

- [12] R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN & P. A. JAQUENOUD, *Helv.* **43**, 1349 (1960).
 [13] E. ABDERHALDEN & A. NIENBURG, *Fermentforschung* **13**, 513 (1933); K. HEVNS & G. LEGLER, *Z. physiol. Chem.* **327**, 161 (1960).
 [14] M. BODANSZKY, *Nature* **175**, 685 (1955).
 [15] ST. GUTTMANN, J. PLESS & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* **45**, 170 (1962).
 [16] TH. CURTIUS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **35**, 3226 (1902).
 [17] M. BERGMANN & L. ZERVAS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **65**, 1192 (1932).
 [18] G. W. ANDERSON, *Ann. New York Acad. Sci.* **88**, 676 (1960).
 [19] K. VOGLER, P. LANZ & W. LERGIER, *Helv.* **45**, 561 (1962).
 [20] S. LANDE, *J. org. Chemistry* **27**, 4528 (1962).
 [21] Analog der L-Form gewonnen, vgl. B. F. ERLANGER, H. SACHS & E. BRAND, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1806 (1954).
 [22] Analog der L-Form gewonnen, vgl. M. BODANSZKY & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5688 (1959).
 [23] O. H. LOWRY *et al.*, *J. biol. Chemistry* **193**, 265 (1951).
 [24] A. A. ALBANESE & I. E. FRANKSTON, *J. biol. Chemistry* **159**, 185 (1945).
 [25] *Dünnschichtchromatographie*, herausgegeben von E. STAHL, Springer Verlag 1962.
 [26] F. G. FISCHER & H. DERFEL, *Biochem. Z.* **324**, 544 (1953); für die Hydrolyse siehe [19].
 [27] K. VOGLER *et al.*, *Helv.* **44**, 1495 (1961).
 [28] K. VOGLER, J. WÜRSCH, R. O. STUDER & P. LANZ, *Chimia* **14**, 379 (1960).

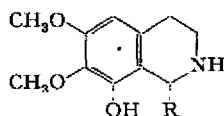
44. Synthesen in der Isochinolinreihe

Zur Darstellung 6,7,8-Hydroxy-dimethoxy-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline aus 3-Benzoyloxy-4,5-dimethoxy-phenäthylamin und Bericht über die Resultate der pharmakologischen Prüfung von Anhalamin, Anhalidin, *rac.* Anhalonidin und *rac.* Pellotin

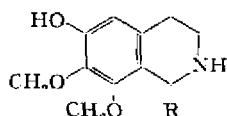
von A. Brossi, F. Schenker, R. Schmidt, R. Banziger und W. Leimgruber

(8. X. 65)

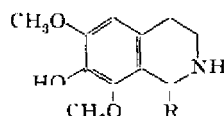
Für den Vergleich mit einer in anderem Zusammenhang erhaltenen phenolischen Tetrahydroisochinolinbase [1]¹⁾ benötigten wir das bisher unbekannte 6-Hydroxy-tetrahydroisochinolinderivat XI. Einige charakteristische Eigenschaften dieser zu *rac.* Anhalonidin (X) [2] und dem 7-Hydroxyisochinolin XII [1] isomeren Base sind inzwischen an anderer Stelle publiziert worden [3].



X R = -CH₃
 XV R = -H



XI R = -CH₃
 XVI R = -H



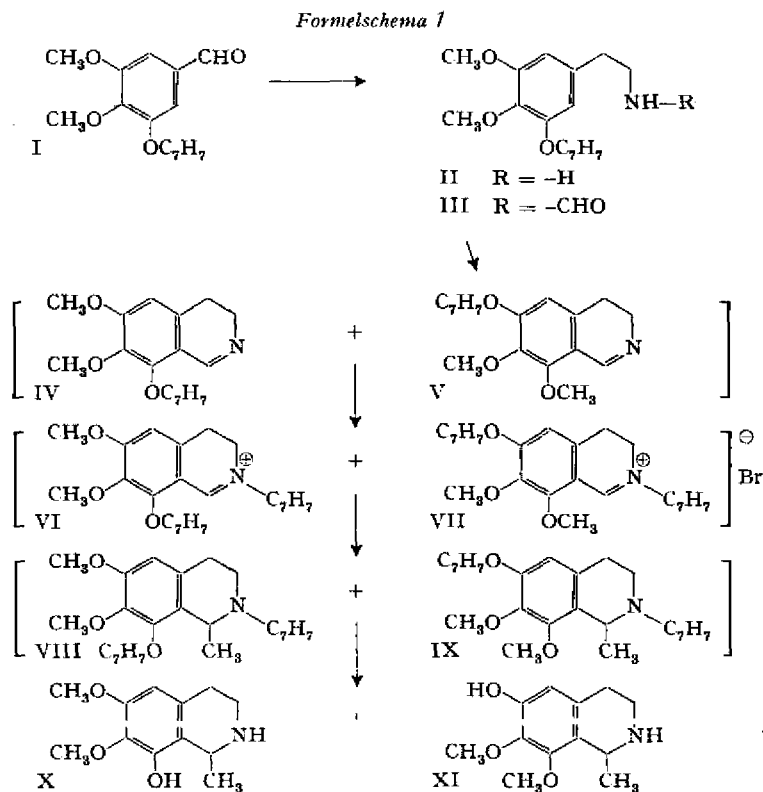
XII R = -CH₃
 XVII R = -H

Im folgenden soll über die Synthese des Tetrahydroisochinolins XI aus dem bekannten Phenäthylamin II [4] [5] berichtet werden. Letzteres ist aus dem verschie-

¹⁾ Dieses phenolische Tetrahydroisochinolin, für das wir seinerzeit die Konstitution XI in Betracht gezogen haben, besitzt, wie inzwischen gezeigt werden konnte, eine andere Konstitution [3].

dentlich beschriebenen substituierten Benzaldehyd I [5] [6]²⁾ leicht zugänglich³⁾. Wir zogen deshalb zur Darstellung von XI aus II die folgenden, im Formelschema 1 wiedergegebenen Reaktionsfolgen in Betracht: Cyclisierung des N-Formylderivates III, Quartärnisierung des erhaltenen 3,4-Dihydroisochinolins mit Benzylbromid, Einführung einer Methylgruppe in 1-Stellung des quartären 3,4-Dihydroisochinoliniumsalzes mit Hilfe von Methylmagnesiumjodid [2] und katalytische Debenzylierung des benzyloxysubstituierten N-benzyltetrahydroisochinolins.

Es schien von vornherein angezeigt, den Verlauf der BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung des N-Formylderivates III einer kritischen Prüfung zu unterziehen. Die in der Literatur beschriebene Cyclisierung N-acylierter Derivate von II liefert nämlich einander widersprechende Resultate: Nach INUBUSHI *et al.* [5] gibt die Cyclisierung des N-Formylderivates III das 6-benzyloxysubstituierte 3,4-Dihydroisochinolin V. Andererseits isolierte SPÄTH [7]⁴⁾ aus dem Phenäthylamin II, nach Debenzylierung,



²⁾ Wir danken Herrn Prof. SCOTT für die Übermittlung seiner eleganten Arbeitsvorschrift zur Herstellung des Benzaldehyds I, die er uns lange vor der Veröffentlichung seiner Arbeit zur Verfügung gestellt hat.

³⁾ Die von andern Autoren beschriebene Methode zur Darstellung von II aus I [4] [5] wurde von uns modifiziert und ist deshalb im experimentellen Teil beschrieben.

⁴⁾ In der unter [7] zitierten Arbeit hat Prof. SPÄTH dem *vac.* Anhalonidin irrtümlich die falsche Strukturformel, mit einer freien phenolischen Hydroxygruppe in 6-Stellung, zugeordnet.

N,O-Acetylierung, Cyclisierung und Reduktion *rac.* Anhalonidin (X), das die freie phenolische Hydroxygruppe in 8-Stellung trägt.

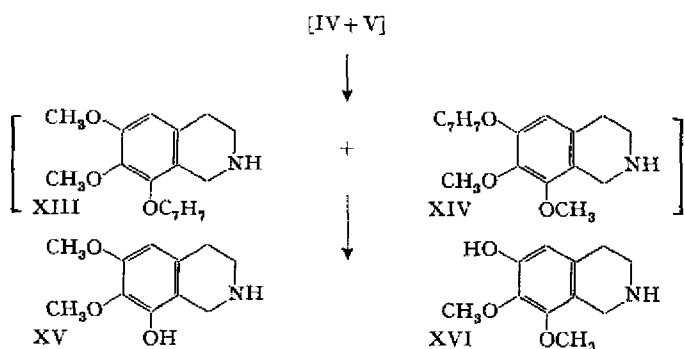
Die Behandlung der N-Formylverbindung III mit Phosphoroxychlorid ergab in unseren Händen eine ölige Base, die im Dünnschichtchromatogramm in zwei Flecke fast gleicher Grösse und Intensität getrennt werden konnte. Dass dieses Öl ein Gemisch der zwei isomeren 3,4-Dihydroisochinoline IV und V darstellt, zeigte sich in der Folge auf Grund der damit ausgeführten Reaktionen (Formelschema 1): Behandlung mit Benzylbromid gibt ein Mischkristallisat, und der Vergleich seines NMR.-Spektrums mit demjenigen des von uns früher hergestellten Brombenzylates VI [2] weist darauf hin, dass dieses aus nahezu gleichen Teilen der Brombenzylate VI und VII zusammengesetzt ist. Umsetzung des Gemisches von VI und VII mit Methylmagnesiumjodid ergibt ein Gemisch der beiden tertiären Benzylätherbasen VIII + IX, das ebenfalls mit keiner der üblichen Methoden getrennt werden konnte. Erst nach katalytischer Debenzylierung dieses Basengemisches konnte dieses Ziel und damit eine einwandfreie Analyse der vorhandenen Reaktionsgemische erreicht werden. Dabei wird nämlich ein Gemisch der beiden Phenolbasen X + XI erhalten, das über ihre Salicylate getrennt werden konnte. Das aus Methylenchlorid-Äther zuerst kristallisierende Salicylat ist identisch mit dem Salicylat von *rac.* Anhalonidin (X). Das aus seiner Mutterlauge durch fraktionierte Kristallisation erhaltene zweite Salicylat wurde zur Reinigung in das Hydrobromid übergeführt, und die daraus erhaltene Phenolbase vom Smp. 111–112° ist, wie die damit ausgeführten Untersuchungen zeigen (siehe exp. Teil), das gesuchte 6-Hydroxy-7,8-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XI). Die Phenolbase XI unterscheidet sich von *rac.* Anhalonidin (X) [2] und der von uns früher beschriebenen, dritten Phenolbase XII [1] in bezug auf Smp. und IR.-Spektrum. Zufälligerweise sind die NMR.-Spektren von XI und XII praktisch identisch, ferner besitzen XI und XII gleiche Rf-Werte in den von uns verwendeten dünnenschichtchromatographischen Systemen.

Aus dem nach Cyclisierung von III erhaltenen Gemisch der beiden 3,4-Dihydroisochinoline IV + V konnte ferner das Isochinolinalkaloid Anhalamin (XV) und das dazu isomere, bisher unbekannte 6-Hydroxyderivat XVI, wie im Formelschema 2 wiedergegeben, gewonnen werden: Reduktion mit Natriumborhydrid in Alkohol ergibt ein Gemisch der beiden Tetrahydroisochinoline XIII und XIV. Die nachfolgende katalytische Debenzylierung liefert ein Gemisch zweier Phenolbasen, das wiederum über die Salicylate getrennt werden kann. Das spontan auskristallisierende Salicylat ist identisch mit dem Salicylat von Anhalamin (XV) [2]. Aus seiner Mutterlauge kann ferner die isomere Phenolbase XVI vom Smp. 172–174° erhalten werden. Für Vergleichszwecke wurde auch die von SPÄTH beschriebene 7-Hydroxybase XVII noch einmal hergestellt [4]. Mit der Synthese von XI und XVI sind nun alle drei möglichen monodemethylierten 6,7,8-Trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline XV, XVI und XVII und ihre entsprechenden 1-Methylhomologen X, XI und XII bekannt und eindeutig charakterisiert.

Die ausgeführten Versuche zeigen, dass die BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung des N-Formylderivates III nicht einheitlich verläuft. Ringschluss findet in nahezu gleichem Masse *para* zur 3-Benzylxygruppe als auch *para* zur 5-Methoxygruppe statt. Es scheint sehr wahrscheinlich, dass auch INUBUSHI *et al.* [5] und SPÄTH [7]

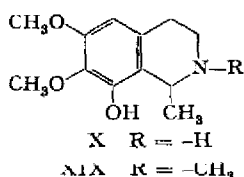
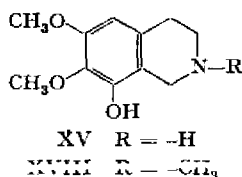
Gemische von 6- und 8-benzyloxy-substituierten bzw. 6- und 8-hydroxy-substituierten Isochinolinverbindungen in den Händen gehabt haben, wobei jeweils eine der beiden isoliert wurde.

Formelschema 2



Es schien auf Grund unserer Befunde sinnvoll, auch die von SPÄTH *et al.* [4] erwähnte Synthese von Anhalamin (XV) aus II mit Hilfe einer PICTET-SPENGLER-Synthese zu überprüfen. Dabei zeigte sich, dass aus II nach Behandlung mit wässriger Formaldehydlösung in Gegenwart von Salzsäure ein Gemisch der vier Tetrahydroisochinoline XIII, XIV, XV und XVI erhalten wird. Bei seiner katalytischen Debenzylierung wird ein Gemisch der beiden Phenolbasen XV und XVI erhalten, das, wie früher gezeigt, über die Salicylate getrennt werden kann. Damit ist bewiesen, dass auch die PICTET-SPENGLER-Synthese von Anhalamin aus II nicht einheitlich verläuft und im Prinzip das gleiche Resultat liefert wie die BISCHLER-NAPIERALSKI-Cyclisierung des N-Formylderivates III.

Pharmakologische Untersuchungen mit Anhalamin, Anhalidin, *rac.* Anhalonidin und *rac.* Pellotin. – Die in dieser Arbeit beschriebenen zwei Alkaloide Anhalamin (XV) und *rac.* Anhalonidin (X) sowie die beiden daraus früher hergestellten tertiären Alkaloide Anhalidin (XVIII) und *rac.* Pellotin (XIX) [2] wurden in Form ihrer wasserlöslichen Hydrochloride pharmakologisch untersucht und mit Mescalinhydrochlorid verglichen.



Alle Alkaloide wurden Mäusen vom Stamme CF-1 oral verabreicht. Die muskelrelaxierende Wirkung wurde an einem um 30° schrägen Gitter («inclined screen») bestimmt. Die zähmende oder tranquillisierende Wirkung wurde mit der «foot shock»-Methode von TEDESCHI *et al.* [8] und die MAO-Hemmung nach PLETSCHER *et al.* [9], unter gleichzeitiger Verabreichung von Tetrabenazin, bestimmt. Die antikonvulsive Wirkung wurde nach einer modifizierten Methode des von SWINYARD *et al.* [10] beschriebenen Elektroschockversuches gemessen, während die Antimetrazolwirkung

Resultate der pharmakologischen Untersuchungen

Verbindung	Maus LD ₅₀ ± S.E. in mg/kg			«Foot Shock» ED ₁₀₀ mg/kg p.o.	«Inclined Screen» PD ₅₀ mg/kg p.o.
	i.p. (24 Std.)	i.v. (72 Std.)	p.o. (72 Std.)		
Mescalin- hydrochlorid	290 ± 26	170 ± 7	800 ± 45	>100	250
XIX	115 ± 12	52,2 ± 1,1	200 ± 7	>100	200
X	334 ± 14,3	100 ± 2	700 ± 46	>100	300
XV	>400	120 ± 3	960 ± 71	>100	475
XVIII	310 ± 24,5	91 ± 2	750 ± 27	>100	340

Verbindung	Anti-Tetra- benazin	Maximal- Elektroschock	Anti- Metrazol	Minimal- Elektroschock	HD ₅₀ ± S.E.
	ED ₅₀ mg/kg p.o.	ED ₅₀ mg/kg p.o.	ED ₅₀ mg/kg p.o.	ED ₅₀ mg/kg p.o.	mg/kg, p.o. Verbindung + Taractan
Mescalin- hydrochlorid	>100	>200	>200	>200	185 ± 25
XIX	100	>200	>200	>200	122 ± 12,5
X	100	>400	>400	>400	>250
XV	100	>800	>800	>800	175 ± 31
XVIII	-	>400	>400	>400	160 ± 58

nach EVERETT und RICHARDS [11] ermittelt wurde. Die sedierende Wirkung wurde durch Ermittlung der HD₅₀-Werte (hypnotische Dosis 50%) unter gleichzeitiger peroraler Verabreichung von 25 mg/kg Taractan gemessen. LD₅₀- und HD₅₀-Werte wurden nach MILLER & TAINTER [12] ermittelt. Die Resultate dieser Untersuchungen sind in der Tabelle zusammengestellt.

Die vier Isochinolinalkaloide sind als Antikonvulsiva und Tranquillizer kaum aktiv. Auch als Muskelrelaxantien sind die Präparate uninteressant, wenn man die aktiven Dosen mit ihren akuten Toxizitäten vergleicht. Auch gegenüber der durch Tetrabenazin ausgelösten Ptosis wirken die Verbindungen kaum, noch wirken sie sedierend. Das Vorhandensein einer hallucinogenen Wirkung kann nicht ausgeschlossen werden.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem THOMAS-HOOVER-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden auf einem CARY Recording Spektrophotometer Modell 14M und die IR.-Spektren auf einem BECKMAN Infrarot Spektrophotometer Modell IR9 aufgenommen. Bei den UV.-Spektren, die, soweit nicht anders vermerkt, in Isopropanol aufgenommen wurden, bedeuten die eingeklammerten Zahlen ϵ -Werte, und (S) bezeichnet eine Schulter in der Absorptionskurve. Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrometer A-60 aufgenommen, mit Tetramethylsilan als interner Referenz $\delta = 0$ ppm. Bei der in δ -Werten erfolgten Beschreibung der Protonenresonanz-Signale bedeuten: s (Singlett), d (Dublett), q (Quartett), m (unvollständig aufgelöstes Multiplett oder komplexe Bandengruppe); die in Klammern beigefügten auf- oder abgerundeten Zahlen bedeuten die durch Integration ermittelte Anzahl Protonen. Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Aluminiumoxid D-5 CAMAG (A) verwendet. Die Chromatogramme wurden mit Joddampf entwickelt. Abkürzungen: Chf (Chloroform), MeOH (Methanol), AcOEt (Essigester), DMSO (Dimethylsulfoxid).

3-Benzoyloxy-4,5-dimethoxy-phenäthylamin (II). Zu einer Lösung von 10,9 g 3-Benzoyloxy-4,5-dimethoxy-benzaldehyd I [6] in 100 ml heissem Äthanol wurden unter Rühren 4,5 ml frisch destilliertes Nitromethan gegeben. Diese Lösung kühlte man auf 0° und fügte dann innerhalb 10 Min. 6 g Kaliumhydroxid zu. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 10 Min. gerührt und dann

auf 100 ml mit Eis versetzte 15-proz. Salzsäure gegossen. Die ausgefallene Substanz wurde filtriert und mit Wasser gewaschen. Kristallisation aus Äthanol ergab 10,4 g (82%) reines *trans*-3-Benzyl-oxy-4,5-dimethoxy- β -nitrostyrol, Smp. 103–103,5° (Lit. [4]; Smp. 96°). UV.: 239 (10620), 349 (16000) nm, IR. (Chf): 1635, 1580, 1520, 1330 cm^{-1} . NMR. (DMSO- d_6): $\delta = 8,25/8,02$ (2) AB $d, J = 14$ cps (CH=CH); 7,6–7,2 (7) *m* (arom. H); 5,20 (2) *s* (O-CH₂); 3,88/3,80 (3/3) *s* (OCH₃-4,5).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ (315,31) Ber. C 64,75 H 5,44 N 4,44% Gef. C 64,98 H 5,48 N 4,42%

Eine Lösung von 30 g des obigen Nitrostyrol-Derivates wurde in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und innerhalb 35 Min. zu einer Suspension von 10,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 1,5 l Äther gegeben. Hierauf wurde 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend kühlte man im Eisbad ab und zerstörte das überschüssige Hydrid, indem man unter kräftigem Rühren tropfenweise 75 ml Aceton und anschliessend 150 ml 50-proz. wässriges Aceton zugab. Die erhaltene Suspension wurde im Wasserstrahlvakuum bei 40° zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 900 ml SEIGNETTE-Salz-Lösung (1:1) versetzt und während 30 Min. gerührt. Die resultierende Lösung wurde dreimal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und mit 8,6 g in Äther gelöster Oxalsäure versetzt. Kristallisation des Niederschlags aus 2,25 l Äthanol ergab 24,2 g Oxalat vom Smp. 185–185,5°. Kristallisation der Mutterlaugen aus Äthanol-Äther lieferte weitere 4,4 g. Gesamtausbeute von II als Oxalat: 28,6 g (80%). Zur Analyse wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 187–187,5° (Lit. [5]; Smp. 188°). UV.: 268 (850) nm; in 0,1N KOH: 271 (840) nm. IR. (KBr): 3270, 1730, 1625, 1585 cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$, $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ (377,38) Ber. C 60,47 H 6,14 N 3,71% Gef. C 60,33 H 6,32 N 3,85%

N-Formyl-3-benzyloxy-4,5-dimethoxyphenäthylamin (III). Eine Lösung von 10 g des Oxalates von II in 100 ml Wasser versetzte man mit 100 ml 6N Natriumcarbonatlösung und extrahierte anschliessend die freigesetzte Base zweimal mit je 250 ml Äther. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und mit 2,9 ml 90-proz. Ameisensäure versetzt. Die resultierende Suspension wurde 2 Std. gerührt, filtriert und die filtrierten Kristalle mit Äther gewaschen. Man erhielt so 7,68 g des Formiats von II vom Smp. 104,5–105,5° (Lit. [5]; Smp. 104°). Erhitzen während 1 Std. auf 160° und anschliessendes Trocknen im Hochvakuum über Kaliumhydroxid ergab 7,49 g (90%) III in Form eines klaren Öls, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet wurde. IR.: 3440, 1690, 1590 cm^{-1} . NMR. (DMSO- d_6): $\delta = 8,05$ (1) *s* (N-CHO); 7,6–7,2 (5) *m* (C₆H₅); 6,68/6,55 (1/1) *d* (arom. CH-2,6); 5,12 (2) *s* (O-CH₂-); 3,78/3,70 (3/3) *s* (OCH₃-4,5).

Cyclisierung der N-Formylverbindung III zu einem Gemisch von 8-Benzyl-oxy-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (IV) und 6-Benzyl-oxy-7,8-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (V). 7,4 g der *N*-Formylverbindung III wurden in 45 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 14 ml Phosphoroxychlorid wurde 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 185 ml Petroläther versetzt und über Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde dekantiert und der dunkle Rückstand viermal mit je 25 ml heisser 5-proz. Salzsäure extrahiert. Die salzsauren Extrakte wurden mit Aktivkohle behandelt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und vom Ungelösten filtriert. Die filtrierte Lösung wurde dreimal mit je 250 ml Äther extrahiert und die vereinigten ätherischen Extrakte anschliessend einmal mit 50 ml 1N Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat und Einengen im Vakuum erhielt man 4,87 g (75%) bräunliches Öl, welches auf Grund der analytischen Daten (Dünnschichtchromatographie: A; Chf: AcOEt 1:1) zur Hauptsache ein Gemisch der beiden isomeren 3,4-Dihydroisochinoline IV und V, im ungefähren Verhältnis von 4:3, darstellte.

Quartärniserierung des Gemisches der beiden 3,4-Dihydroisochinolinbasen IV und V mit Benzylbromid. 4,9 g des obigen Gemisches der beiden 3,4-Dihydroisochinoline (IV + V) wurden in 175 ml Essigester gelöst und mit 6 ml Benzylbromid versetzt. Beim Stehen bei Raumtemperatur fiel ein Öl aus, das langsam kristallisierte. Nach 22 Std. wurde filtriert und mit kaltem Essigester (–15°) gewaschen. Kristallisation aus Äthanol-Äther ergab 5,7 g (74%) kristallines Gemisch, das auf Grund der NMR.-Analyse aus den isomeren Brombenzyläthern VI und VII im Verhältnis 1:1 bestand; Smp. 141–148°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NBr}$ (468,38) Ber. C 64,10 H 5,60 N 2,99% Gef. C 64,03 H 5,84 N 2,94%

Gemisch von 2-Benzyl-8-benzyloxy-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII) und 2-Benzyl-6-benzyloxy-7,8-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IX). 2,37 g trockene-

ne Magnesium-Späne wurden unter Stickstoff mit wenig abs. Äther und 8,5 ml frisch destilliertem Methyljodid vereinigt, 1 Std. gerührt und anschliessend mit 100 ml abs. Äther verdünnt. In diese GRIGNARD-Lösung wurden unter Rühren 4,55 g des oben erhaltenen und aus VI und VII bestehenden Basengemisches in kleinen Portionen gegeben. Die erhaltene klare Lösung wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, anschliessend mit 150 ml 20-proz. Natriumsulfatlösung versetzt, die ätherische Lösung abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 300 ml Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte wurden zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen und anschliessend dreimal mit je 100 ml 1N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden durch Zufügen einer Lösung von 100 g Natriumhydroxid in 150 ml Wasser alkalisch gestellt und dreimal mit je 300 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt: 3,38 g bräunliches Öl, welches hauptsächlich aus den beiden isomeren Tetrahydroisochinolin VIII und IX besteht. Zur Reinigung wurde das Basengemisch in 75 ml Äther gelöst und durch Zugabe einer Lösung von 993 mg Oxalsäure in 75 ml Äther als kristallines Oxalat gefällt. Nach Filtrieren und Trocknen erhielt man 4,0 g eines Oxalates vom Smp. 48–58°. Lösen in 100 ml 2N Natronlauge und dreimaliges Extrahieren mit je 150 ml Äther ergab nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum 3,24 g (82%) klares Öl, welches aus den beiden isomeren Basen VIII und IX besteht.

Katalytische Debenzylierung des Gemisches der beiden Tetrahydroisochinoline VIII und IX. Eine Lösung von 3,21 g des aus den Isomeren VIII und IX bestehenden Basengemisches in 125 ml Eisessig wurde bei 65° Anfangstemperatur in Gegenwart von 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Nach 18 Std. wurde vom Katalysator filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand fünfmal mit je 125 ml Äther extrahiert. Nach dem Einengen der Ätherlösung erhielt man 1,77 g eines aus X und XI bestehenden Gemisches (Verhältnis 1:1) in Form eines Öls.

Trennung von rac. Anhalonidin (X) und 6-Hydroxy-7,8-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XI). 1,77 g des oben beschriebenen Gemisches wurden in 25 ml Methylenchlorid gelöst, mit 1,1 g Salicylsäure in Äther versetzt und zur Trockne eingeeengt. Die Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid-Äther ergab 584 mg eines Salicylates, Smp. 223,5–224,5°, Rf 0,30 (A; Chf:MeOH 7:3), welches sich mit authentischem Anhalonidinsalicylat als identisch erwies (Smp., Misch-Smp., IR.). Fraktionierte Kristallisation der Mutterlauge aus Methylenchlorid-Äther lieferte 711 mg (25%) des Salicylats von XI, Smp. 159–160°/218–223°, das sich dünnschichtchromatographisch (A; Chf:MeOH 7:3) als homogen erwies, Rf 0,46. Zur Herstellung der freien Base wurde das Salz in Wasser gelöst, mit 19,7 ml 0,1N Natronlauge behandelt und die wässrige Lösung kontinuierlich mit Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 453 mg einer rohen Phenolbase XI, die nun über ihr Hydrobromid gereinigt wurde. Zu diesem Zweck wurde eine Lösung der freien Base in Äthanol mit äthanolischer Bromwasserstoffsäure behandelt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äthanol-Äther zweimal umkristallisiert. Man erhielt so 427 mg des reinen Hydrobromids von XI, Smp. 210,5–212°. UV.: 230 (S) (8850), 275 (S) (1290), 282 (1400) nm; in 0,1N HCl: 225 (S) (9000), 274 (S) (1300), 280 (1400) nm; in 0,1N KOH: 237 (S) (8950), 295 (3500) nm. IR. (KBr): 3380, 1625, 1590 cm⁻¹.

C₁₂H₁₇O₃N, HBr (304,19) Ber. C 47,38 H 5,96 N 4,61% Gef. C 47,23 H 6,14 N 4,73%

Zur Herstellung der reinen Phenolbase XI wurde eine Lösung von 152 mg Hydrobromid in Methanol mit einer methanolischen Lösung von 27 mg Natriummethylat versetzt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der feste Rückstand dreimal mit Äther extrahiert und die vereinigten ätherischen Lösungen eingeeengt. Zweimalige Kristallisation aus Äther-Pentan lieferte 50 mg reines 6-Hydroxy-7,8-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IX), Smp. 112–114°. IR. (Chf): 3530, 1620, 1590 cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ = 6,35 (1) s (arom. CH-5); 4,80 (2) s (OH, NH); 4,25 (1) q (CH-1); 3,87/3,83 (3/3) s (OCH₃-7,8); ca. 3,05 (2) m (CH₂-3); ca. 2,62 (2) m (CH₂-4); 1,42 (3) d (CH₃).

C₁₂H₁₇O₃N (223,26) Ber. C 64,55 H 7,68 N 6,28% Gef. C 64,29 H 7,90 N 6,34%

Reduktion des Gemisches der beiden 3,4-Dihydroisochinoline IV und V mit Natriumborhydrid. 4,75 g des aus den Isomeren IV und V bestehenden Basengemisches wurden in 50 ml Methanol gelöst, mit 4,75 g Natriumborhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

⁵⁾ Für diese Verbindung wurden zwei Smp. beobachtet.

Hierauf wurde im Wasserstrahlvakuum bei 40° zur Trockne eingeeengt und nach Zugabe von 75 ml Wasser dreimal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte ergaben nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum 4,73 g (99%) braunes, öliges Basengemisch, das aus den isomeren Tetrahydroisochinolininen XIII und XIV (Verhältnis 1:1) bestand.

Katalytische Debenzylierung des Gemisches der beiden Tertahydroisochinoline XIII und XIV. Eine Lösung von 4,61 g des aus den isomeren Basen XIII und XIV bestehenden Gemisches wurde in 125 ml Eisessig gelöst und bei 75° Anfangstemperatur in Gegenwart von 320 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Nach 4 Std. wurde vom Katalysator filtriert. Nach dem Einengen im Vakuum erhielt man 4,39 g einer festen Substanz, welche sich als Gemisch der beiden Phenolbasen XV und XVI (Verhältnis 1:1) erwies.

Trennung von Anhalamin (XV) und 6-Hydroxy-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XVI). 4,39 g des oben erhaltenen Gemisches der beiden Phenolbasen XV und XVI wurden in 3 l Methylchlorid gelöst, von wenig unlöslichem Material abfiltriert, mit 2,13 g Salicylsäure in 200 ml Methylenchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Filtrieren und Umkristallisieren aus Methanol-Methylchlorid-Äther erhielt man 1,37 g (25%) eines Salicylates, Smp. 222–223,5°, Rf 0,20 (A; MeOH:H₂O 4:1), welches sich mit authentischem Anhalaminsalicylat (XV) als identisch erwies (Smp., Misch-Smp., IR.). Fraktionierte Kristallisation der Mutterlauge aus Methylchlorid-Äther lieferte weitere 526 mg Anhalamin-salicylat (Gesamtausbeute: 1,9 g; 36%) und 1,37 g (25%) des Salicylats von XVI, Smp. 155–157°, das sich dünnschichtchromatographisch (A; MeOH:H₂O 4:1) als homogen erwies, Rf 0,35. In 807 mg dieses Salzes in Methanol wurde eine methanolische Lösung von 126 mg Natrium-methylat gegeben, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der feste Rückstand dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels 474 mg freie Base, die in Form des Hydrobromids gereinigt wurde. Zu diesem Zweck wurde eine Lösung von 359 mg der freien Base in 35 ml Äthanol mit äthanolischer Bromwasserstoffsäure behandelt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äthanol-Äther zweimal umkristallisiert. Man erhielt 320 mg des reinen Hydrobromids von XVI, Smp. 214,5–215,5°. UV.: 230 (S) (7900), 275 (S) (1500), 281 (S) (580) nm; in 0,1N HCl: 225 (S) (7900), 275 (S) (1390), 279 (1420) nm; in 0,1N KOH: 240 (S) (700), 295 (3600) nm. IR. (KBr): 3220, 1590 cm⁻¹.

$C_{11}H_{18}O_3N, HBr$ (290,16) Ber. C 45,33 H 5,56 N 4,83% Gef. C 45,38 H 5,59 N 4,58%

Die Darstellung der freien Base XVI aus dem Hydrobromid erfolgte analog zur Darstellung der freien Base XI. Aus 124 mg Hydrobromid erhielt man 56 mg XVI, Smp. 172–174° (Methylchlorid-Äther). UV.: 230 (S) (8000), 273 (S) (1600), 282 (1840) nm; in 0,1N HCl: 223 (S) (8400), 273 (S) (1300), 279 (1400) nm; in 0,1N KOH: 240 (S) (7800), 295 (3650) nm. IR. (KBr): 3280, 1605 cm⁻¹. NMR. (CDCl₃): δ = 6,42 (1) s (arom. CH-5); ca. 3,90 (2) m (CH₂-1); 3,85/3,80 (3/3) s (CH₃-7,8); ca. 3,07 (2) m (CH₂-3); ca. 2,68 (2) m (CH₂-4).

$C_{11}H_{16}O_3N$ (209,24) Ber. C 63,14 H 7,22 N 6,70% Gef. C 63,10 H 7,06 N 6,83%

PICTET-SPENGLER-Reaktion von II mit Formaldehyd. Aus 3,94 g des Oxalats von II wurde wie beschrieben die freie Base hergestellt, diese in 6 ml Methanol gelöst, mit 2,1 ml 22-proz. Formaldehydlösung versetzt und am Rückfluss gekocht. Nach 45 Min. wurde die Lösung bis zur Trübung konzentriert und mit 30 ml 16-proz. Salzsäure versetzt. Die resultierende gelbe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Verdünnen mit Wasser wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde filtriert, bei Raumtemperatur am Vakuum zur Trockne eingeeengt und im Vakuum-Exsikkator über Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhielt 3,13 g gelbes Material, welches – wie das Dünnschichtchromatogramm (A; Chf:MeOH 7:3) zeigte – zur Hauptsache aus einer Mischung der Hydrochloride der tetrahydroisochinoline XIII, XIV, XV und XVI bestand.

Katalytische Debenzylierung des Gemisches der Benzylätherbasen. 2,9 g des Gemisches der Hydrochloride von XIII, XIV, XV und XVI wurden wie oben beschrieben in Gegenwart von 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator debenzyliert. Man erhielt so 2,44 g eines Produktes, das nach Lösen in Methanol mit 520 mg Natriummethylat versetzt wurde. Die erhaltene Lösung wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand viermal mit je 125 ml Methylchlorid extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verblieben 1,91 g Substanz, die zur Hauptsache aus Anhalamin (XV) und 6-Hydroxy-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XVI) (Verhältnis 1:1) bestand.

Trennung der Phenolbasen XV und XVI. 1,87 g des oben erhaltenen Phenolbasengemisches wurden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 1,24 g Salicylsäure in 100 ml Methylenchlorid versetzt. Nach Stehen über Nacht und Umlösen aus Methylenchlorid-Äther erhielt man 553 mg Salicylat vom Smp. 221–223°, das mit authentischem Anhalaminsalicylat identisch war (Smp., Misch-Smp., IR.). Die bei der ersten Kristallisation erhaltene Mutterlauge wurde aus Methylenchlorid und Äther solange kristallisiert, bis das verbleibende Anhalaminsalicylat entfernt war. Der ölige Rückstand wurde in Methanol gelöst, mit 286 mg Natriummethylat versetzt, zur Trockne eingedampft und zweimal mit je 125 ml Äther extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand (776 mg) nach Lösen in wenig Methylenchlorid an 15 g Aluminiumoxid-WOELM, Aktivität II, chromatographiert. Die vereinigten Methylenchlorid- und Essigester-Eluate lieferten 183 mg eines Öls, welches mit äthanolischer Bromwasserstoffsäure behandelt wurde. Dreimalige Kristallisation aus Äthanol-Äther ergab 98 mg eines reinen Hydrobromids, das sich mit dem früher beschriebenen Hydrobromid von XVI als identisch erwies (Smp., Misch-Smp. und IR.).

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolabor (Leitung Dr. STEYERMARK) und die UV-, IR.- und NMR.-Analysen in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. J. G. PRITCHARD) ausgeführt. Wir danken Fräulein Dr. F. VANE für die Hilfe bei der Interpretation der NMR.-Spektren.

SUMMARY

Cyclization of the N-formyl-3-benzyloxy-4,5-dimethoxyphenethylamine derivative III with phosphorus oxychloride yields a mixture of the 6-benzyloxy-substituted 3,4-dihydroisoquinoline V and its 8-benzyloxy-substituted isomer IV. From this mixture the 8-hydroxy-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloid anhalamine (XV), its 6-hydroxy isomer XVI and also the two corresponding 1-methyl homologues X and XI have been prepared. It could be demonstrated that the PICTET-SPENGLER cyclization of the corresponding amine II with formaldehyde and hydrochloric acid yields a mixture containing the four tetrahydroisoquinolines XIII, XIV, XV and XVI. Pharmacological properties of the two cactus alkaloids anhalamine (XV) and *rac.* anhalonidine (X) prepared during the course of this investigation and their corresponding tertiary amines anhalidine (XIX) and pelletine (XX) prepared earlier are given.

Chemical Research Department
HOFFMANN-LA ROCHE, INC.,
Nutley, New Jersey, USA

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. BROSSI, M. BAUMANN & R. BORER, *Mh. Chem.* **96**, 25 (1965).
- [2] A. BROSSI, F. SCHENKER & W. LEIMGRUBER, *Helv.* **47**, 2089 (1964).
- [3] A. BROSSI & R. BORER, *Mh. Chem.* **96**, 1409 (1965).
- [4] E. SPÄTH & H. RÖDER, *Mh. Chem.* **43**, 93 (1922).
- [5] Y. INOUE & K. FUJIMANE, *J. Pharm. Soc. Japan* **79**, 486 (1959).
- [6] A. I. SCOTT, R. L. BUCHANAN, A. C. DAY, F. McCAPRA & D. W. YOUNG, *Tetrahedron* **1965**, im Druck.
- [7] E. SPÄTH, *Mh. Chem.* **43**, 477 (1922).
- [8] R. E. TEDESCHI, D. H. TEDESCHI, A. MUCHA, L. COOK, P. A. MATTIS & E. J. FELLOWS, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **125**, 28 (1959).
- [9] A. PLETSCHER, K. F. GEY & P. ZELLER, *Prog. Drug Res* **2**, 417 (1960).
- [10] E. A. SWINYARD, W. C. BROWN & L. S. GOODMAN, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **106**, 319 (1952).
- [11] G. M. EVERETT & R. K. RICHARDS, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **81**, 402 (1944).
- [12] L. C. MILLER & M. C. TAINTER, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **57**, 261 (1944).