomin-hydrochlorid* vom Smp. 204–205°, [α]_D = 34°¹¹⁾, das mit einem authentischen Muster in allen Belangen identisch ist. Auch durch 1stdg. Kochen in 2N Salzsäure wird optisch aktives Calycotomin nicht racemisiert.

Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die UV.- bzw. IR.-Spektren wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von den Herren Dr. J. WÜRSCH bzw. Dr. L. CHOPARD aufgenommen und interpretiert. Bei der experimentellen Bearbeitung bewies Herr MARKUS BAUMANN besonderes Geschick.

SUMMARY

(–)-1-(p-Chlorostyryl-2-acetyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isoquinoline (IX), which has the same configuration as the analgetic substance (–)-Ro 4-1778/1 (I), has been correlated with (+)-calycotomine (V) of known absolute configuration. Thus the absolute configuration of (–)-I as (*R*)-1-(p-chlorophenethyl)-2-methyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isoquinoline is proved. This result is supported by rotatory dispersion studies and by the rotation shifts in solvents of different polarity.

The physicochemical data of optically pure (+)-calycotomine (V) do not correspond with those recorded for the optically active alkaloid as isolated by WHITE, which seems to be a mixture of (+)-calycotomine and its racemate.

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

193. Analyse radiochimique par activation aux neutrons thermiques: Dosage du cobalt par mesure de l'activité du cobalt 60m (période de 10,5 minutes)¹⁾

par D. Monnier, W. Haerdi et J. Vogel

(1 VIII 61)

I. Introduction

Le dosage du cobalt basé sur la formation du cobalt 60 est simple, mais la méthode n'est sensible que si l'on soumet l'échantillon à une irradiation suffisamment longue car la période de cet isotope dépasse 5 ans. On peut doser $1,8 \cdot 10^{-1}$ μg de cobalt si l'on dispose d'un flux de neutrons de 10^{13} $\text{n}/\text{cm}^2/\text{s}$ et si l'irradiation se fait pendant 15 h²⁾. L'activité qui en résulte, mesurée sur le photopic de 1,33 MeV, est de 0,0042 μc ce qui correspond, dans nos conditions d'enregistrement du spectre gamma, à 1 cps. L'erreur est de $\pm 7\%$. Le fer gêne lorsque le rapport Fe/Co dépasse 60. Dans ce cas il faut faire une séparation car les spectres se superposent³⁾. Ces considérations nous ont engagés à rechercher un procédé de dosage basé sur la formation d'un isotope à courte période, afin de réduire le temps d'occupation de la pile et la durée du dosage sans diminuer la sensibilité. Notre choix s'est porté sur le cobalt 60m dont la période est de 10,5 min, la section efficace de 16 barns, et l'énergie des rayons gamma émis, de 0,059 MeV.

¹⁾ D. MONNIER, W. HAERDI & J. VOGEL, *Helv.* **44**, 897 (1961).

²⁾ W. HAERDI, J. VOGEL & D. MONNIER, *Helv.* **43**, 1586 (1960).

³⁾ J. VOGEL, D. MONNIER & W. HAERDI, *Helv.* **43**, 1254 (1960).