Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 197–204 (1981)

Synthese und pharmakologische Prüfung von cis-3,10b-Dimethyl-9-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-benzo[f]isochinolin

Friedhelm Hahne, Felix Zymalkowski*

Pharmazeutisches Institut der Universität, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn

und Ulrich Braun

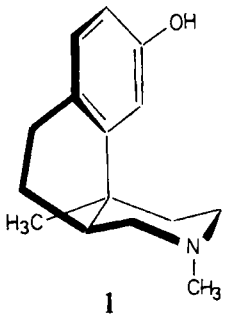
Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Bonn
Eingegangen am 24. April 1980

Durch Cyclisierung von 1,4-Dimethyl-3-[2-(4'-methoxyphenyl)-ethyl]-4-hydroxypiperidin (**6**), dessen Herstellung beschrieben wird, entsteht die Titelverbindung als reine *cis*-Form. Sie zeigt bei der Maus signifikante analgetische Eigenschaften.

Synthesis and Pharmacological Properties of *cis*-3,10b-Dimethyl-9-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isoquinoline

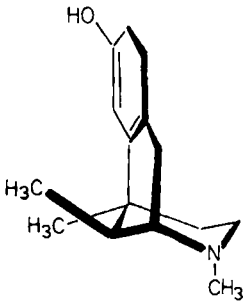
Cyclisation of 1,4-dimethyl-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4-hydroxypiperidine (**6**), the synthesis of which is described, leads to the title compound, which is obtained pure in the *cis*-configuration. After oral application to mice this compound has a significant analgesic effect.

Partiell hydrierte Benzo[f]isochinoline vom Typ **1** besitzen alle Strukturmerkmale zentral wirkender Analgetica[1,2] und haben deutliche Ähnlichkeit mit den Benzomorphanen. Ziel dieser Arbeit waren Synthese und pharmakologische Prüfung der Verbindung **1**, die dem Metazocin der Benzomorphanreihe entspricht:



1

($C_{15}H_{21}NO$)



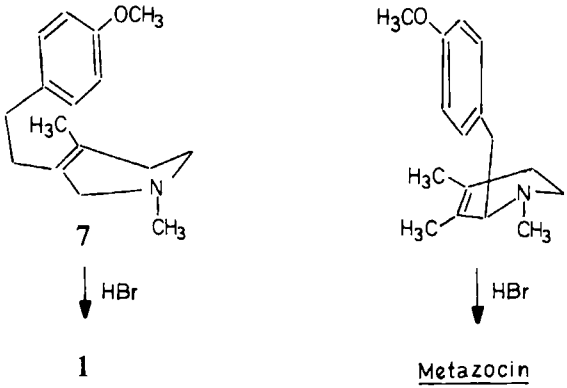
Metazocin

($C_{15}H_{21}NO$)

0365–6233/81/0303–0197 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981

Da die hydrierten Ringe der analgetisch wirksamen Benzomorphane *cis*-verknüpft sind, sollte dasselbe auch für Verbindung **1** gelten. Wir hofften, dieses Ziel dadurch zu erreichen, daß wir die bei den Benzomorphanen übliche Ringschlußreaktion auf unser System übertrugen:

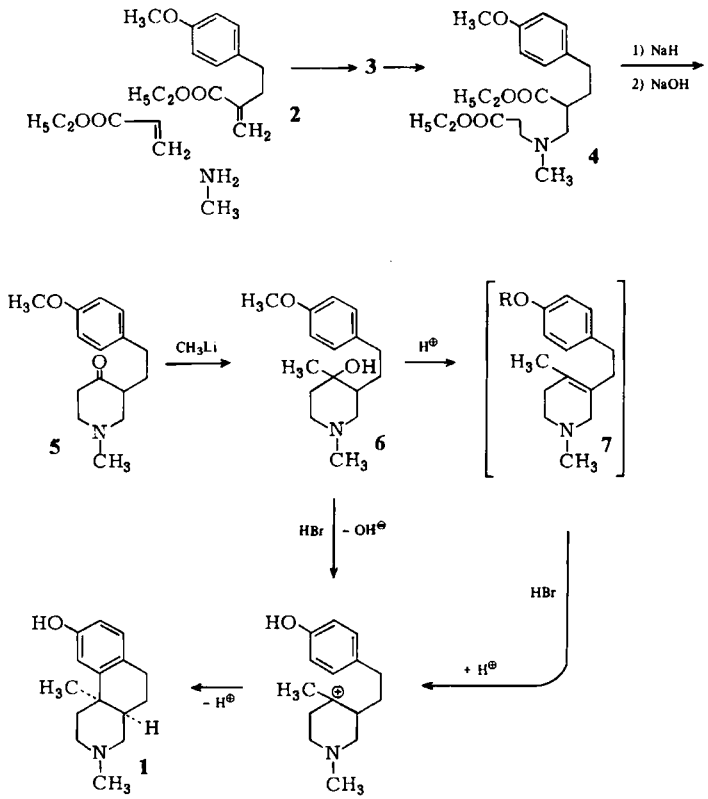


Es handelt sich dabei um eine intramolekulare Aromaten-Alkylierung mit einem 3,4-Dehydro-piperidin-Derivat, dessen Doppelbindung ditertiär ist. Wendet man in beiden Fällen identische Reaktionsbedingungen an, gibt es keinen vernünftigen Grund für irgend einen Unterschied im sterischen Ablauf der Ringschlußreaktionen. Dementsprechend stellten wir **1** in Analogie zu einer Stufenfolge her, mit der wir vor einiger Zeit ohne Kontrolle der sterischen Verhältnisse das unsubstituierte Grundgerüst synthetisiert hatten (Formelschema. S. 199 oben)

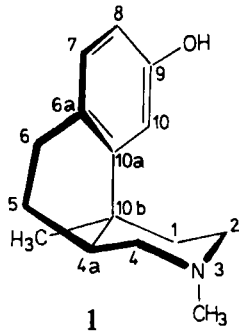
Durch stufenweise Addition von 2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl-acrylsäure-ethylester **(2)** und anschließend unsubstituiertem Acrylsäure-ethylester an Methylamin wurde über den Ester **3** der Diester **4** erhalten, der durch Dieckmann-Ringschluß und Ketonspaltung 3-(4-Methoxyphenyl)-ethyl-1-methyl-piperidon-(4) **(5)** ergab. Mit Methyllithium entstand aus **5** das Piperidol **6.**

Zur exakten Einhaltung unseres Syntheseplans hätten wir nun **6** zu **7** dehydratisieren und **7** cyclisieren müssen. Wir wissen aber aus früheren Arbeiten, daß wir aus **6** in einer Stufe dasselbe Ringschlußprodukt erhalten wie auf dem Umweg über **7**; wahrscheinlich werden **6** und **7** unter dem Einfluß des sauren Cyclisierungsmittels in dasselbe Carbenium-Kation verwandelt, das dann elektrophil mit dem Benzolring reagiert. Erwartungsgemäß wurde nebenher auch die Phenolether-Gruppierung gespalten.

Die Strukturabsicherung von **1** gelang eindeutig über das ^{13}C-NMR-Spektrum (vgl. Tab. 1). Unter Protonen-Off-Resonanz-Bedingungen wurden im aromatischen Verschiebungsbereich drei Dubletts (d) und drei Singuletts (s) gefunden; die isomere Vorstufe **7** müßte vier d und zwei s aufweisen. Eine Zusammenstellung aller ^{13}C-NMR-Parameter (Trifluoressigsäure als Lösungsmittel) zeigt Tab. 1. Der aliphatische Bereich weist acht Signale für neun C-Atome auf. Im Off-Resonanz-Spektrum werden zwei Quartetts (q), fünf Tripletts (t) und ein d gefunden. Zusätzlich tritt bei dieser aufnahmetechnik unter dem t bei ungefähr 37 ppm ein Singulett deutlich hervor. Das Signal bei höchstem Feld wird dem C-5-Atom wegen seiner stärksten Abschirmung zugeordnet. Das C-6 zeigt



bei 24,68 ppm Resonanz, während das t bei 36,95 ppm dem C-1 neben dem quartären C-10b zuzuordnen ist. Die beiden tieffeldverschobenen t bei 55,02 und 58,68 ppm werden durch die C-Atome C-4 und C-2 in Nachbarschaft zum N verursacht. Das Quartett bei 45,68 ppm stammt vom N-CH_3.



Die Verbindung **1** liegt als reines Stereomeres vor. Die beiden cyclo-aliphatischen Ringe des Benzoocta-hydroisochinolins sind *cis* verknüpft. Die Entscheidung wird besonders auf

den Befund gestützt, daß das C-10b-Methylsignal bei 32,46 ppm erscheint. Diese relativ starke Tieffeldverschiebung wird für äquatoriale Methylgruppen an den Verknüpfungsstellen von dekalinartigen Verbindungen beobachtet. Eine axiale Methylgruppe wäre im Bereich von etwa 25 ppm zu erwarten[4].

Die Größe der chemischen Verschiebung für das C-4a-Dublett von ungefähr 41 ppm entspricht den in solchen *cis*-verknüpften Systemen gemessenen Werten.

Der deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen, Herrn Prof. Dr. *A. W. Frahm* für die Aufnahme und Diskussion des ^{13}C-NMR-Spektrums.

Tab. 1: *^{13}C-NMR-Parameter der Verbindung* **1**

Signale	δ (ppm)	Einbindungs-multiplizität	C-Atome
1	21,90	t	C-5
2	24,68	t	C-6
3	32,46	q	C-CH_3 eq.
4	36,95	s + t	C-10b + C-1
5	40,98	d	C-4a
6	45,68	q	N-CH_3
7	55,02	t	C-2
8	58,68	t	C-4
9	113,58	d	C-8*
10	116,80	d	C-10*
11	130,33	s	C-6a
12	133,69	d	C-7
13	141,38	s	C-10a
14	154,54	s	C-9

* Zuordnung ist austauschbar

Pharmakologische Prüfung auf Analgesie bei der Maus

1) *Methodik*

Zur Untersuchung wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 20–26 g verwendet. Die Substanz wurde – berechnet als freise Base – als Hydrochlorid in wäßriger Lösung mit Hilfe einer Schlundsonde verabreicht. Für die Dosierungen 2 mg/kg und 10 mg/kg wurde ein Vol. von 0,2 ml/20 g, für 20 mg/kg 0,4 ml/20 g Maus appliziert. Der Student-t-test für gepaarte Daten diente zur statistischen Berechnung der Ergebnisse. Die Testsubstanz wurde an jeweils 10 Tieren in drei Versuchsanordnungen geprüft:

a) Hot-Plate-Test[5,8] : Mäuse werden vor und nach Verabreichen der Testsubstanz auf eine erhitzte Metallplatte gebracht. Die bis zum Auftreten bestimmter Fluchtreflexe verstreichende Zeit wird gemessen. Eine Verlängerung dieser Zeit durch Applikation eines Substrats wird als eine analgetische Wirkung interpretiert.

b) Licht-Wärmereiz-Test[6,8]: Als Schmerzreiz dient der auf die Schwanzwurzel einer Maus fokussierte Wärme-Lichtstrahl einer elektrischen Lampe. Auch hier wird die Zeit bis zum Auftreten einer Schmerzreaktion, erkennbar durch plötzliches Wegzucken des Schwanzes, vor und nach Applikation gemessen und eine Verlängerung als analgetische Wirkung gewertet.
c) Writhing-Test[7,8]: Die als "writhing" bezeichnete typische Streckbewegung der Maus wird durch interperitoneale Injektion einer 0,5proz. Essigsäure in einer Dosis von 10 mg/kg ausgelöst. Die Anzahl der Streckbewegungen pro Zeiteinheit wird bei einem mit der zu prüfenden Substanz behandelten und einem unbehandelten Tierkollektiv bestimmt; verringert sich die Häufigkeit der Streckbewegungen, wird dies als Anzeichen einer analgetischen Wirkung interpretiert.

1) *Ergebnisse und Diskussion*

Die zur Prüfung auf Analgesie durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß Verb. **1** bei der Maus im Hot-Plate-, Licht-Wärmereiz- und Writhing-Test eine deutliche, hochsignifikante analgetische Wirkung besitzt (Tab. 2–4). In allen drei Modellen wurde generell eine Reizschwellenerhöhung von 90–110 % für die 20 mg/kg-Dosierung erzielt. Bei 10 mg/kg ergaben sich Maximalwerte von 70–80 %, für 2 mg/kg von ca 20 %, ebenfalls in allen drei Testverfahren.

Das Wirkungsmaximum lag bei der Hot-Plate und dem Writhing-Verfahren meist 15 min nach Substanzapplikation, im Licht-Wärmereiz-Test für alle Dosierungen 30 min nach Injektion. Für die 20 mg/kg-Dosierung wurde die weitere Kinetik in allen drei Versuchsanordnungen über 6 h verfolgt. Dabei ergab sich für alle drei Testverfahren eine relativ schnelle Abnahme der Wirkung in den ersten 30 bis 60 min nach Erreichen des Maximums, die beim Writhing-Test in dieser Form anhielt, so daß nach 120 min keine signifikante Wirkung mehr vorhanden war, während bei den mit Wärmereiz arbeitenden Modellen eine langsame Abnahme der Wirkung in den darauffolgenden h zu verzeichnen war. Das Verhalten der behandelten Tiere war im Vergleich zu den Kontrolltieren unauffällig, lediglich in der höchsten Dosierung von 20 mg/kg kam es zu den bei Morphin schon in niedrigerer Konzentration auftretenden Sedierungserscheinungen.

Als LD_{50} für die Maus wurden 180 mg/kg ermittelt. Der Tod trat meist kurzfristig nach Applikation infolge einer starken Atemdepression ein.

Makroskopische Organuntersuchungen der verstorbenen Tiere blieben ohne Befund. Die überlebenden Tiere zeigten noch über ca 2 h eine starke Sedierung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Verb. **1** nicht nur durch ihren chemischen Aufbau, sondern auch durch ihre zentralanalgetische Wirkung an das isomere Metazocin erinnert, das in den beschriebenen Tests etwa ebenso stark wirkt wie Morphin. Die Wirkung von **1** erreicht nach oraler Applikation schnell ihr Maximum und hält offensichtlich länger an als bei Morphin. Prinzipiell entspricht die Pharmakokinetik von **1** der anderer zentralanalgetisch wirksamer Verbindungen, die auf die gleiche Weise getestet wurden. Die Wirkungsstärke wird auf Grund der Testergebnisse zwischen der des Penzazocins (Fortral®) – etwa 1/5 – 1/10 der analgetischen Potenz des Morphins – und Morphin selbst vermutet. Zur weiteren Abklärung dieses Befundes sind zusätzliche vergleichende Untersuchungen mit bekannten, auf zentrale Schmerzrezeptoren agonistisch und antagonistisch wirkenden Substanzen in Vorbereitung.

Tab. 2: *Hot-plate-Test. Anstieg über den Kontrollwert (= 0 %) bedeutet eine analgetische Wirkung.* Prüfung erfolgte an 10 Mäusen. n.s. = nicht signifikant

	20 mg/kg p <		10 mg/kg p <		2 mg/kg p <	
min	%	Signifikanz	%	Signifikanz	%	Signifikanz
15	91.8	0.005	68.4	0.005	21.6	0.005
30	74.2	0.005	60.7	0.005	22.2	0.005
45	79.3	0.005				
60	63.1	0.005	50.9	0.015	17.7	0.05
90	57.3	0.005				
120	64.8	0.005	38.5	0.01	10.0	n. s.
180	53.4	0.005				
240						
300	48.1	0.005				
360	19.8	0.1				

Tab. 3: *Tail-flick-Test. Anstieg über den Kontrollwert (= 0 %) bedeutet eine analgetische Wirkung.* Prüfung erfolgte an 10 Mäusen. n.s. = nicht signifikant

	20 mg/kg p <		10 mg/kg p <		2 mg/kg p <	
min	%	Signifikanz	%	Signifikanz	%	Signifikanz
15	95.0	0.005	52.7	0.005	8.1	0.01
30	116.8	0.005	71.0	0.005	19.6	0.005
45	93.7	0.005				
60	69.5	0.005	45.3	0.01	7.4	0.025
90	72.3	0.005				
120	73.3	0.005	21.2	0.05	1.2	n. s.
180	37.4	0.01				
240						
300	30.8	0.01				
360	18.4	0.005				

Tab. 4: *Writhing-Test. Anstieg über den Kontrollwert (= 0 %) bedeutet eine analgetische Wirkung. 100 % bedeutet totale Hemmung der Writhing-Reaktion.*

	20 mg/kg p <		10 mg/kg p <		2 mg/kg p <	
min	%	Signifikanz	%	Signifikanz	%	Signifikanz
15	95.3	0.005	90.3	0.005	20.1	0.05
30	89.0	0.005	83.3	0.005	17.2	0.1
45						
60	89.5	0.005				
90	54.1	0.05	46.8	0.05	9.8	n. s.
120	25.9	n. s.	23.5	n. s.	2.0	n. s.
180	3.5	n. s.				
240						
300	1.3	n. s.				

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparat nach Gallenkamp (nicht korr.). *^{1}H-NMR-Spektren:* Varian EM 360 A (TMS, δ = 0,00). *^{13}C-NMR-Spektren:* Varian CFT 20 (δ-Werte beziehen sich auf int. TMS-Stand.). *Elementaranalysen:* Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn.

2-[2-(4'-Methoxyphenyl)-ethyl]-acrylsäureethylester **(2)**

Analog 2-(β-Phenylethyl)-acrylsäureethylester[3]. Sdp.$_{0,37}$ 129–131°, n_D^{20} 1,5129, Ausb. 71,6 %. $C_{14}H_{18}O_3$ (234,30); Ber.: C 71,8 H 7,74; Gef.: C 71,5 H 7,83. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,17 und 6,87 (4 H, paradisubst. Aromat), 6,19 (d; J = 2Hz, 1H olef.), 5,47 (d; J = 2Hz, 1H olef.), 4,25 (q; 2H, O-CH_2-), 3,78 (s; 3H, O-CH_3), 2,70 (m zentriert; 4H, -CH_2-CH_2-), 1,31 (t; 3H, C-CH_3).

3-Methylamino-2-[2-(4'-methoxyphenyl)-ethyl]-propionsäure ethylester **(3)**

70,2 g (0,3 mol)**2** werden in einem Autoklaven zu einer Lösung von 9,3 g (0,3 mol) Methylamin in 140 ml absol. Ethanol gegeben und mit N_2 bis zu einem Druck von 40 atm. gefüllt. Der Ansatz wird langsam auf 105° erhitzt und bei dieser Temp. 20 h belassen. Aufarbeitung analog 3-Methylamino-2-(β-phenylethyl)-propionsäureethylester[3]. Sdp.$_{0,18}$ 145–146°, n_D^{20} 1,5045, Ausb. 58,9 %. $C_{15}H_{23}NO_3$ (265,36); Ber.: C 67,9 H 8,74 N 5,3; Gef.: C 67,6 H 8,68 N 5,3. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,07 und 6,77 (4H, paradisubst. Aromat), 4,17 (q; 2H, o-CH_2-), 3,74 (s; 3H O-CH_3), 3,15–2,2 (überlagerte Signale; 5H, Arom.-CH_2-C-CH-CH_2-N), 2,36 (s; 3H, N-CH_3), 2,1–1,5 (m; 2H, Arom.-C-CH_2-C), 1,27 (t; 3H, C-CH_3), 1,12 (s; 1H, NH, austauschbar).

2-[2-(4'-Methoxyphenyl)-ethyl]-3,3'-(methylamino)-dipropionsäurediethylester **(4)**

Analog 2-(β-Phenylethyl)-3,3'-(methylamino)-dipropionsäure-diethylester[3] bei 110 / 12 h. Zur Aufarbeitung wird der überschüssige Acrylsäureester unter Stickstoffbegasung bei Normaldruck abdestilliert und anschließend eine Hochvak. Destillation durchgeführt. Sdp.$_{0,26}$ 189–191°, n_D^{20} 1,4931, Ausb. 70,7 %. $C_{20}H_{31}NO_5$ (365,48); Ber.: C 65,7 H 8,55 N 3,8; Gef.: C 65,6 H 8,59 N 4,1. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,10 und 6,80 (4H, para-disubst. Aromat), 4,44–3,90 (2q; 4H, 2 x O-CH_2-), 3,77 (s; 3H, O-CH_3), 3,0–2,1 (überlagerte Signale; 9H, Arom.-CH_2-C-CH-CH_2-N-CH_2-CH_2-COO-), 2,20 (s; 3H, N-CH_3), 2,05–1,5 (m; 2H, Arom.-C-CH_2-C-), 1,23; 1,27 (2t; 6H, 2 x C-CH_3).

1-Methyl-3-[2-(4'-methoxyphenyl)-ethyl]-4-piperidon **(5)**

Analog 1-Methyl-3-(β-phenylethyl)-piperidon-(4)[3]. Sdp.$_{0,8}$ 162–164°, n_D^{20} 1,5290, Ausb. 83,6 %. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,07 und 6,77 (4H, para-disubst. Aromat); 3,77 (s, 3H, O-CH_3); 3,3–1,8 (9 Protonen als überlagerte Signale); 2,36 (s, 3H, N-CH_3); 1,8–1,1 (m, 2H, Arom.--C-CH_2-C).

cis-3,10b-Dimethyl-9-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin **(1)**

24,0 g (0,1 mol) **5** werden analog 1,4-Dimethyl-3-(β-phenyl)-piperidinol[3] in den Alkohol überführt. Zum Rückstand der den Alkohol enthaltenden Fraktion werden 250 ml 48proz. HBr gegeben und 60 h unter Rückfluß gekocht. Der Ansatz wird mit NH_3 auf pH 9 eingestellt und mit $CHCl_3$ perforiert. Die mit Na_2SO_4 getrocknete org. Phase wird nach Abzug des Lösungsmittels auf einer Kieselgelsäule, Fließmittel $CHCl_3$/MeOH 7 : 3, gereinigt. Das Lösungsmittel wird erneut abgezogen und das Öl in EtOH zur Kristallisation gebracht. Schmp.: 211–214°, Ausb. 34,0 %. $C_{15}H_{21}NO$ (231,34); Ber.: C

77,9 H 9,15 N 6,1; Gef.: C 77,8 H 9,25 N 5,9. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) = 8,91 (s, breit, 9-OH austauschbar); 6,88 (d, H – 7); 6,67 (d, H – 10); 6,48 (dd, H – 8); 2,07 (s, 3H, N-CH_3); 1,20 (s, 3H, 10b-CH_3); 3,5–1,3 (m, 11H).

Literatur

1 O. Schaumann, Pharmazie *4*, 364 (1949).
2 O. Schaumann, Angew. Chem. *66*, 765 (1954).
3 F. Hahne und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 472 (1979).
4 T. Nishida, I. Wahlberg und C. R. Enzell, Org. Magn. Reson. *9*, 205 (1977).
5 P. A. Janssen und A. Jageneau, J. Pharm. Pharmacol. *9*, 381 (1957).
6 H. Freibel und C. Reichle, Arch. Exp. Pathol Pharmakol. *226*, 551 (1955).
7 L. B. Witkin, C. F. Heubner, F. Galdi, E. u'Keefe, P. Spitaletta und A. J. Plummer, J. Pharmacol. Exp. Ther. *133*, 400 (1961).
8 U. Braun, A. T. Shulgin und G. Braun, Arzneim. Forsch., im Druck (1980).

[Ph 262]

Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 204–209 (1981)

Fluorometrische Bestimmung einiger 1,4-Benzodiazepine

Jutta Troschütz

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn 1
Eingegangen am 24. April 1980

Einige pharmazeutisch interessante 1,4-Benzodiazepine können nach Behandlung mit Zink/Salzsäure durch Umsetzung mit o-Phthalaldehyd in fluoreszierende Produkte überführt werden. Dies ermöglicht die fluorometrische Bestimmung von Oxazepam, Lorazepam, Dikaliumchlorazepat, Demoxepam und Chlordiazepoxid wie sie für Nitrazepam bekannt ist. Die Zuverlässigkeitskriterien des Verfahrens werden am Beispiel Oxazepam demonstriert.

Fluorometric Determination of some 1,4-Benzodiazepines

Some pharmaceutically interesting 1,4-benzodiazepines can be converted into fluorescent products with o-phthalaldehyde after treatment with zinc/hydrochloric acid. This permits the fluorometric determination of oxazepam, lorazepam, dipotassium chloroazepate, demoxepam and chlorodiazepoxide. The reliability of the method is demonstrated with oxazepam as an example.

O-Phthalaldehyd (OPTA) kann zum fluorometrischen Nachweis verschiedener Substanzen eingesetzt werden. So bilden z.B. Indolderivate[1], Aminosäuren[2] und Amine[3] unter geeigneten Bedingungen mit OPTA fluoreszierende Produkte, die teilweise zur quantitativen Bestimmung der Stoffe herangezogen werden können. Die Struktur der fluoreszierenden Verbindungen ist bisher nur in wenigen Fällen geklärt[4,5,6]. Auch

0365–6233/81/0303–0204 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981