



aufgebaut worden. Die Synthesen gelingen gut auf dem bereits früher<sup>1)3)</sup> aufgezeigten Wege (siehe Formelschema).

Die Kondensation der bekannten<sup>4)</sup>  $\omega$ -Nitrophenyl-alkansäuren II mit den verschiedenen substituierten Phenäthylaminen I zu den Amidinen III erfolgte durch Kochen in Xylol in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers (in Säureform), wobei die höheren Homologen der Säure II deutlich schwerer reagierten. Bei der 4-Nitrophenyl-essigsäure versagte die Methode, da die Säure unter den angegebenen Reaktionsbedingungen decarboxyliert wurde; in diesem Falle wurde das Amid mit Hilfe des Säurechlorids dargestellt. Die Amide III wurden nach BISCHLER-NAPIERALSKI mit Phosphoroxychlorid zu IV cyclisiert; der Verlauf der Cyclisierung ist abhängig von den Substituenten  $R_1$  und  $R_2$ .

Der Ersatz der 6,7-Dimethoxy- durch die Methylendioxy-Gruppierung bringt eine bedeutende Erschwerung der Cyclisierung mit sich, während diese beim Fehlen der 7-Methoxygruppe eher noch erleichtert wird. Die Reduktion zur Tetrahydrostufe V erfolgte mit Kaliumborhydrid und die N-Methylierung zu VI mittels Formaldehyd/Ameisensäure. In der Tabelle 2 sind die auf dem skizzierten Wege gewonnenen Verbindungen VI zusammengestellt.

Die Verbindung Nr. 1 (Tab. 2) wurde mittels Dibenzoyl-D-Weinsäure in die optischen Antipoden aufgespalten, doch konnte so nur die (+)-Base (Nr. 2) in reiner Form isoliert werden. Vorteilhafter ist es, die Vorstufe (Nr. 10) mittels D-Weinsäure zu spalten und erst nachträglich zu methylieren. Auf diesem Wege konnte auch die (-)-Base (Nr. 3) optisch rein gewonnen werden.

*Resultate der pharmakologischen Prüfung.* Zur Bestimmung der analgetischen Wirkung wurde die Reaktionszeit von Mäusen auf einen Wärmereiz (Methode nach GROSS<sup>5)</sup>) vor und zu verschiedenen Zeiten nach Applikation der Präparate gemessen. Die Dosen für eine 50-proz. Verlängerung der Reaktionszeit (ED 50) wurden graphisch ermittelt.

Die in Tabelle 1 zusammengestellten Resultate lassen folgendes erkennen:

1) Bei Änderung der Stellung der Nitrogruppe ändert sich die analgetische Wirkung: 4'-NO<sub>2</sub> erwies sich als wirksamer als 2'-NO<sub>2</sub> (Vergleich von Nr. 1 mit Nr. 6).

2) Bei den Verbindungen mit NO<sub>2</sub> in 4'-Stellung bewirkt der Ersatz einer Methoxygruppe durch Wasserstoff Verminderung und der Ersatz beider Methoxygruppen durch Methylendioxy praktisch den Verlust der analgetischen Wirkung (Vergleich von Nr. 4 und 5 mit Nr. 1).

3) Bei einer Kettenlänge von 2 C-Atomen zwischen Isochinolin- und Phenyl-Rest ist die analgetische Wirkung am stärksten (Nr. 1). Verzweigung durch eine Methylgruppe ( $R_3$ ) führt zur weniger toxischen, aber auch entsprechend weniger wirksamen Verbindung Nr. 7. Verlängerung oder Verkürzung der Kohlenstoffkette um 1 C-Atom hat starke Abnahme der analgetischen Wirkung zur Folge (Nr. 8 bzw. 9).

4) Spaltung der analgetisch wirksamsten racemischen Verbindung Nr. 1 in die optischen Antipoden ergab, dass die Hauptwirkung der (-)-Form (Nr. 3) zukommt.

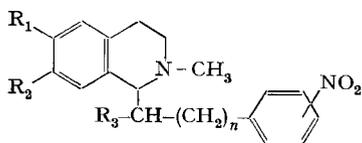
5) Das sekundäre Amin (Nr. 10) ist analgetisch unwirksam.

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

<sup>4)</sup> Siehe Tabelle 1 in <sup>1)</sup>. Betr. Nitrierung der Hydrozimtsäure und Trennung der *o*- und *p*-Isomeren siehe experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit (unter A).

<sup>5)</sup> F. GROSS, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 5, C 31 (1947).

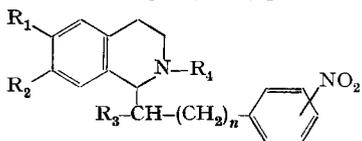
Tabelle 1. *Analgetische Wirkung an der Maus*



Nr.	NO <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	Opt. Form	DL 50 Maus mg/kg s.c.	Analgesie ED 50 Maus mg/kg s.c.
1	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	rac.	32	0,9
2	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	+	100	36
3	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	-	18	0,46
4	4'	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	rac.	250	3,3
5	4'	-O-CH <sub>2</sub> -O-	H	H	1	rac.	136	>50
6	2'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	rac.	95	11,5
7	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	rac.	70	1,7
8	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	rac.	70	16
9	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0	rac.	82	34
10*	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	rac.	182	unwirksam
11	4'-Cl	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	rac.	180	18

\* sekundäres Amin (V).

Tabelle 2. *Substituierte 1-[ω-(Nitrophenyl)alkyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline*



Nr.	NO <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	opt. Form	Base/Salze Smp.	Formel & MG.	Analyse/ Ber. Gef.			
										% C	% H	% N	% Hal
1	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	rac.	Base, 95°	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (356,41)	67,39 67,38	6,79 6,47	7,86 7,79	
2	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	+	Base, 116°	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (356,41)	67,39 67,08	6,79 6,72		
3	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	-	Base, 116°	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (356,41)	67,39 67,38	6,79 6,89		
4	4'	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	1	rac.	Base, 116°	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (326,38)	69,92 70,14	6,79 6,81	8,58 8,61	
5	4'	-O-CH <sub>2</sub> -O-	H	H	CH <sub>3</sub>	1	rac.	Base, 112°	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (340,37)	67,04 66,96	5,92 6,07	8,23 8,20	
6	2'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	rac.	Base, 78°	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (356,41)	67,39 67,63	6,79 6,64		
7	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	rac.	Sulfosalicylat, 207°	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S (588,61)	57,13 56,85	5,48 5,78		
8	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2	rac.	HBr, 195°	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> Br (451,35)	55,88 55,72	6,03 5,97	6,21 6,27	17,71 Br 17,65 Br
9	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	rac.	HCl, 205°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> Cl (378,84)	60,24 60,07	6,12 6,35		9,36 Cl 9,32 Cl
10	4'	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	rac.	HCl, 248°	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> Cl (378,84)	60,24 60,72	6,12 6,12		9,36 Cl 9,42 Cl

Die zum Vergleich angeführte 4'-chlorsubstituierte Verbindung (Nr. 11)<sup>3)</sup> macht den Unterschied in der Wirkungsstärke zwischen Cl- und NO<sub>2</sub>-Substitution besonders deutlich.

### Experimenteller Teil<sup>6)</sup>

A. *4-Nitro- und 2-Nitro-hydrozimtsäure*. Die Nitrierung der Hydrozimtsäure gelingt leicht nach v. KONEK & PACSU<sup>7)</sup>, doch liefert die angegebene Trennmethode nur die schwerer lösliche 4-Nitro-Verbindung in reiner Form, während aus der wässrigen Mutterlauge eine 2-Nitro-Säure anfällt, die auf Grund chromatographischer Kontrolle noch mit dem 4-Isomeren verunreinigt ist.

Eine glatte Trennung ermöglicht hingegen das folgende modifizierte Verfahren: 2 kg Hydrozimtsäure werden in 20 l konz. Salpetersäure gelöst, worauf 2 l rauchende (100-proz.) Salpetersäure unter Kühlen mit Wasser so eingetragen werden, dass keine starke Temperaturerhöhung eintritt. Die Lösung wird mit dem 4-Isomeren geimpft und auf 0° gekühlt; dabei scheiden sich 920 g reine *4-Nitro-hydrozimtsäure* vom Smp. 164–165° aus. Bei längerem Stehen, 3 Tage bei 0°, werden noch weitere 350 g etwas unreine *p*-Verbindung ausgeschieden, die durch einmaliges Umkristallisieren aus Alkohol 210 g Reinware liefern.

Die Salpetersäuremutterlauge wird mit 4 Teilen Wasser verdünnt. Dabei scheiden sich 600 g eines Produktes vom Smp. 95–100° aus, die aus Wasser von 65° umkristallisiert 520 g reine *2-Nitro-hydrozimtsäure* vom Smp. 114–115° ergeben.

B. *1-(4'-Nitrophenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* (Nr. 1). 43 g 4-Nitrohydrozimtsäure werden mit 43 g Homoveratrylamin in 300 ml Xylol mit 3 g Amberlit IR 120 (in Säureform) am Wasserabscheider gekocht, bis 3,8 ml Wasser abgespalten sind. Es wird noch heiss filtriert; beim Abkühlen kristallisieren 77 g *4-Nitro-hydrozimtsäure-homoveratrylamid* (III, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H, n = 1) aus, Nadeln vom Smp. 138–140°.

Die 77 g dieses Amides werden in 500 ml abs. Benzol mit 40 ml Phosphorychlorid und 20 ml Alkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird im Vakuum zur Trockne verdampft. Nach Zusatz von 300 ml Wasser wird kurz aufgeköcht, dann die wässrige Lösung direkt<sup>8)</sup> mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt und der Chloroform-Extrakt eingedampft, zuletzt im guten Vakuum. Der Rückstand wird in 400 ml Methylalkohol gelöst, mit festem KOH neutralisiert und in kleinen Portionen mit insgesamt 31 g KBH<sub>4</sub> versetzt. Über Nacht wird bei Zimmertemperatur gerührt, hierauf mit Wasser (250 ml) verdünnt und auf dem Dampfbad erwärmt. Das Methanol wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ammoniak und Äther ausgeschüttelt. Das *1-(4'-Nitrophenäthyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* (Nr. 10) wird als *Hydrochlorid* isoliert, das aus Methanol in Prismen vom Smp. 248° kristallisiert; Ausbeute 63 g. *Hydrobromid*: Nadeln aus Methanol, Smp. 245°.

Zur Methylierung wird das Hydrochlorid (oder das Hydrobromid) durch Schütteln mit Ammoniak und Äther in die *Base* übergeführt, von der 16 g mit je 50 ml 40-proz. wässriger Formaldehydlösung und Ameisensäure 30 min unter Rückfluss gekocht werden. Dann wird eingedampft, der Rückstand mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der eingedampfte Chloroform-Extrakt ergibt durch Umkristallisieren aus Alkohol 15 g *1-(4'-Nitrophenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin* (Nr. 1) vom Smp. 95°.

C. *Die optischen Antipoden* (Nr. 2 und Nr. 3) von *1-(4'-Nitrophenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin*. – a) *Spaltung der rac. Base Nr. 1*: 2 g Base werden in 20 ml Aceton gelöst und mit der molaren Menge Dibenzoyl-D-weinsäure<sup>9)</sup>, gelöst in 20 ml Aceton, versetzt. Nach Animpfen mit dem *Dibenzoyl-D-tartrat der (+)-drehenden Base* kristallisiert annähernd reines *Dibenzoyl-D-tartrat* vom Smp. 140° aus. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol erhält man ein Produkt vom Smp. 146°. Die daraus freigesetzte *Base Nr. 2* (0,3 g) schmilzt bei 116°,  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  (c = 1 in Methanol). – Die (–)-Base Nr. 3 war so nicht rein zu erhalten, wohl aber nach Methode b).

<sup>6)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert.

<sup>7)</sup> F. v. KONEK & E. PACSU, Ber. deutsch. chem. Ges. 57, 858 (1918).

<sup>8)</sup> Die Dihydro-isochinoline IV lassen sich direkt aus der sauren wässrigen Lösung mit Chloroform ausziehen. Man kann die Lösung aber vor dem Ausschütteln auch ammoniakalisch stellen, wodurch sich das nachträgliche Neutralisieren mit KOH erübrigt.

<sup>9)</sup> C. L. BUTLER & L. H. CRETCHER, J. Amer. chem. Soc. 55, 2605 (1933).

b) *Spaltung der sekundären Base Nr. 10 und nachträgliche Methylierung*: 50 g *rac.* 1-(4'-Nitrophenäthyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Nr. 10) werden in 500 ml Methanol gelöst und mit 1,2 Äqu. *D*-Weinsäure versetzt. Das ausgefallene Tartrat wird abgesaugt und 3mal mit je 200 ml Methanol gut ausgerührt. Die vereinigten Methanollösungen werden im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird mit Ammoniak und Äther geschüttelt, der Äther verdampft und der Rückstand (6 g Base) nochmals wie oben mit *D*-Weinsäure in Methanol gefällt. Das ausgefallene *Tartrat* schmilzt bei 225° und zeigt die Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ . Aus der Mutterlauge wird wiederum die Base isoliert (4 g), die nach Methylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure und Kristallisation aus Methanol den Smp. 116° und die Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +20,5^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol) aufweist. Smp. und Drehung bleiben bei weiterem Umkristallisieren konstant. Ausbeute 4 g optisch reines *Präparat Nr. 2*.

Das mit Methanol ausgezogene schwerlösliche Tartrat wird 2mal mit je 1 l Wasser ausgekocht und das in Lösung gegangene Salz dann mit Ammoniak und Äther zerlegt. Die erhaltenen 15 g Base werden wie oben erneut in das Tartrat übergeführt. Das ausgefallene und mit Methanol ausgezogene Tartrat wird in die Base übergeführt und letztere methyliert. Durch Kristallisation aus Methanol erhält man 3,5 g der optisch reinen (-)-*Base Nr. 3*, die bei 116° schmilzt und die Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -19,5^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol) zeigt.

Weitere Mengen beider Antipoden können durch analoge Verarbeitung der Mutterlauge und der wässrigen Lösungen gewonnen werden.

D. 1-(4'-Nitrophenäthyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Nr. 4). Herstellung nach der unter B beschriebenen Darstellungsmethode: Das 4-Nitro-hydrozimtsäure-(3'-methoxyphenäthyl)-amid (III,  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ) wurde annähernd quantitativ erhalten und schmilzt bei 88–90°. Die Cyclisierung und Reduktion ergaben ebenfalls fast quantitativ das 1-(4'-Nitrophenäthyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (V,  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ), dessen *Hydrochlorid* bei 236° schmilzt. N-Methylierung der freien Base lieferte in 70-proz. Ausbeute das reine 1-(4'-Nitrophenäthyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Nr. 4), das aus Alkohol in Nadeln vom Smp. 116° kristallisiert.

E. 1-(4'-Nitrophenäthyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Nr. 5). Homopiperonylamin lieferte leicht und in guter Ausbeute das entsprechende 4-Nitro-hydrozimtsäure-amid (III,  $R_1 + R_2 = -\text{OCH}_2\text{O}-$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ), Smp. 158°. Prismen aus Essigester. Die Cyclisierung nach der unter B beschriebenen Darstellungsmethode verlief unbefriedigend: es wurden nur rund 40% an *Cyclisierungsprodukt* (IV,  $R_1 + R_2 = -\text{OCH}_2\text{O}-$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ) erhalten (Smp. 105°, Prismen aus Essigester/Petroläther). Die Reduktion mit  $\text{KBH}_4$  und die N-Methylierung verliefen praktisch quantitativ. Das 1-(4'-Nitrophenäthyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Nr. 5) kristallisiert aus Alkohol in Nadeln, Smp. 112°. Das *Hydrochlorid* (aus Wasser) schmilzt bei 200°.

F. 1-(2'-Nitrophenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Nr. 6). Nach Darstellungsvorschrift unter B erhielten wir aus 2-Nitro-hydrozimtsäure in guten Ausbeuten:

a) Das 2-Nitro-hydrozimtsäure-homoveratrylamid (III,  $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ), Smp. 95°, Prismen aus Essigester. – b) Das *Hydrochlorid* des 1-(2'-Nitrophenäthyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (V,  $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ), (Smp. 226°). – c) Die *methylierte Base* (Nr. 6), die aus Methanol in gelben Prismen, Smp. 78°, kristallisiert.

G. 1-( $\alpha$ -Methyl-4'-nitrophenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Nr. 7). Mit  $\beta$ -(4-Nitrophenyl)-isobuttersäure verlief die Bildung des Homoveratrylamids nach Vorschrift B unvollständig. Neben Homoveratrylaminsalz wurden rund 50% an *Amid* (III,  $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $n = 1$ ) isoliert, das aus Alkohol in Nadeln vom Smp. 96° kristallisiert. Cyclisierung und Reduktion ergaben in 60-proz. Ausbeute das 1-( $\alpha$ -Methyl-4'-nitrophenäthyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (V,  $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $n = 1$ ), das in Prismen vom Smp. 132–133° kristallisiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$  (356,41) Ber. C 67,39 H 6,79 N 7,86% Gef. C 67,51 H 6,80 N 7,95%

Die N-Methylierung lieferte in guter Ausbeute die *Base* (Nr. 7) als Öl, Sdp. 220–230°/0,1 Torr. Es konnte nur ein in gelblichen Prismen kristallisierendes *Sulfosalicylat* vom Smp. 207° gewonnen werden.

H. 1-[ $\gamma$ -(4'-Nitrophenyl)-propyl]-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Nr. 8). Nach Vorschrift B wurden aus 25 g  $\gamma$ -(4-Nitrophenyl)-buttersäure 28,2 g des *Homoveratrylamids*

(III,  $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $n = 2$ ) vom Smp.  $120^\circ$  erhalten, die 24,5 g 1-[ $\gamma$ -(4'-Nitrophenyl)-propyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-hydrochlorid (V,  $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $n = 2$ ) ergaben, Smp.  $222^\circ$ , gelbliche Prismen aus 95-proz. Alkohol. N-Methylierung lieferte eine ölige Base (Nr. 8), deren Hydrobromid, mehrfach aus Alkohol umkristallisiert, bei  $195^\circ$  schmilzt; Ausbeute 11 g.

I. 1-(4'-Nitrobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin (Nr. 9). 18 g (4-Nitrophenyl)-essigsäure werden mit 50 ml Thionylchlorid 2 Std. auf  $60^\circ$  erwärmt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in 200 ml abs. Äther gelöst, unter Rühren und Kühlen mit Wasser langsam mit 35 g Homoveratrylamin in 300 ml abs. Äther versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wird der Äther abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrieben. Das Homoveratrylamid der (4-Nitrophenyl)-essigsäure (III,  $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $n = 0$ ) wird abgesaugt und schmilzt roh bei  $115^\circ$ . Durch Kristallisieren aus Alkohol erhält man 17 g Reinware vom Smp.  $119$ – $120^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$  (344,36) Ber. C 62,78 H 5,85% Gef. C 62,65 H 5,82%

Die Cyclisierung und Reduktion erfolgte wie unter B beschrieben. Aus 12 g Amid erhielten wir 7 g 1-(4'-Nitrobenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-hydrochlorid (V,  $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $n = 0$ ), Smp.  $196^\circ$ , gelbliche Prismen aus Alkohol-Äther.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$  (364,82) Ber. C 59,26 H 5,80% Gef. C 59,18 H 5,72%

Die N-Methylierung nach B ergab in 70-proz. Ausbeute das 1-(4'-Nitrobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin (Nr. 9), Smp.  $141^\circ$ , gelbe Kristalle aus Alkohol. Hydrochlorid: gelbliche Prismen aus Alkohol/Äther, Smp.  $205^\circ$ .

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

#### SUMMARY

The synthesis of substituted 1- $[\omega$ -(nitrophenyl)alkyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolines and their resolution into optical antipodes are described. Some of these 1- $[\omega$ -(nitrophenyl)alkyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolines are potent analgesics.

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

## 126. Die sterische Anordnung der 1:2-Metallkomplexfarbstoffe im Lichte der geometrischen Gegebenheiten

von G. Schetty

(1. IV. 63)

An dreizählig metallisierbaren Diarylazo- und Azomethin-Farbstoffen konnten wir die Regel ableiten, dass diejenigen Systeme, die bei der Metallisierung annellierte 5–6-Ringe bilden, mit koordinativ 6-wertigen Metallen 1:2-Komplexe ergeben, in welchen die beiden Farbstoffmolekeln senkrecht zueinander stehend an das Metall koordiniert sind (DREW-PFITZNER-Anordnung<sup>1)</sup>). Entsprechende Azo- und Azomethin-Farbstoffe, welche 6–6-Ringe ausbilden, koordinieren «sandwichartig»<sup>2)</sup> und

<sup>1)</sup> Im folgenden mit  $\perp$  symbolisiert.

<sup>2)</sup> Im folgenden mit  $\parallel$  symbolisiert.