

lyse wurde nochmals umkristallisiert und getrocknet, 12 Std./70°/P₂O₅/10⁻³ Torr. Bei der Einwaage werden ca. 36 µg Feuchtigkeit pro Min. aufgenommen.

C ₄₄ H ₆₀ O ₉ N ₁₄ S	Ber.	C 54,10	H 6,32	N 19,20	OH ₃ (AcOH)	1,45%
(1021 19)	Gef.	„ 53,71	„ 6,42	„ 19,51	„	1,55%

Die Rf-Werte in den Systemen 45 und 54 sind 0,51 bzw. 0,59. $[\alpha]_D^{26} = -25,3^\circ \pm 0,7$; ($c = 1,108$ in Dimethylformamid).

Mit Leucinaminopeptidase wurde das Heptapeptid vollständig zu den Aminosäuren abgebaut.

Die quantitative Aminosäurebestimmung nach der Methode von MOORE & STEIN (Totalhydrolyse mit HCl) ergab folgende Aminosäurezusammensetzung¹⁰): Met¹; Glu¹; His¹; Phe¹; Arg¹; Gly¹; NH₃^{1,1} (Tryptophan wurde durch die Hydrolyse zerstört).

Die Hochspannungselektrophorese, 45 Volt/cm bei pH 1,9, ergab auf Papier nur 1 Band, das sich sowohl mit PAULY-Reagens und mit Ninhydrin als auch mit SAKAGUCHI-Reagens anfärben liess. Der zurückgelegte Weg betrug nach 60 Min. 15 cm.

SUMMARY

The synthesis of the heptapeptide H·Met-Glu(NH₂)-His-Phe-Arg-Try-Gly·OH (acetate) (VI) comprising the sequence of seven amino acid residues common to ACTH and α- and β-MSH is described in detail. The compound shows a very weak MSH-activity, no ACTH-activity, but a very pronounced CRF-activity (corticotropin releasing activity) *in vitro*.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

181. Synthesen in der Isochinolinreihe

Halogensubstituierte 1-(ω-Phenylalkyl)-1,2,3,4-tetrahydro- -isochinoline als Analgetica

von A. Brossi, H. Besendorf, B. Pellmont, M. Walter und O. Schnider

(14. V. 60)

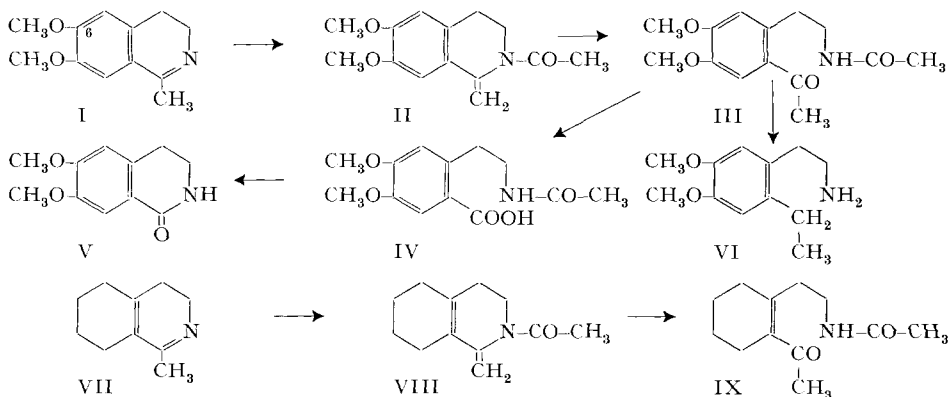
Im Verlaufe unserer Arbeiten in der Morphinan- und später in der Benzo[a]-chinolizin-Reihe hatten wir verschiedentlich 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinoline (z. B. I) in den Händen. Diese lassen sich, wie wir gefunden haben, in präparativ ergiebiger Weise in 2-(β-Acetamidoäthyl)-acetophenone (z. B. III) überführen¹⁾²⁾. Beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren oder durch Behandlung mit Phosphoroxchlorid können letztere wieder in die ursprünglichen 3,4-Dihydroverbindungen zurückgeführt werden. Diese Ringöffnung ist interessant, weil die Acetophenonderivate vor dem Ringschluss noch weiteren Reaktionen unterworfen werden können. So stellen sie, wie im folgenden gezeigt wird, wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese von 1-(β-Phenäthyl)-tetrahydro-isochinolin dar. Nichthalogenierte Vertreter dieser Körperklasse sind schon früher als analgetisch wirksam beschrieben worden³⁾. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob in dieser

¹⁾ A. BROSSI, J. WÜRSCH & O. SCHNIDER, *Chimia* 12, 114 (1958).

²⁾ J. GARDENT, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 247, 2010 (1958).

³⁾ Vgl. Deutsche Reichspatente der TROPONWERKE Köln-Mülheim aus den Jahren 1936–1940.

Reihe gewisse Aussagen über Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung gemacht werden können. Dies schien besonders reizvoll, weil 1-(β -Phenäthyl)-tetrahydro-isochinoline nicht als Teilstrukturen der Morphinmolekel angesehen werden können, die ja verschiedentlich als Modell zur Darstellung analgetisch wirksamer Verbindungen gedient hat⁴⁾.



Zur Ringöffnung substituierter 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinoline. Wie bereits beschrieben¹⁾, gelingt diese besonders gut bei 3,4-Dihydroisochinolin, die mindestens in 6-Stellung eine Alkoxygruppe besitzen. In einer ersten Stufe wird die 3,4-Dihydrobase mit einem Säureanhydrid umgesetzt, am besten in Gegenwart von Pyridin. Dabei entstehen 1-Methylen-2-acyl-1,2,3,4-tetrahydro-Derivate, die meist kristallin sind – z. B. II bei Verwendung von Acetanhydrid und 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (I). Bei der Behandlung von II mit Mineralsäuren findet Ringöffnung statt und man erhält in quantitativer Ausbeute kristalline Acetophenonabkömmlinge, im vorliegenden Falle III.

Der Konstitutionsbeweis für II wurde bereits geliefert¹⁾. Für III ergibt er sich einerseits aus dem Befund, dass der Bromlaugeabbau zur substit. Benzoesäure IV führt, die thermisch leicht zum cyclischen Lactam V ringschliesst⁵⁾, und andererseits, dass die Druckhydrierung von III, nach saurer Hydrolyse, das bekannte 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-phenäthylamin (VI)⁶⁾ liefert.

In der Zwischenzeit wurde gefunden, dass diese Reaktionsfolgen auch mit 3,4-Dihydroisochinolin, die an Stelle der Alkoxygruppen Alkylgruppen aufweisen. In beiden Reihen kann zudem in 3-Stellung ein Alkylsubstituent und an Stelle der 1-Methylgruppe können andere Alkylreste (vgl. Tabelle 2) vorhanden sein.

In der 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-Reihe wird aus VII, das aus N-Acetyl-cyclohexenyläthylamin dargestellt wurde, über VIII das Tetrahydro-acetophenonderivat IX erhalten.

Substit. 1-(β -Phenäthyl)-tetrahydro-isochinoline aus Acetophenonderivaten. Die Verbindungen vom Typus III können mit Benzaldehyd oder substit. Benzaldehyden in Gegenwart von Basen leicht kondensiert werden. Dabei entstehen in quanti-

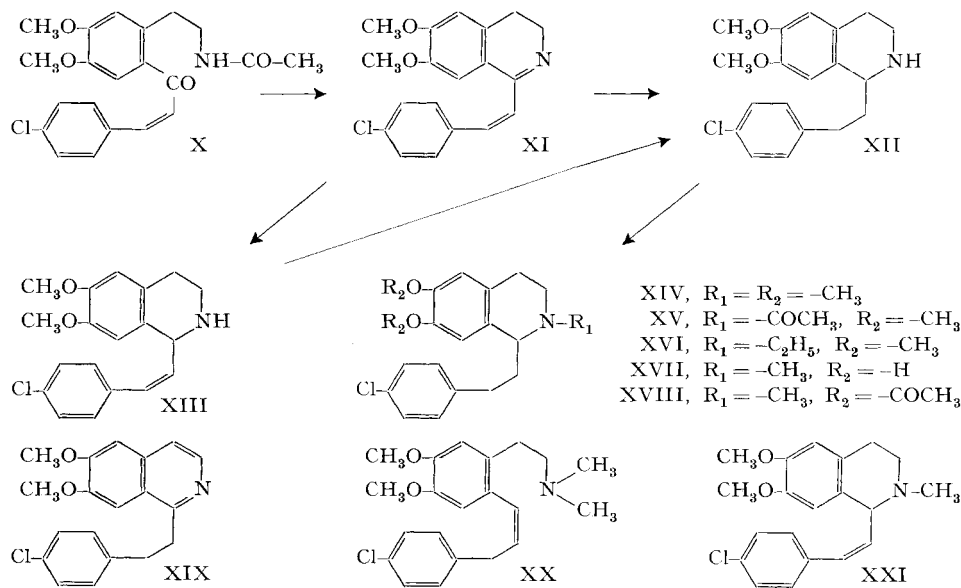
⁴⁾ O. J. BRAENDEN, N. B. EDDY & H. HALBACH, *Bl. World Health Organisation* **13**, 937 (1955).

⁵⁾ E. BAMBERGER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **26**, 1205 (1893); E. SPÄTH & A. DOBROWSKY, *ibid.* **58**, 1274 (1925).

⁶⁾ C. N. KACHRU & B. PATHAK, *J. Indian chem. Soc.* **34**, 611 (1957).

tativer Ausbeute substit. Benzalacetophenone, z. B. X aus III und p-Chlorbenzaldehyd. Diese Benzalverbindungen gehen beim Kochen mit verdünnter Salzsäure spontan in 1-Styryl-3,4-dihydro-isochinoline über, vermutlich unter Desacylierung und Cyclisierung der intermediär gebildeten ω -Aminoketone. Aus X wird so in guter Ausbeute das 1-(4'-Chlorstyryl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (XI) in Form seines orange gefärbten Hydrochlorids erhalten. Es weist im UV.-Spektrum charakteristische Maxima bei 236 und 340 $m\mu$ auf. Die XI entsprechende halogenfreie Verbindung (-H an Stelle von -Cl in XI), die analog aus III und Benzaldehyd nach dem Kochen mit verdünnter Salzsäure gewonnen wurde, dürfte mit dem bereits von TOMIMATSU beschriebenen und auf anderem Wege hergestellten 1-Styryl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (Pikrat Smp. 188°)⁷⁾ identisch sein. Die katalytische Hydrierung des Hydrochlorids von XI führt unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff zum Tetrahydroderivat XII. Letzteres kann auch über das partiell hydrierte 1-Styryl-tetrahydroderivat XIII erhalten werden, das seinerseits bei der Reduktion von XI mit Natriumborhydrid entsteht. Die N-Methylierung von XII ergibt das tert. Amin XIV. Die N-Acetylierung von XII führt zum öligen Amid XV, aus dem durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid die N-Äthylbase XVI gewonnen wurde. Die styryl-substituierte tert. Base XXI, aus der durch katalytische Reduktion wiederum XIV erhalten wurde, wird bei der Natriumborhydrid-Behandlung des Brommethylates von XI erhalten. Diese Reaktionen und die Identität von XIV mit einem Präparat, das auf anderem Wege gewonnen wurde, beweisen die angenommenen Formulierungen.

Auf dem skizzierten Weg wurde in der Folge eine grosse Zahl substituierter 1-(β -Phenäthyl)-2-methyl-tetrahydro-isochinoline dargestellt (vgl. Tab. 4 und 5). Die

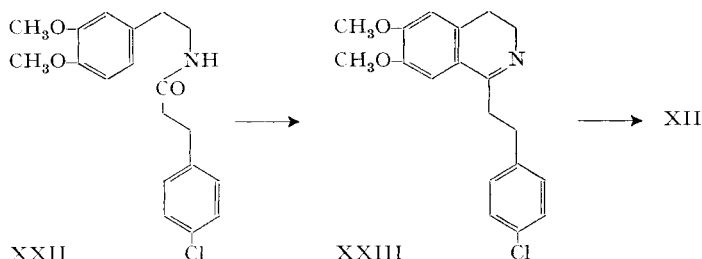


⁷⁾ Y. TOMIMATSU, J. pharmac. Soc. Japan, 77, 7 (1957). Vgl. auch die Darstellung der entspr. 6,7-Diäthoxy-Verbindung bei J. GARDENT, Bull. Soc. chim. France 1957, 1268.

Verwendung von 2-(β -Acetamidoäthyl)-4,5-dimethoxy-propiophenon ermöglicht zudem die Darstellung von in der Phenäthylseitenkette methylierten Verbindungen (vgl. Tab. 3). Auch die Gewinnung von tert. Aminen, die an Stelle der N-Methylgruppe andere Reste aufweisen, gelang aus XII auf bekannte Weise⁸⁾ (vgl. Tab. 3).

Die interessanten pharmakologischen Wirkungen, die speziell XIV zukommen, liessen es wünschenswert erscheinen, seine Molekel noch weiter zu modifizieren. Das 1-(4'-Chlorphenäthyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin (XIX) wurde bei der Aromatisierung von XII mit RANEY-Nickel erhalten⁹⁾. Die Spaltung der beiden Methoxygruppen in XIV mit 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure führt zur 6,7-Dihydroxy-Verbindung XVII, aus der mit Acetanhydrid in Pyridin die entsprechende Diacetox-Verbindung XVIII erhalten wurde. Der HOFMANN'sche Abbau, der mit dem Brommethylat von XIV bewerkstelligt werden konnte, ergibt eine tert. Base, der auf Grund des UV.-Spektrums z. B. die Konstitution XX zukommen könnte.

Zum Aufbau substit. 1-(ω -Phenylalkyl)-tetrahydro-isochinoline aus substit. ω -Phenylalkansäure-phenäthylamiden. Vermittels der Acetophenon-Variante konnten in kurzer Zeit eine grosse Zahl verschiedenartig substituierter Verbindungen für die pharmakologische Prüfung zugänglich gemacht werden. Später war es naheliegend, für die interessantesten Vertreter auch andere Aufbaumethoden in Betracht zu ziehen. Dabei wurde gefunden, dass ihre Darstellung wohl am einfachsten aus substit. ω -Phenylalkansäure-phenäthylamiden gelingt. Diese können durch BISCHLER-NAPIERALSKI-Ringschluss und anschliessende katalytische Hydrierung in die gewünschten Tetrahydroisochinoline übergeführt werden. XII kann so aus dem p-Chlor-dihydro-zimtsäure-homoveratrylamid (XXII) über die als Hydrochlorid isolierbare 3,4-Dihydro-Verbindung XXIII in glänzender Gesamtausbeute erhalten



werden. Nach dieser Variante wurden auch die Homologen von XIV mit längeren und kürzeren 1-Phenylalkylresten dargestellt (vgl. Tab. 3).

*Spaltung in optische Antipoden*¹⁰⁾. 1-Phenäthyl-2-methyl-tetrahydro-isochinoline besitzen in 1-Stellung ein Asymmetriezentrum. Die Spaltung in optische Antipoden gelingt im Falle von XIV z. B. durch Umsetzung mit Dibenzoyl-D-weinsäure in Aceton. Dabei wird das (–)-Dibenzoyl-D-tartrat der (–)-Base erhalten, aus dem sich die optisch reine Base als ein hellgelbes Öl gewinnen lässt. Der (+)-drehende Antipode kann aus der Mutterlauge des (–)-Dibenzoyl-D-tartrats über das (+)-Campher-sulfonat gewonnen werden.

⁸⁾ J. HELLERBACH, A. GRÜSSNER & O. SCHNIDER, *Helv.* 39, 429 (1956).

⁹⁾ A. BROSSI & O. SCHNIDER, *Helv.* 39, 1376 (1956).

¹⁰⁾ Die hier verwendeten Drehzeichen beziehen sich auf Messungen in Methanollösung.

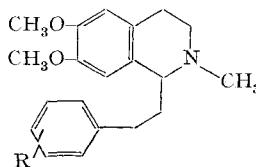
Spaltungsversuche gelangen auch mit XII, der Vorstufe von XIV, mit D-Weinsäure. Die beiden erhaltenen optisch aktiven sek. Basen konnten durch N-Methylierung in die optisch aktiven tert. Amine übergeführt werden. Die (+)-Base von XII ergibt dabei den (–)-drehenden Antipoden von XIV und umgekehrt.

Resultate der pharmakologischen Prüfung

Die analgetische Wirkung der Präparate wurde an Mäusen nach der Methode von GROSS¹¹⁾ bestimmt. Gemessen wurde die Reaktionszeit vor und zu verschiedenen Zeiten nach Präparat-Applikation. Die ED₅₀-Werte wurden graphisch und die Letaldosen mittels der Probitmethode ermittelt.

Die Tab. 1 gibt die analgetische Wirkung bei subcutaner Applikation für die wirksamsten Halogen-substituierten Verbindungen wieder. Die Wirkung hängt wesentlich von Art und Stelle der Halogen-Substitution ab. Bezüglich Toxizität und analgetischer Wirkung entspricht die 3',4'-Dichlor-Verbindung dem Codein. Die 4'-Chlor- und 4'-Fluor-substituierten Derivate sind stärker wirksam, die 4'-Brom-Verbindung jedoch schwächer. Bei den optisch aktiven Präparaten ist die analgetische Wirkung jeweils auf den (–)-Antipoden beschränkt und dementsprechend stärker als beim Racemat, wie in der Tab. 1 für die 4'-Chlor- und die 3',4'-Dichlor-Verbindung gezeigt ist.

Tabelle 1. Analgetische Wirkung an der Maus



Präparat	R	Opt. Form	DL ₅₀ Maus s.c., mg/kg	Analgesie*) ED ₅₀ Maus s.c., mg/kg
4-1778/1 . . .	4'-Chlor	<i>rac.</i>	180	18
4-3705/1 . . .	4'-Chlor	(–)	160	8,4
4-3706/1 . . .	4'-Chlor	(+)	210	unwirksam
4-2252	3',4'-Dichlor	<i>rac.</i>	520	25
4-3506/1 . . .	3',4'-Dichlor	(–)	270	12
4-3313	4'-Fluor	<i>rac.</i>	110	13
4-3301	4'-Brom	<i>rac.</i>	550	31
Codeinphosph.				25
*) 60–100 Mäuse per Präparat.				

Die Prüfung weiterer Vertreter hat ergeben, dass sekundäre Basen (z. B. XII) und tertiäre Amine, die am Stickstoff andere Reste als Methyl aufweisen, nicht wirksam sind. Ferner hat Verkürzung wie auch Verlängerung der Phenäthyl-Seitenkette zu weniger wirksamen Verbindungen geführt. Aromatisierung hat Verlust der analgetischen Wirkung zur Folge.

Die Präparate haben zudem ausgesprochen spasmolytische Eigenschaften, die sich auch auf die analgetisch nicht wirksamen Vertreter der (+)-Reihe erstrecken.

¹¹⁾ F. GROSS, Helv. physiol. pharmacol. Acta 5, 31 (1947).

Für die klinische Prüfung wurden das *rac.* 1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XIV = Roche 4-1778/1) und die entsprechende 3',4'-Dichlor-Verbindung (Roche 4-2252) ausgewählt. Die ersten Resultate bestätigen die tierexperimentell gefundenen Wirkungsqualitäten.

Experimenteller Teil¹²⁾

Substit. Acetophenone aus substit. 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinolinen und deren Umwandlungsprodukte

1-Methylen-2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (II). 900 g 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin¹³⁾ werden in 4500 ml einer aus gleichen Volumteilen Pyridin und Acetanhydrid bereiteten Mischung gelöst und 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf engt man im Wasserstrahlvakuum ein, nimmt in Essigester auf, engt ein und lässt nach dem Auflösen in wenig Essigester stehen. Man erhält so 800 g der N-Acetyl-Verbindung II vom Smp. 106–107°. UV.-Maxima bei 220, 267 und 304 m μ , ϵ = 30750, 13200 und 7080.

C₁₄H₁₇O₃N (247,28) Ber. C 67,99 H 6,93 N 5,66% Gef. C 68,14 H 6,79 N 5,89%

2-(β -Acetamidoäthyl)-4,5-dimethoxy-acetophenon (III). 1235 g II werden in 1500 ml 3 N Salzsäure und 1500 ml Wasser suspendiert und durch Erwärmen auf dem Wasserbad klar gelöst. Nach dem Abkühlen versetzt man vorsichtig mit einer Lösung von 350 g Kaliumcarbonat in 500 ml Wasser. Das Acetophenon III kristallisiert spontan. Nach dem Filtrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen erhält man 1238 g vom Smp. 123–125°. UV.-Maxima bei 231, 274 und 304 m μ , ϵ = 24100, 8750 und 5500.

C₁₄H₁₉O₄N (265,30) Ber. C 63,38 H 7,22% Gef. C 63,62 H 7,29%

Überführung von III in 2-Äthyl-4,5-dimethoxy-phenäthylamin (VI)⁶⁾. 45 g III werden in 250 ml Methanol gelöst und über 10 g Palladiummohr-Katalysator während 12 Std. bei 100–120° und 100 atü Wasserstoffdruck belassen. Nach dem Filtrieren wird eingengt und aus Essigester-Petroläther umgelöst. Man erhält 24 g N-Acetyl-2-äthyl-4,5-dimethoxy-phenäthylamin vom Smp. 88–89°.

C₁₄H₂₁O₃N (251,32) Ber. C 66,90 H 8,42% Gef. C 67,17 H 8,64%

19 g dieser N-Acetyl-Verbindung geben nach 4stdg. Kochen in 20-proz. wässriger Salzsäure 5 g einer flüssigen Base (= VI). Ihr Hydrochlorid wird in Aceton mit alkoholischer Salzsäure bereitet. Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 200–202°.

1-Oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (V). 20 g III werden in 180 ml Dioxan gelöst und unter Rühren mit einer kalt hergestellten Lösung von 18 g Brom in Natronlauge versetzt. Nach der Zugabe wird 1 Std. verrührt, dann Natriumhydrogensulfid-Lösung zugegeben und hierauf im Wasserstrahlvakuum konzentriert. Man säuert mit Salzsäure an, filtriert, wäscht mit Wasser und trocknet. Die 2-(β -Acetamidoäthyl)-4,5-dimethoxy-benzoesäure (IV) schmilzt bei 191–192°. Ausbeute 15 g.

C₁₃H₁₇O₅N (267,27) Ber. C 58,42 H 6,41% Gef. C 58,44 H 6,24%

10 g der vorstehenden Verbindung werden im Hochvakuum destilliert. Neben Essigsäure erhält man als Destillat 6 g 1-Oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin. Smp. nach dem Sublimieren 171°. Keine Depression mit einer authentischen Probe⁵⁾.

Cyclisierung von III zu I. 10 g III werden in 100 ml Benzol gelöst und mit 8,6 ml Phosphoroxchlorid versetzt. Man lässt 2 Std. bei 80° Badtemperatur. Das Hydrochlorid kristallisiert spontan. Nach dem Umlösen aus Methanol-Äther erhält man 5,6 g gelbliche Kristalle vom Smp. 202–205°. Das Präparat ist identisch mit dem Hydrochlorid von 1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin (I). Zum gleichen Produkt gelangt man, wenn man III mit 20-proz. Salzsäure 2 Std. unter Rückfluss kocht.

¹²⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, in alkoholischer Lösung mit einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK aufgenommen. Die optischen Drehungen wurden mit einem photoelektrischen Polarimeter aufgenommen.

¹³⁾ E. SPÄTH & N. POLGAR, Mh. Chem. 51, 190 (1929).

1-Methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin (VII). 250 g β -[Cyclohexen-(1-yl)-äthylamin]¹⁴⁾ werden in 1000 ml absolutem Äther gelöst und tropfenweise mit 214 g Essigsäureanhydrid versetzt. Man verrührt 2 Std., engt ein und destilliert das N-Acetyl-cyclohexenyl-äthylamin im Hochvakuum, wobei man 323 g vom Sdp. 114–122°/0,005 Torr erhält. – Zur Cyclisierung werden 48 g der vorstehenden Verbindung in 480 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 48 g Phosphorpentoxyd über Nacht gerührt. Man gibt Wasser zu, trennt die wässrige Schicht ab, extrahiert die Methylenchloridlösung mit verdünnter Salzsäure, vereinigt die wässrigen Lösungen, stellt mit Ammoniak alkalisch und nimmt in Äther auf. Man erhält nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen 33 g der Rohbase VII, die auf übliche Weise in das *saure Oxalat* vom Smp. 131–132° übergeführt wird.

$C_{10}H_{15}N$, $C_2H_2O_4$ (239,26) Ber. C 60,24 H 7,16 N 5,85% Gef. C 60,34 H 7,14 N 5,77%

1-Methylen-2-acetyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (VIII): 35 g der Hexahydrobase VII, die aus dem Oxalat auf übliche Weise gewonnen wurde, werden in 185 ml Pyridin gelöst und mit 185 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach dem Einengen zur Trockne wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält 32 g der N-Acetyl-Verbindung VIII, die bei 83–86°/0,01 Torr siedet und nachher erstarrt. Eine aus Petroläther umgelöste Probe schmilzt bei 36–38°.

$C_{12}H_{17}ON$ (191,26) Ber. C 75,37 H 8,96 N 7,32% Gef. C 75,52 H 8,97 N 7,30%

Die katalytische Hydrierung von VIII in Methanol über Pd-Kohle liefert *1-Methyl-2-acetyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin* als farbloses Öl vom Sdp. 152–157°/12 Torr.

2-(β -Acetamidoäthyl)-3,4,5,6-tetrahydro-acetophenon (IX): 5 g VIII werden in 10 ml 3N HCl suspendiert, wobei nach kurzem Schütteln klare Lösung eintritt. Nach dem Neutralisieren mit Kaliumcarbonatlösung setzt Kristallisation ein. Man erhält nach dem Filtrieren, Trocknen und Umlösen aus Essigester 4,2 g IX vom Smp. 96–98°.

$C_{12}H_{19}O_2N$ (209,28) Ber. C 68,86 H 9,15 N 6,69% Gef. C 68,99 H 9,20 N 6,70%

1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XII) und dessen Umwandlungsprodukte

a) XII aus dem substit. Acetophenonderivat III. – *2-(β -Acetamidoäthyl)-4,5-dimethoxy-(4'-chlorbenzal)-acetophenon* (X): 324 g III und 171 g p-Chlorbenzaldehyd werden in 1000 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 120 ml 3N Natronlauge versetzt. Nach 30 Min. Stehen versetzt man mit Wasser bis zur Trübung. Nach dem Stehen über Nacht wird filtriert. Man erhält 425 g Addukt X, das bei 154–155° schmilzt. UV.-Maxima bei 226 und 308 m μ , ϵ = 15800 und 25100.

$C_{21}H_{22}O_4NCl$ (387,86) Ber. C 65,02 H 5,71% Gef. C 64,90 H 5,37%

Cyclisierung von X zu *1-(4'-Chlorstyryl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid* (XI-HCl): 390 g X werden in 400 ml Eisessig gelöst, mit 3000 ml 20-proz. Salzsäure versetzt und unter Rühren 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird filtriert und getrocknet. Man erhält 284 g des orange gefärbten Hydrochlorids von XI, das bei 190° schmilzt. Eine aus Alkohol-Äther umgelöste Probe schmilzt bei 196–198°. UV.-Maxima bei 236 und 340 m μ , ϵ = 15600 und 17000.

$C_{19}H_{18}O_2NCl$, HCl (364,26) Ber. Cl 19,46% Gef. Cl 19,39%

Brommethylat von XI: Aus dem Hydrochlorid von XI wurde auf übliche Weise die freie Base gewonnen. Diese wurde in Acetonlösung mit Methylbromid versetzt. Orange gefärbte Nadeln, Smp. 208° (Zers.). UV.-Maxima bei 246 und 331 m μ , ϵ = 13800 und 23100.

$C_{20}H_{21}O_2NClBr$ (422,76) Ber. Br 18,90% Gef. Br 18,87%

1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XII): 280 g Hydrochlorid von XI werden in 2000 ml 80-proz. wässrigem Methanol gelöst und bei Raumtemperatur über 3 g Platinosyd hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wird das teilweise auskristallisierte Hydrochlorid durch Erhitzen gelöst und die Lösung vom Katalysator filtriert. Man lässt in der Kälte stehen, filtriert das Hydrochlorid von XII, engt die Mutterlauge ein und kocht mit Aceton auf. Dabei erhält man eine weitere Menge Material. Man erhält ins-

¹⁴⁾ J. HELLERBACH & O. SCHNIDER, Helv. 40, 1233 (1957).

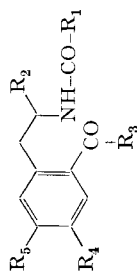


Tabelle 2. Neue substit. 2-(β-Acylamidoalkyl)-acetophenone

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Smp.	Bruttoformel	Analyse
-CH ₂ -CH ₃	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	125°	C ₁₅ H ₂₁ O ₄ N (279,33)	Ber. C 64,49 H 7,58% Gef. „ 64,70 „ 7,38%
-CH ₃	-H	-CH ₂ -CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	118°	C ₁₅ H ₂₁ O ₄ N (279,33)	Ber. C 64,49 H 7,58% Gef. „ 64,72 „ 7,64%
-CH ₃ ¹⁵⁾	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	164°	C ₁₅ H ₂₁ O ₄ N (279,33)	Ber. C 64,49 H 7,58% Gef. „ 64,56 „ 7,56%
-CH ₃ ¹⁶⁾	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	148°	C ₁₅ H ₂₁ O ₂ N (247,33)	Ber. C 72,84 H 8,56% Gef. „ 72,62 „ 8,22%
-CH ₃ ¹⁷⁾	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-OC ₇ H ₇	131°	C ₂₀ H ₂₃ O ₄ N (341,39)	Ber. C 70,36 H 6,79% Gef. „ 70,24 „ 6,56%
-CH ₃ ¹⁸⁾	-H	-CH ₂ -CH(CH ₃) CH ₃ CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	90°	C ₁₇ H ₂₅ O ₄ N (307,38)	Ber. C 66,42 H 8,20% Gef. „ 66,78 „ 8,04%
-CH ₃ ¹⁹⁾	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	107°	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N (233,30)	Ber. C 72,07 H 8,21% Gef. „ 72,13 „ 8,14%

Die Verbindungen dieser Tabelle wurden aus Phenäthylaminen¹⁵⁻¹⁹⁾ analog wie III hergestellt. Weitere Acetophenonderivate sind an anderer Stelle^{4, 2)} beschrieben.

¹⁵⁾ M. LORA-TAMAYO & R. MADROÑERO «Festschrift Prof. Stoll», S. 220 und Fussnoten darin, Birkhäuser-Verlag, Basel 1957.

¹⁶⁾ DRP 853163.

¹⁷⁾ E. SPÄTH, A. ORECHOFF & F. KUFFNER, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 1214 (1934).

¹⁸⁾ C. DJERASSI, J. J. BEEREBOOM, S. P. MARFEY & S. K. FIGDOR, J. Amer. chem. Soc. 77, 484 (1955).

¹⁹⁾ Das 3,4-Dimethylphenäthylamin (Pikrat Smp. 194-195°) wurde aus 3,4-Dimethylbenzoesäure synthetisiert.

gesamt 246 g des *Hydrochlorids von XII* vom Smp. 240–242°. UV.-Maximum bei 282 m μ , ϵ = 3790. Die aus dem Hydrochlorid auf übliche Weise gewonnene Base kristallisiert aus Di-n-butyläther; Smp. 80–81°.

$C_{19}H_{22}O_2NCl$ (331,84) Ber. Cl 10,68% Gef. Cl 10,72%

b) *XII* aus *p*-Chlor-dihydro-zimtsäure. – *p*-Chlor-dihydro-zimtsäure-homoveratrylamid (*XXII*): 300 g *p*-Chlor-dihydro-zimtsäure²⁰⁾ werden mit 300 g Homoveratrylamin und 1,6 l Xylol unter Rühren gekocht, wobei das gebildete Wasser azeotrop entfernt wird. Nach 4–5 Std. hat sich die theoretische Menge Wasser abgeschieden. Nach dem Stehen über Nacht wird filtriert und aus Essigester umgelöst. Man erhält 445 g Homoveratrylamid *XXII* vom Smp. 130–131°.

$C_{19}H_{20}O_3NCl$ (345,73) Ber. C 65,98 H 5,83 Cl 10,26% Gef. C 65,77 H 5,72 Cl 10,46%

1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*XII*): 100 g *XXII* werden in Benzol gelöst und nach Zugabe von 50 ml Phosphoroxychlorid 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann engt man ein, gibt 200 ml Wasser zu und erwärmt 15 Min. Hierauf stellt man mit Salzsäure kongosauer und extrahiert mit Chloroform. Der nach dem Einengen der Chloroformlösung erhaltene Rückstand wird wiederholt in Methanol aufgenommen und wieder eingengt, schliesslich löst man in 1000 ml Methanol und hydriert über 40 g RANEY-Nickel-Katalysator. Die theoretische Menge Wasserstoff wird im Verlaufe von 20 Std. aufgenommen. Man löst das auskristallisierte Hydrochlorid durch Erwärmen, filtriert vom Katalysator, stellt mit Salzsäure kongosauer und konzentriert. Nach dem Stehen über Nacht wird filtriert. Man erhält 92 g des Hydrochlorides von *XII*, das mit dem nach a) bereiteten identisch ist.

1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*XIV*): 180 g der sek. Base *XII* werden in 1000 ml Methanol gelöst und mit 55 ml einer 38-proz. wässrigen Formaldehydlösung versetzt. Man lässt 2 Std. bei Raumtemperatur stehen und hydriert anschliessend über 40 g RANEY-Nickel-Katalysator. Es werden 14,3 l Wasserstoff aufgenommen. Man löst die auskristallisierte tert. Base durch Erwärmen und filtriert heiss vom Katalysator. Nach dem Stehen in der Kälte kristallisieren 130 g der tert. Base *XIV* vom Smp. 109–110°. Aus der Mutterlauge können durch Einengen und Stehenlassen weitere 19 g gewonnen werden. Das in Aceton mit alkoholischer Salzsäure bereitete *Hydrochlorid* enthält Kristallwasser und Kristallaceton. Smp. 105–106°. UV.-Maximum bei 283 m μ , ϵ = 3830.

$C_{20}H_{24}O_2NCl$ (345,86) Ber. C 69,45 H 7,00 Cl 10,25% Gef. C 69,42 H 6,97 Cl 10,21%

Brommethylat von XIV: Aus der freien Base *XIV* und Methylbromid in Acetonlösung bereitet. Smp. 200–202° aus Alkohol-Äther.

$C_{21}H_{27}O_2NClBr$ (440,82) Ber. Br 18,13% Gef. Br 18,24%

1-(4'-Chlorstyryl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*XIII*): 7,3 g des Hydrochlorids von *XI* werden in 200 ml Methanol gelöst und portionenweise mit insgesamt 2,4 g Natriumborhydrid versetzt. Die orange Farbe verschwindet. Man engt ein, versetzt mit Wasser und löst die kristalline Base aus Alkohol-Wasser um. Man erhält so 3,0 g *XIII* vom Smp. 144°. Das in Aceton mit alkoholischer Salzsäure bereitete *Hydrochlorid* schmilzt bei 243–245°. UV.-Maximum bei 260 m μ , ϵ = 27700.

$C_{19}H_{20}O_2NCl$, HCl (366,38) Ber. Cl 19,35% Gef. Cl 19,13%

Die katalytische Hydrierung von *XIII*-HCl in Methanol über Platinoxid führt unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff zum Hydrochlorid von *XII*.

1-(4'-Chlorstyryl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (*XXI*): 3,5 g des Brommethylates von *XI* werden in 50 ml Methanol gelöst und portionenweise mit insgesamt 1,0 g Natriumborhydrid versetzt. Man engt ein, filtriert und löst aus Alkohol-Wasser um. Man erhält 2,5 g der tert. Base *XXI* vom Smp. 126–127°. UV.-Maximum bei 260 m μ , ϵ = 28300.

$C_{20}H_{22}O_2NCl$ (343,85) Ber. Cl 10,31% Gef. Cl 10,45%

Die katalytische Hydrierung von *XXI* in Eisessig über Platinoxid führt unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff zu *XIV*.

1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-2-methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid (*XVII*-HCl): 8 g der tert. Base *XIV* werden in 50 ml 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure

²⁰⁾ K. KINDLER, Liebig's Ann. Chem. 452, 111 (1926), und Fussnoten.

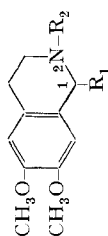


Tabelle 3. Substitutionsvariationen in 1- und 2-Stellung des 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolins

R ₁	R ₂	Base/Salz Smp.	Bruttoformel	Analyse Ber. % Gef. %
	-CH ₂ CH=CH ₂	HCl, 210°	C ₂₂ H ₂₆ O ₂ NCl, HCl (408,36)	Cl 8,68 Cl 8,83
		C ₃ H ₂ O ₄ , 193°	C ₂₇ H ₃₀ O ₂ NCl, C ₂ H ₂ O ₄ (526,02)	Cl 6,74 Cl 6,75
		C ₃ H ₂ O ₄ , 134°	C ₂₅ H ₂₇ O ₂ NCl ₂ S, C ₂ H ₂ O ₄ (566,48)	C 57,25 C 57,62 H 5,16 H 5,45
		2HBr, 195°	C ₂₅ H ₃₄ O ₂ NCl ₂ , 2HBr (627,30)	Br 25,48 Br 25,40
	-CH ₃	HBr, 163°	C ₁₉ H ₂₂ O ₂ NCl, HBr (412,67)	Br 19,36 Br 19,39
	-CH ₃	HBr, 192-194°	C ₂₁ H ₂₆ O ₂ NCl, HBr (440,81)	Br 18,13 Br 18,28
	-CH ₃	Sdp. 167-168° / 0,1 Torr	C ₂₁ H ₂₆ O ₂ NCl (359,78)	C 70,07 C 70,44 H 7,28 H 7,12 Cl 9,86 Cl 9,48

*) Hergestellt aus den entspr. ω-(p-Chlorphenyl)-alkansäure-homoveratrylamiden durch Bischler-Napieralski-Ringschluss, kat. Hydrierung und N-Methylierung.

**) Es dürfte sich um eines der beiden möglichen stereoisomeren Racemate handeln.

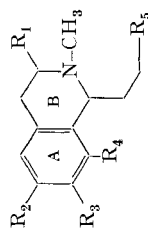
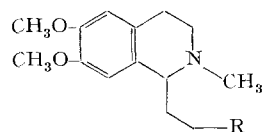


Tabelle 4. Substitutionsvariationen in den Ringen A und B und der Phenylgruppe des 1-(β -Phen-
äthyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

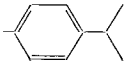
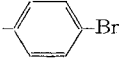
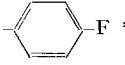
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Salz, Smp.	Bruttoformel	Analyse
*) -CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H		HCl, 208-210°	C ₂₁ H ₂₆ NCl, HCl (364,35)	Ber. Cl 19,48% Gef. „ 19,49%
-H	-O-CH ₂ -O-	-O-CH ₂ -O-	-H		C ₂ H ₂ O ₄ , 150-152°	C ₁₉ H ₁₉ O ₂ NCl ₂ , C ₂ H ₂ O ₄ (454,30)	Ber. Cl 15,60% Gef. „ 15,31%
-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃		HBr, ~ 90°	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ NCl, HBr (456,82)	Ber. Br 17,49% Gef. „ 17,44%
-H	-O-CH ₂ -O-	-O-CH ₂ -O-	-H		C ₂ H ₂ O ₄ , 148-150°	C ₁₉ H ₂₀ O ₄ NCl, C ₂ H ₂ O ₄ (419,86)	Ber. Cl 8,44% Gef. „ 8,34%
*) -CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H		HBr, 193-195°	C ₂₁ H ₁₆ O ₂ NCl, HBr (440,82)	Ber. Cl 18,14% Gef. „ 18,47%
-H	-OCH ₃	-H	-H		HCl, 178-180°	C ₁₉ H ₂₂ ONCl, HCl (352,29)	Ber. Cl 20,12% Gef. „ 20,04%

*) Es dürfte sich um eines der beiden möglichen stereoisomeren Racemate handeln.

Tabelle 5. *Substit. 1-(β-Phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline*

R	Base/Salz Smp.*)	Bruttoformel	Analyse			
			Ber. %		Gef. %	
	HCl, 118–120°	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N, HCl (363,88)	Cl	9,73	Cl	9,63
	2HCl, 163–165°	C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂ , 2HCl (427,41)	Cl	16,59	Cl	16,48
	HCl, 202°	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N, HCl (363,88)	Cl	9,74	Cl	9,49
	Base, 79–80°	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ NCl (345,93)	Cl	10,25	Cl	9,92
	Base, 108°	C ₂₀ H ₂₃ O ₂ NCl ₂ (380,30)	Cl	18,65	Cl	18,19
	HBr, 95°	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N, HBr (406,36)	Br	19,66	Br	19,53
	Base, 96–98°	C ₂₀ H ₂₃ O ₂ NCl ₂ (380,30)	Cl	18,65	Cl	18,79
	HCl, 106°	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N, HCl (377,90)	Cl	9,38	Cl	9,15
	HBr, 164°	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ NCl, HBr(426,79)	Br	18,72	Br	18,70
	HBr, 191° Base, 73–75°	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N, HBr (392,34)	Br	20,37	Br	20,07
	H ₂ SO ₄ , 158–160°	C ₂₂ H ₂₉ O ₄ N, H ₂ SO ₄ (469,54)	S	6,82	S	6,87
	Base, 98–100°	C ₂₁ H ₂₅ O ₄ N (355,42)	C H	70,96 7,09		71,06 7,27
	HBr, 156–158°	C ₂₁ H ₂₇ O ₄ N, HBr (438,26)	Br	18,24	Br	18,47

Tabelle 5 (Fortsetzung)

R	Base/Salz Smp. *)	Bruttoformel	Analyse	
			Ber. %	Gef. %
	HCl, 118–120°	C ₂₃ H ₃₁ O ₂ N·HCl (389,96)	Cl 9,09	Cl 9,01
	Base, 114–116°	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ NBr (390,32)	OCH ₃ 15,90	OCH ₃ 16,42
	HCl, 109°	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ NF·HCl (367,77)	Cl 8,76	Cl 8,97
*) Die Salze halten oft hartnäckig Lösungsmittel fest und schmelzen daher oft unscharf. **) Hergestellt aus p-Fluor-dihydrozimtsäure-homoveratrylamid.				

suspendiert und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wird mit viel Wasser verdünnt, mit Soda-lösung phenolphthalein-alkalisch gestellt und in Chloroform aufgenommen. Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand wird wiederholt in Aceton aufgenommen und wieder eingengt. Das in Acetonlösung mit alkoholischer Salzsäure bereitete Hydrochlorid schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 170–172°. Ausbeute 5,6 g.

C₁₈H₂₀O₂NCl, HCl (354,27) Ber. Cl 10,00% Gef. Cl 9,70%

1-(4'-Chlor-β-phenäthyl)-2-methyl-6,7-diacetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XVIII): Das Hydrochlorid von XVII wird in Wasser gelöst und die mit Sodalösung freigesetzte Phenolbase in Chloroform aufgenommen. Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand wird mit der 10-fachen Menge einer Mischung von Essigsäureanhydrid und Pyridin gelöst und 1 Std. auf dem Wasserbad belassen. Nach dem Einengen wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält eine gelbliche äther-lösliche Base. Diese liefert in Aceton mit wasserfreier Oxalsäure ein kristallines Oxalat, das nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 152–154° schmilzt.

C₂₂H₂₄O₄N, C₂H₂O₄ (491,91) Ber. C 58,60 H 5,33 Cl 7,21% Gef. C 58,63 H 5,29 Cl 7,24%

HOFMANN'scher Abbau des Brommethylates von XIV: 23 g des Brommethylates von XIV werden in 700 ml 10-proz. wässrigem Methanol gelöst und nach Zugabe von 30 g frisch bereitetem Silberoxyd 4 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Man filtriert, engt im Wasserstrahlvakuum ein und erwärmt 30 Min. in einem Ölbad auf 150–160°. Die ätherlösliche Base wird anschließend im Hochvakuum destilliert. Man erhält 15 g eines hellgelben Öls, das bei 173°/0,1 Torr siedet. UV.-Maxima bei 219, 260 und 295 mμ, ε = 35000, 13550 und 3800. Auf Grund des UV.-Spektrums könnte es sich z. B. um das 1-(2'-β-Dimethylaminoäthyl-4',5'-dimethoxy-phenyl)-3-(4'-chlorphenyl)-propen-(1) (XX) handeln.

C₂₁H₂₆O₂NCl (359,89) Ber. C 70,01 H 7,28% Gef. C 69,91 H 7,05%

1-(4'-Chlor-β-phenäthyl)-2-äthyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XVI): 20 g der sek. Base XII werden mit der 10-fachen Gewichtsmenge Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und die ätherlöslichen, nicht basischen Anteile (XV, 21 g) in 500 ml absolutem Äther mit einer Aufschlammung von 5,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml abs. Äther versetzt. Nach der Zugabe wird 1 Std. unter Rückfluss gekocht und anschließend wie üblich aufgearbeitet. Man erhält einen kristallinen Rückstand, der nach dem Umlösen aus Methanol 15 g der tert. Base XVI vom Smp. 75–76° liefert.

C₂₁H₂₆O₂NCl (359,89) Ber. Cl 9,85% Gef. Cl 9,69%

Dehydrierung von XII zu 1-(4'-Chlor-β-phenäthyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin (XIX): 34 g der sek. Base XII werden in 90 g α-Methylnaphthalin gelöst, mit 15 g RANEY-Nickel-Katalysator versetzt und unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff im Ölbad auf 210° Badtemperatur erhitzt. Man gibt 100 ml Benzol zu, dekantiert und extrahiert mit 3N HCl. Die nach dem Alkalischstellen mit verd. NaOH erhaltenen festen Anteile werden abgetrennt und aus Methanol-Wasser umgelöst. Man erhält 5 g der Verbindung XIX vom Smp. 100–102°, Das in Aceton mit alkoholi-

scher Salzsäure bereitete *Hydrochlorid* schmilzt bei 193–195°. UV.-Maximum der freien Base bei 238 m μ , ϵ = 58700.

$C_{18}H_{18}O_2NCl \cdot HCl$ (364,26) Ber. Cl 19,41% Gef. Cl 19,08%

Optische Spaltungen

(-)-1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin((-)-XIV): 34,5 g der *rac.* Base XIV und 36 g (-)-Dibenzoyl-D-weinsäure werden in 250 ml Aceton gelöst und dann mit Äther bis zur Trübung versetzt. Nach 8 Std. wird filtriert und zweimal aus Methanol-Äther umgelöst. Man erhält 17 g des (-)-Dibenzoyl-D-tartrates vom Smp. 148–149°. $[\alpha]_D^{25} = -69,3^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 1,0$ in Methanol).

$C_{20}H_{24}O_2NCl$, $C_{18}H_{14}O_8$ (704,15) Ber. Cl 5,03% Gef. Cl 5,00%

Zur Gewinnung der freien Base wird das (-)-Dibenzoyl-D-tartrat zwischen Äther und verd. Natronlauge verteilt. Das nach dem Trocknen und Einengen der Ätherlösung erhaltene Öl wird im Hochvakuum destilliert. Sdp. 194°/0,15 Torr. $[\alpha]_D^{25} = -15,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 1,0$ in Methanol).

$C_{20}H_{24}O_2NCl$ (345,86) Ber. C 69,45 H 7,00% Gef. C 69,66 H 7,23%

(+)-1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin((+)-XIV): Zur Gewinnung des (+)-Antipoden von XIV wird die Mutterlauge des (-)-Dibenzoyl-D-tartrates eingeeengt und wie üblich die freie Base isoliert. Aus der ätherischen Lösung kristallisieren spontan 13 g des racemischen Ausgangsmaterials. Der aus der Mutterlauge erhaltene Rückstand (10 g) wird in Aceton gelöst und mit 7,2 g (+)-D-Campfersulfonsäure in Aceton versetzt. Nach dem Zugabe von Äther bis zur Trübung kristallisieren 16 g eines (+)-Campfersulfonats, das nach 2maligem Umlösen aus Aceton-Äther bei 105–106° schmilzt. $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ \pm 0,7^\circ$ ($c = 1,0$ in Methanol).

$C_{20}H_{24}O_2NCl$, $C_{10}H_{16}O_4S$ (578,15) Ber. S 5,55% Gef. S 5,36%

Aus dem (+)-Campfersulfonat wird, wie beim (-)-Antipoden beschrieben, eine ölige Base gewonnen, die bei 196–198°/0,06 Torr siedet. $[\alpha]_D^{25} = +17,9^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 1,0$ in Methanol).

$C_{20}H_{24}O_2NCl$ (345,86) Ber. Cl 10,25% Gef. Cl 9,96%

Spaltung von rac. XII in optische Antipoden: 165,8 g der *rac.* Base XII werden warm in 2000 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 75 g (+)-D-Weinsäure in 500 ml Methanol versetzt. Nach 2 Std. wird filtriert. Nach 2maligem Umlösen aus Methanol-Äther erhält man 49 g eines Tartrates, das bei 243–245° schmilzt. Die daraus auf übliche Weise abgeschiedene freie Base besitzt die optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +12,7^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 4,6$ in Methanol).

Die Mutterlauge wird eingeeengt und der Rückstand in heissem Wasser gelöst. Nach 20stdg. Stehen wird filtriert. Bei weiterem Stehenlassen kristallisieren feine Nadeln vom Smp. 206–208°. Die aus diesem Tartrat auf übliche Weise abgeschiedene freie Base ist ein Öl mit der optischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = -11,3^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 3,1$ in Methanol).

Die N-Methylierung der beiden optischen aktiven Basen wird ausgeführt wie beim Racemat beschrieben. Aus (+)-XII erhält man dabei (-)-XIV und umgekehrt. Die optisch aktiven tert. Basen und ihre Salze sind in allen Belangen identisch mit den entsprechenden Vergleichsmustern, die bei der Spaltung von *rac.* XIV erhalten werden.

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) aufgenommen.

SUMMARY

Substituted 1-methyl-3,4-dihydro-isoquinolines can easily be converted to 2-(β -acylamido-ethyl)-acetophenones. The latter have been used as intermediates for the synthesis of various substituted 1- β -phenylethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolines. Several of these compounds show interesting analgesic and spasmolytic properties, especially those containing a halogenated phenylethyl group.

Further, it has been shown that the analgesic effect is exhibited only by the (-)-isomers whereas the spasmolytic properties are similar for both antipodes.

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