

104. Eine neue Synthese von Petalin

von G. Grethe, H. L. Lee, M. R. Uskoković und A. Brossi¹⁾

Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey 07110, USA

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

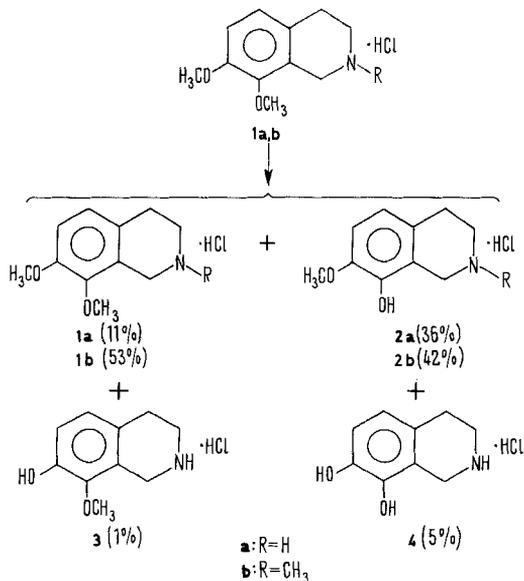
(6. IV. 70)

Summary. A new synthesis of the alkaloid petaline (**14**), which includes a *Stevens* rearrangement (**5** → **6**) and the preferential O-demethylation of **6**, is described.

The structures of the by-products in the demethylation were determined by the use of nmr. and mass spectroscopy.

Vor kurzem [2] berichteten wir über eine einfache Darstellung von 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinin durch *Stevens*-Umlagerung der entsprechenden 2-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-Salze. Gleichzeitig war es uns im Zusammenhang mit Arbeiten über selektive Ätherspaltungen in der Isochinolinreihe gelungen, die 8-Methoxygruppe in 7,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinin bevorzugt zu spalten [1]. Eine Kombination dieser beiden Befunde führte

Schema 1



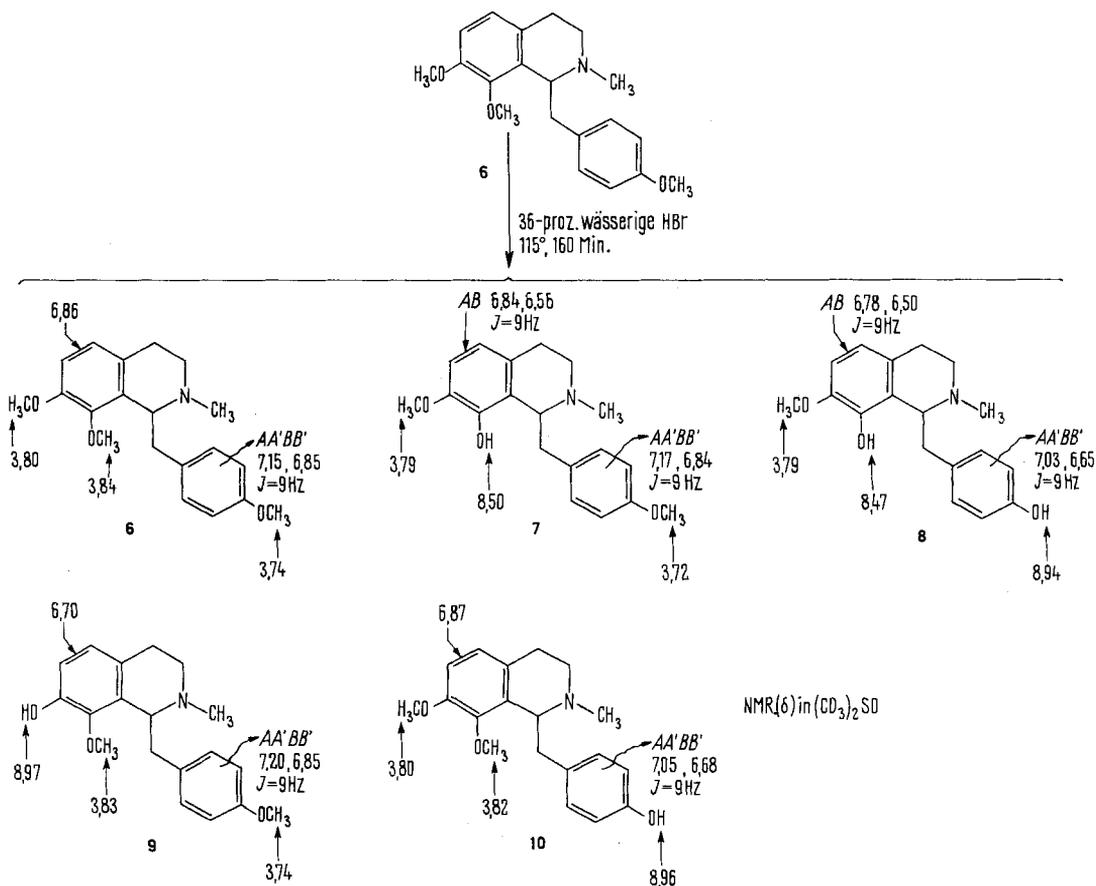
¹⁾ Auszugsweise von A. B. auf dem 13th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Sapporo, Japan, 26. September 1969, vorgetragen [1].

zu einer neuen, vereinfachten Synthese des Alkaloids Petalin [3]. Über diese Synthese und die damit verbundenen Probleme wird nachstehend berichtet.

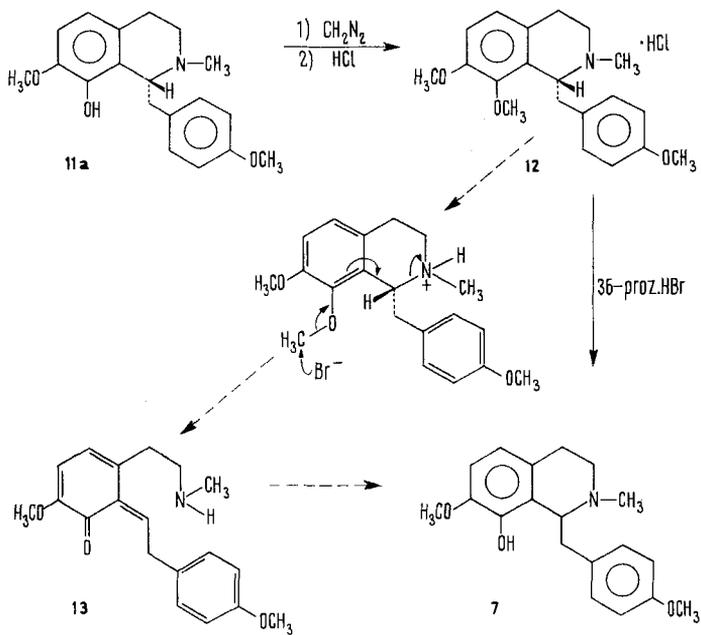
Im Schema 1 sind die Ergebnisse der säurekatalysierten Demethylierung des sekundären Amins **1a** [4] [5] und seines Homologen **1b** wiedergegeben²⁾. Unter den von uns gewählten Bedingungen wurde die Methoxygruppe in 8-Stellung in beiden Fällen fast selektiv gespalten. Der Verlauf der Ätherspaltung wird also durch die Substitution am Stickstoff nicht beeinflusst.

Analog zu diesen Resultaten sollte die Demethylierung von **6** das für die Synthese erforderliche Monophenol **7** ergeben. Die Behandlung von **6** mit 36-proz. Bromwasserstoffsäure ergab ein Reaktionsgemisch, das durch präparative Dickschichtchromatographie in die einzelnen Komponenten getrennt werden konnte (Schema 2). Die erwünschte Verbindung wurde als Hauptprodukt in 40-proz. Rohausbeute, und die wahrscheinlich sekundär aus **7** gebildete Dihydroxy-Verbindung **8** in 7-proz. Ausbeute

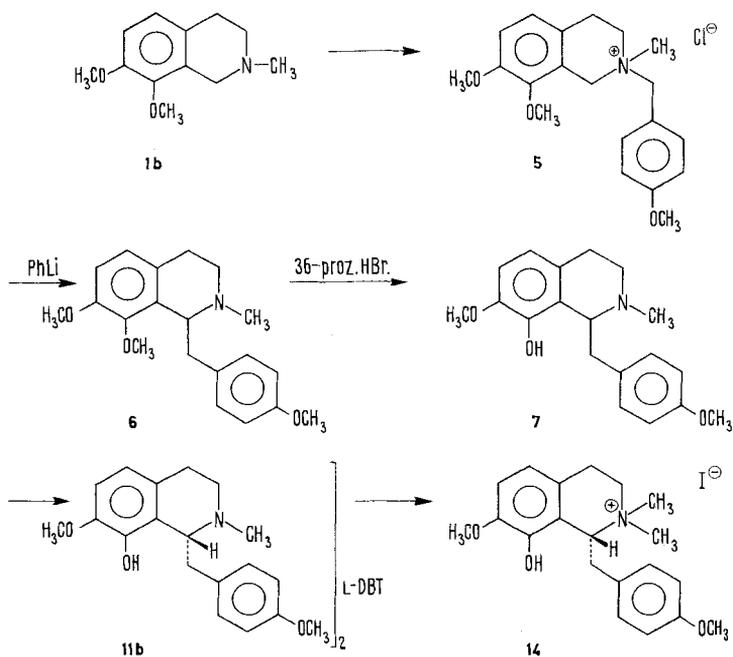
Schema 2



²⁾ Die Ätherspaltung von **1b** wurde von Herrn S. Teitel ausgeführt. Wir danken ihm für die Überlassung der Resultate.



Schema 3



erhalten. Demgegenüber lagen die Ausbeuten der zu **7** isomeren Verbindungen **9** und **10** jeweils bei ungefähr 2 Prozent. Ein Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsgemisches zeigte deutlich, dass ausser den isolierten Produkten keine andere Substanz in isolierbarer Menge vorhanden war.

Das Hauptprodukt wurde in das kristalline Maleinat übergeführt und mit einem authentischen Präparat [3] verglichen. Die Strukturzuordnung der Verbindungen **8–10** wurde auf Grund der recht eindeutigen Kernresonanzspektren (Schema 2) in Verbindung mit den Massenspektren vorgenommen.

Für die bevorzugte Spaltung der 8-Methoxygruppe haben wir keine eindeutige Erklärung. Sterische Effekte [6] spielen vermutlich eine untergeordnete Rolle. So zeigen zum Beispiel im Kernresonanzspektrum der Verbindungen **1b** und **6 · HCl** die Signale der Methoxygruppen in 7- und 8-Stellung denselben «solvent shift» beim Übergang von Chloroform- zu Trifluoressigsäure-Lösung [7], was auf eine ähnliche sterische Anordnung der Methoxygruppen schliessen lässt. Ausserdem ist die Spaltung der 8-Methoxygruppe sowohl in den am C-1 unsubstituierten Verbindungen **1a, b** als auch in dem 1-Benzyl-Derivat **6** um den gleichen Faktor von ungefähr 35 begünstigt. Besser liesse sich diese Selektivität durch die Annahme der Zwischenstufe **13** erklären. In der Tat konnte die dazu erforderliche Öffnung der C(1)–N-Bindung experimentell gezeigt werden. Die optisch aktive 8-Hydroxy-Verbindung **11a** wurde mit Diazomethan methyliert, und die resultierende optisch aktive Substanz **12** wurde wie oben mit Bromwasserstoffsäure behandelt. Das aus dem Reaktionsgemisch isolierte 8-Hydroxy-7-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin war racemisch und in jeder Hinsicht identisch mit **7**.

Die neue Synthese von Petalin ist im Schema 3 zusammengefasst. Aus dem leicht zugänglichen 7,8-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**1b**) wurde mit 4-Methoxybenzylchlorid in Benzol glatt das quartäre Salz **5** erhalten. Die *Stevens*-Umlagerung von **5** in Äther in Gegenwart von zwei Äquivalenten Phenyllithium führte zum gewünschten Produkt **6** in 85-proz. Ausbeute³⁾. Über die bei dieser Umlagerung entstandenen Nebenprodukte haben wir bereits in der Originalarbeit berichtet [2]. Das aus **6** durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure erhaltene Monophenol **7** konnte, wie bereits berichtet wurde [3], mit O,O-Dibenzoyl-L-weinsäure optisch gespalten werden, wobei das gewünschte Enantiomere in Form des kristallinen Dibenzoyltartrats **11b** erhalten wurde. Quartärisierung der freien Base **11a** mit Methyljodid in Äther [3] vervollständigte die Synthese von Petalinjodid (**14**).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden mit einem *Thomas-Hoover*-Smp.-Apparat bestimmt und nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden mit dem *Beckman* Infrared Spectrophotometer Modell IR 9 aufgenommen. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Cary* Recording Spectrophotometer Modell 14M gemessen. Als Lösungsmittel diente Methanol, wenn nicht anders angegeben. Für die Messung der Optischen Rotationsdispersion (ORD.) und der Zirkulardichroismus-Spektren (ZD.) wurde ein *Durrum-Jasco*-Gerät, Modell ORD/CD 5, verwendet. Für die ZD.-Messung ist die Konzentration berechnet als c (Mol/l), für die ORD.-Messung dagegen als c (g/100 ml). Die NMR.-Spektren wurden mit dem *Varian* HA-100 gemessen. Tetramethylsilan diente als Locksignal. Die

³⁾ Durch Gas-Chromatographie an einer $0,6 \times 188$ cm Polyglykolsäule (1% PEG 20M + 0,5% KOH/Gas Chrom Z) bei einer Temperatur von 150–250° (6°/Min.) bestimmt, $t_0 = 18$ Min.

Massenspektren wurden mit einem CEC 21-100 Massenspektrometer (Direkteinlass, 70 eV) aufgenommen. Dünnschichtchromatographie (DC.) wurde an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck) ausgeführt, und zur präparativen Dickschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten (HF₂₅₄-Merck, 20 × 20 cm, 2 mm Schichtdicke) benutzt. Als Laufmittel diente, wenn nicht anders angegeben ist, eine Mischung aus Chloroform/Methanol (9:1). Die analytische Gas-Chromatographie wurde an einem F+M-Gerät, Modell 810 R, ausgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff (100 ml/Min.).

Demethylierung von 1a: Eine Lösung von 5 g 7,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**1a**) in 100 ml 36-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure wurde 80 Min. unter Stickstoff bei 115° (Ölbad) gerührt. Es wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst und das pH der Lösung durch Zugabe von Ammoniak auf 6,5 eingestellt. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. wurde der Rückstand auf eine Säule aus vorbehandeltem Aluminiumoxid (150 g) gegeben. Die Monomethoxy-Derivate **2a** und **3** und das Ausgangsmaterial **1a** wurden mit 1 l Pufferlösung (pH 8,6) [8] eluiert. Die Lösung wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit Acetonitril-Ammoniak (95:5) an Kieselgel (500 g, Grace-Davison) chromatographiert. Der Verlauf der Chromatographie und die Reinheit der einzelnen Fraktionen (125 ml) wurden durch DC. an Kieselgel mit Acetonitril-Ammoniak (9:1) als Fließmittel verfolgt (Rf-Werte der einzelnen Produkte: **1a** 0,65, **2a** 0,55, **3** 0,45, **4** 0). Fraktionen 4-10 wurden vereinigt und zur Trockene eingengt. Der Rückstand (760 mg) wurde in Methanol gelöst und mit überschüssiger isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid **1a** wurde aus dieser Lösung mit Äther ausgefällt (603 mg). Durch Umkristallisieren aus Äthanol wurden 535 mg (11%) reines 7,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**1a**) [4] vom Smp. 195-196° erhalten.

Der Rückstand aus den Fraktionen 12-16 (247 mg) wurde wie vorher beschrieben in das Hydrochlorid übergeführt und ergab 40 mg (1%) 7-Hydroxy-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**3**), Smp. 225-227,5° aus Methanol/Äther. NMR.-Spektrum in (CD₃)₂SO: δ 2,83 (2 H, t, J = 6 Hz, CH₂-4); 3,21 (2 H, t, J = 6 Hz, CH₂-3); 3,74 (3 H, s, OCH₃); 4,09 (2 H, s, CH₂-1); 6,71 und 6,82 (2 H, AB-Spektrum, J = 8,5 Hz, CH-5 und CH-6); 9,30-10,10 (3 H, b, OH und NH₂). IR.-Spektrum in KBr: 3260, 1310 cm⁻¹ (OH), 1270 (OCH₃). UV.-Spektrum: 281-283 (2050) nm (ε); in 0,1N KOH: 239-240 (8125), 295/296 (3020) nm (ε).

C₁₀H₁₃NO₂·HCl (215,7) Ber. C 55,68 H 6,54 N 6,50% Gef. C 55,37 H 6,56 N 6,37%

Vereinigung der Fraktionen 18-30 ergab 1,83 g eines Rückstandes, der, mit methanolischer Salzsäure versetzt, 1,73 g (37%) kristallines **2a** vom Smp. 275-279° ergab. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther wurden 1,68 g reines 8-Hydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 282-284° erhalten, identisch mit einem authentischen Präparat [5] [9].

Das Dihydroxy-Derivat **4** wurde von der Aluminiumoxid-Säule mit 800 ml 0,5N Salzsäure eluiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der kristalline Rückstand in 50 ml Wasser gelöst. Bei der Zugabe von 400 ml Aceton fiel ein braunes Öl aus. Die klare Lösung wurde abgetrennt und i. Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, und beim Anspritzen mit Äther wurden 243 mg (5%) kristallines 7,8-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**4**) erhalten, Smp. 242-246° aus Äthanol/Äther. NMR.-Spektrum in (CD₃)₂SO: δ 2,92 und 3,22 (4 H, AA'BB'-Spektrum, J = 6 Hz, CH₂-4 und CH₂-3); 4,07 (2 H, s, CH₂-1); 6,51 und 6,75 (2 H, AB-Spektrum, J = 8,5 Hz, CH-5 und CH-6). IR.-Spektrum in KBr: 3400, 3270 und 1310 cm⁻¹ (OH). UV.-Spektrum: 284 (2080) nm (ε).

C₉H₁₁NO₂·HCl (201,7) Ber. C 53,61 H 6,00 N 6,95% Gef. C 53,59 H 6,03 N 7,28%

7,8-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (1b): Eine wässrige Lösung von 75 g **1a** wurde mit überschüssigem Ammoniak versetzt und mehrmals mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung von 98 ml 37-proz. Formaldehydlösung und 127 ml Ameisensäure suspendiert und 8 Std. auf 105° erhitzt. Die klare Lösung wurde abgekühlt, mit 100 ml 6N Salzsäure versetzt und i. Vak. zur Trockene eingengt. Die wässrige Lösung des Rückstandes wurde mit Äther gewaschen, mit überschüssigem Ammoniak versetzt und mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in Äthanol gelöst und mit überschüssiger isopropanolischer Salzsäure

versetzt. Aus der Lösung fielen bei der Zugabe von Äther 67 g (85%) reines Hydrochlorid **1b** aus, Smp. 173–174°. UV.-Spektrum: 280 (1800) nm (ϵ). NMR.-Spektrum in CDCl_3 : δ 2,92 (3 H, s, N- CH_3); 3,17 und 3,35 (4 H, $AA'BB'$ -Spektrum, $J = 6$ Hz, CH_2 -4 und CH_2 -3); 3,82 und 3,83 (jeweils 3 H, s, OCH_3); 4,26 (2 H, s, CH_2 -1); 6,86 (2 H, s, CH-5 und CH-6); in CF_3COOH erscheinen die Singulette der Methoxygruppen bei δ 3,95 und 3,99.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (243,7) Ber. C 59,13 H 7,44 N 5,75% Gef. C 58,88 H 7,53 N 5,80%

8-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (2b): Eine Mischung von 145 mg der freien Base von **2a** [9] und 0,3 ml 37-proz. Formaldehydlösung in 200 ml Methanol wurde in Gegenwart von 100 mg *Raney*-Nickel bei 3 Atm. und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in äthanolischer Salzsäure gelöst, die Lösung eingedampft; das erhaltene Hydrochlorid ergab nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther 120 mg (64%) reines N-Methyl-Derivat **2b** vom Smp. 217–219°. UV.-Spektrum in Isopropanol: 233 (5600), 283 (2740) nm (ϵ); in 0,1N KOH: 247 (7150), 292 (3950) nm (ϵ). NMR.-Spektrum in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ 2,89 (3 H, s, N- CH_3); 3,79 (3 H, s, OCH_3); 4,17 (2 H, s, CH_2 -1); 6,65 und 6,94 (2 H, AB -Spektrum, $J = 9$ Hz, CH-5 und CH-6).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (229,7) Ber. C 57,50 H 7,02% Gef. C 57,72 H 7,11%

Die freie Base von **2b** zeigte einen Smp. von 99–101°⁴⁾ nach Umkristallisieren aus Äther/Petroäther.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193,2) Ber. C 68,37 H 7,82% Gef. C 68,08 H 7,73%

Demethylierung von 1b: Eine Lösung von 3 g **1b** in 15 ml 20-proz. Salzsäure wurde 3,5 Std. unter Rückfluss gekocht, i. Vak. eingengt und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Die Lösung wurde durch Zugabe von 5-proz. Natronlauge auf pH 10 eingestellt und viermal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit äthanolischer Salzsäure angesäuert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther ergab 1,59 g (53%) Ausgangsmaterial **1b**. Die alkalische wässrige Phase wurde mit 3N Salzsäure angesäuert, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und viermal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit äthanolischer Salzsäure angesäuert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther lieferte 1,2 g (42%) *Monophenol 2b* vom Smp. 217–219°. Diese Substanz war nach Misch-Smp., DC.⁵⁾, NMR.- und UV.-Spektrum identisch mit einem authentischen Präparat.

7,8-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoliniumchlorid (5): Eine wässrige Lösung von 10 g **7,8-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (1b)** wurde mit einem Überschuss an Ammoniak versetzt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in 100 ml azeotrop destilliertem Benzol gelöst, die Lösung mit 10 g 4-Methoxybenzylchlorid versetzt und 15 Std. bei 35° gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit Benzol gewaschen (7,3 g vom Smp. 207–208°). Die Mutterlauge wurde bis auf 50 ml eingengt, mit 1 g 4-Methoxybenzylchlorid versetzt und wieder 15 Std. bei 35° gerührt. Nach Abfiltrieren des Niederschlages (6,3 g vom Smp. 207–208°) wurde die Mutterlauge bis auf 20 ml eingengt und nach Zugabe von 1 g 4-Methoxybenzylchlorid noch einmal 10 Std. bei 35° gerührt. Der Niederschlag (0,7 g vom Smp. 207–208°) wurde mit den vorher isolierten Produkten vereinigt. Gesamtaus. an **5**: 14,3 g (96%). Zur Analyse wurde aus Äthanol/Äther umkristallisiert: Smp. 208–209°. NMR.-Spektrum in CDCl_3 : δ 3,15 (2 H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -4); 3,30 (3 H, s, N- CH_3); 3,81 (3 H, s, OCH_3 -4'); 3,84 (6 H, s, OCH_3 -7 und OCH_3 -8); 4,16 (2 H, t, $J = 6$ Hz, CH_2 -3); 4,56 und 4,76 (2 H, AB -Spektrum, $J = 15$ Hz, Benzyl- CH_2); 4,92 und 5,10 (2 H, AB -Spektrum, $J = 13$ Hz, CH_2 -1); 6,89 (2 H, s, CH-5 und CH-6); 6,89 und 7,56 (4 H, $AA'BB'$ -Spektrum, $J = 8$ Hz, CH-2', CH-3', CH-5' und CH-6'). UV.-Spektrum: 232 (23000), 273 (2700), 279 (2900) nm (ϵ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$ (363,9) Ber. C 66,02 H 7,20 N 3,85% Gef. C 66,12 H 7,34 N 3,99%

7,8-Dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (6): Eine Suspension von 10,9 g **5** in 180 ml abs. Äther wurde unter Stickstoff innerhalb von 30 Min. mit 30 ml einer

⁴⁾ In der Literatur [10] wird der Smp. mit 163–164° angegeben.

⁵⁾ Laufmittel: Mischung von Äthylacetat-Methanol-Ammoniak (100:10:2).

2,11M Lösung von Phenyllithium in Benzol/Äther (7:3) versetzt. Die Mischung wurde 4 Std. bei Raumtemp. gerührt, anschliessend auf Eis gegossen und dann dreimal mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Aus dem Rückstand kristallisierte nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. das Tetrahydroisochinolin **6** aus, das abgesaugt und mit Äther/Petroläther gewaschen wurde. Ausb. 6 g (61%) vom Smp. 72–73°. Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert: Smp. 73–74°. NMR.-Spektrum in CDCl_3 : δ 2,31 (3 H, s, N- CH_3); 2,4–3,5 (6 Methylen-H); 3,75 (3 H, s, OCH_3 -4'); 3,82 (3 H, s, OCH_3 -7); 3,87 (3 H, s, OCH_3 -8); 3,98 (1 H, q, $J = 4$ Hz, CH-1); 6,75 (2 H, s, CH-5 und CH-6); 6,79 und 7,18 (4 H, $AA'BB'$ -Spektrum, $J = 8,5$ Hz, CH-2', CH-3', CH-5' und CH-6'); in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: siehe Schema 2. UV.-Spektrum: 225 (21600), 278 (3250), 284 (2980) nm (ϵ). Massenspektrum: m/e 326 (>1%), 206 (100%), 190 (15%), 162 (5%), 148 (5%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (327,4) Ber. C 73,36 H 7,70 N 4,28% Gef. C 73,44 H 7,61 N 4,39%

Hydrochlorid von 6: Die freie Base **6** wurde in Aceton gelöst und mit einem Überschuss an äthanolischer Salzsäure versetzt. Beim Anspritzen mit Äther fiel kristallines Hydrochlorid aus, Smp. 170–171° nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther. Im NMR.-Spektrum erscheinen die Signale für die Methoxygruppen als Singulette bei 3,73 (2) und 3,85 ppm in CDCl_3 , und bei 3,99 (2) und 4,11 ppm in CF_3COOH .

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ (363,9) Ber. C 66,01 H 7,20 N 3,85% Gef. C 66,23 H 7,40 N 3,79%

Demethylierung von 6: 11 g 7,8-Dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid wurden in 550 ml 36-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und unter Stickstoff bei 115° (Ölbad) gerührt. In Abständen von 15 Min. wurden Proben entnommen, und der Fortschritt der Reaktion wurde mit DC. verfolgt⁶). Die Reaktionsprodukte haben folgende Rf-Werte: **6** 0,58; **7** 0,49; **8** 0,18; **9** 0,43 und **10** 0,32. Nach 160 Min. wurde die Reaktion abgebrochen und der grösste Teil des Lösungsmittels i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, die Lösung mit dem gleichen Volumen Methylenchlorid unterschichtet und die Mischung unter starkem Rühren mit Ammoniak alkalisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Lösung noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingengt. Eine gas-chromatische Analyse⁷) des öligen Rückstandes (8 g) ergab folgende Zusammensetzung: 13,5% Ausgangsmaterial **6**, 18,7% **8**, 4,5% **9** und 53% einer Mischung von **7** und **10**, wobei **10** in ungefähr 4% im Gemisch vorhanden war, wie später gezeigt wurde.

Durch präparative Schichtchromatographie an 30 Kieselgelplatten wurde das Rohprodukt in die einzelnen Substanzen getrennt. Die einzelnen Zonen wurden mit Methanol eluiert. Das Methanol wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt.

Die Zone mit dem grössten Rf-Wert ergab 1,25 g Rückstand, aus dem durch Kristallisieren mit Äther/Petroläther 699 mg (7%) *Ausgangsmaterial 6* vom Smp. 73–74° erhalten wurden.

Aus der nachfolgenden Zone wurden 3,82 g (40%) öliges 8-Hydroxy-7-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**7**) erhalten, das nach DC. nur spurenweise Verunreinigungen enthielt. Das kristalline Maleinat, das beim Zusammengeben ätherischer Lösungen von Rohprodukt und Maleinsäure erhalten wurde (Smp. 80° und 152° aus Äthanol/Äther) war identisch mit einem authentischen Präparat [3] (Smp., Misch-Smp., IR. und NMR.).

Das aus der dritten Zone erhaltene Rohprodukt (543 mg) wurde zur Reinigung noch einmal an zwei präparativen Kieselgelplatten chromatographiert (Laufmittel: Benzol/Methanol 95:5). Neben 110 mg **7** wurden 203 mg (2%) 7-Hydroxy-8-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**9**) erhalten, Smp. 131–133° aus Äther/Petroläther. Zur Analyse wurde zweimal aus Äther/Petroläther umkristallisiert: Smp. 136–137°. NMR.-Spektrum in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$:

⁶) In Vorversuchen hatten wir festgestellt, dass die Reaktionszeit für eine optimale Ausbeute an **7** mit dem Volumen des Lösungsmittels variierte.

⁷) Die Analyse wurde an einer $0,6 \times 188$ cm Polyglykolsäule (1% PEG 20M – TPA/Anakrom ABS) bei einer Temperatur von 150–250° (4°/Min.) durchgeführt. Die einzelnen Produkte als Trimethylsilyläther zeigen unter diesen Bedingungen die folgenden Retentionszeiten: **6**: 21,7 Min., **7** und **10**: 19,5 Min., **8**: 17,4 Min. und **9**: 18,7 Min.

siehe Schema 2. IR.-Spektrum in CHCl_3 : 3550 cm^{-1} (OH). UV.-Spektrum: 226 (20700), 279 (3680) nm (ϵ). Massenspektrum: m/e 192 (100%), 177 (25%), 146 (5%), 121 (10%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313,4) Ber. C 72,83 H 7,40 N 4,47% Gef. C 73,01 H 7,35 N 4,57%

Aus der vierten Zone wurden 328 mg kristallines Rohprodukt isoliert. Zur Reinigung wurde in Äther unter Rückfluss gekocht und vom Unlöslichen abfiltriert. Beim Einengen des Filtrats wurden 291 mg (3%) 1-(4-Hydroxybenzyl)-7,8-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**10**) vom Smp. 165–168° erhalten. Aus Äther Smp. 166–168°. NMR.-Spektrum in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: siehe Schema 2. IR.-Spektrum in CHCl_3 : 3615 cm^{-1} (OH). UV.-Spektrum: 224 (19000), 279 (3350) nm (ϵ). Massenspektrum: m/e 206 (100%), 190 (15%), 162 (5%), 148 (5%), 107 (5%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313,4) Ber. C 72,83 H 7,40 N 4,47% Gef. C 73,00 H 7,23 N 4,41%

Aus der letzten Zone (niedrigster Rf-Wert) wurde 1 g kristallines Material erhalten. Es wurde in Äther gelöst und vom Unlöslichen filtriert. Durch Einengen der Lösung wurde kristallines 8-Hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**8**) erhalten. Ausbeute 626 mg (6%) vom Smp. 165–172°, aus Äther Smp. 168–169°. NMR.-Spektrum in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: siehe Schema 2. IR.-Spektrum in KBr: 3340 cm^{-1} (OH). UV.-Spektrum: 226 (18300), 278/280 (3650) nm (ϵ). Massenspektrum: m/e 192 (100%), 177 (15%), 107 (5%), 77 (5%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (299,4) Ber. C 72,21 H 7,07 N 4,68% Gef. C 72,44 H 7,01 N 4,50%

R-(+)-7,8-Dimethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (**12**): Eine wässrige Lösung von 1,1 g Dibenzoyltartrat **11b** wurde mit dem gleichen Volumen Äther versetzt und unter starkem Rühren mit Ammoniak alkalisiert. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Äther extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Die freie Base **11a** wurde in 10 ml einer Äther/Methanol-Mischung (1:1) gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan (aus 3 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur aufbewahrt. In Abständen von jeweils 2 Wochen wurde frisches Diazomethan zugegeben. Der Fortschritt der Methylierung wurde mit DC. verfolgt. Nach vervollständigter Reaktion wurde überschüssiges Diazomethan mit Essigsäure zerstört. Die Mischung wurde dann mit Wasser verdünnt und mit 6N Natronlauge alkalisiert. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Äther extrahiert. Die übliche Aufarbeitung der vereinigten ätherischen Lösung ergab 713 mg eines Rückstandes, der in äthanolischer Salzsäure gelöst wurde. Durch Zugabe von Äther fiel kristallines Hydrochlorid **12** aus. Ausb. 510 mg (63%) vom Smp. 200–201°, $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: +11,8° ($c = 1,01$; Methanol). ORD.-Spektrum in Methanol: $c = 0,240$; $[\Phi]_{328} + 109^\circ$, $[\Phi]_{305} 0^\circ$, $[\Phi]_{292} - 606^\circ$, $[\Phi]_{288} 0^\circ$, $[\Phi]_{272} + 1895^\circ$, $[\Phi]_{260} + 454^\circ$, $[\Phi]_{232} + 3790^\circ$, $[\Phi]_{226} 0^\circ$, $[\Phi]_{216} - 21982^\circ$, $[\Phi]_{210} 0^\circ$. ZD.-Spektrum in Methanol: $c = 0,00659$; $[\Theta]_{300} 0$, $[\Theta]_{286} - 1903$, $[\Theta]_{280} 0$, $[\Theta]_{268} + 1101$, $[\Theta]_{250} + 501$, $[\Theta]_{230} + 13021$, $[\Theta]_{222} 0$, $[\Theta]_{212} - 30048$. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ (363,9) Ber. C 66,01 H 7,20 N 3,85% Gef. C 65,91 H 7,26 N 3,79%

Demethylierung von **12**: Eine Lösung von 360 mg Hydrochlorid **12** in 18 ml 36-proz. Bromwasserstoffsäure wurde 75 Min. bei 115° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorher beschrieben. Der Rückstand (255 mg) wurde durch präparative Dickschichtchromatographie an Kieselgel getrennt, und die das 8-Hydroxy-Derivat **7** enthaltende Zone mit Äthylacetat/Methanol eluiert. Das Rohprodukt (60 mg) wurde über das Maleinat gereinigt und ergab 30 mg der freien Base **7**, identisch mit der authentischen Substanz (IR., NMR., DC.), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 0^\circ$ ($c = 1,5$; Methanol).

Wir danken Frau Nancey Ryan für geschickte Mitarbeit. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. Scheidl) ausgeführt. Die NMR.-Spektren wurden von Herrn Dr. T. Williams, die UV., ORD.- und ZD.-Spektren von Herrn Dr. V. Toome, die Massenspektren von Herrn Dr. W. Benz und die IR.-Spektren von Herrn S. Traiman aufgenommen. Die gas-chromatographischen Analysen wurden von Herrn H. Jenny ausgeführt. Allen sei herzlich gedankt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Bossi, 13th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Sapporo, Japan, Sept. 26, 1969; Abstracts, Seite 177.
- [2] G. Grethe, H. L. Lee & M. Uskoković, Tetrahedron Letters 1969, 1937.

- [3] G. Grethe, M. Uskoković & A. Brossi, *J. org. Chemistry* **33**, 2500 (1968).
 [4] G. Grethe, H. L. Lee, M. Uskoković & A. Brossi, *J. org. Chemistry* **33**, 494 (1968).
 [5] J. M. Bobbitt, J. M. Kiely, K. L. Khanna & R. Ebermann, *J. org. Chemistry* **30**, 2247 (1965).
 [6] C. F. Wilcox, Jr. & M. A. Seager, *J. org. Chemistry* **34**, 2319 (1969).
 [7] R. G. Wilson & D. H. Williams, *J. chem. Soc. C* **1968**, 2475.
 [8] H. Brudever & A. Brossi, *Helv.* **48**, 1945 (1965).
 [9] G. Grethe, V. Toome, H. L. Lee, M. Uskoković & A. Brossi, *J. org. Chemistry* **33**, 504 (1968).
 [10] F. L. Pyman & F. G. P. Remfry, *J. chem. Soc.* **101**, 1595 (1912).

105. Synthèse par réaction de *Friedel-Crafts* d'analogues partiellement saturés de l'amitriptyline

1^{re} Communication sur les antidépresseurs et les neuroleptiques tricycliques

par P. Dostert et E. Kyburz¹⁾

Département de Recherche Chimique de *F. Hoffmann-La Roche & Cie, SA.*, Bâle

En hommage au Dr O. Isler à l'occasion de son 60^e anniversaire

(6 IV 70)

Summary. It is postulated that one aromatic ring and the amine group in the side chain could be sufficient for the specific fixation of the molecule of a tricyclic antidepressant and for warranting its activity. Some partially saturated derivatives of amitriptyline were prepared, in order to check if pharmacologic activity is retained.

L'amitriptyline (I) [1] est un agent thérapeutique largement utilisé dans le traitement des états dépressifs. Sa structure est très proche de celle de l'imipramine (II) [2], la première substance dont les propriétés antidépresseuses ont été découvertes en 1957 par R. Kuhn [3].



Depuis, on a apporté de très nombreuses variations à ces deux molécules, soit en introduisant des substituants divers sur les noyaux aromatiques ou le noyau central, soit en variant la chaîne aminée. C'est ainsi qu'ont été trouvés plusieurs nouveaux produits qui font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique [4]. Cependant les possibilités d'améliorer ce que l'on a appelé les «antidépresseurs tricycliques» ne sont nullement épuisées.

Dans le présent travail, nous décrivons la synthèse d'analogues partiellement saturés de l'amitriptyline, qui possèdent une topographie très proche de celle des produits pharmacologiquement actifs. Les antidépresseurs tricycliques sont considérés

¹⁾ Avec la collaboration technique de Mr J. Flota.