

8,37; 8,50; 8,81; 9,78; 9,90 und 11,87 μ . Da sich die Verbindung nur sehr verlustreich (aus Essig-ester) umkristallisieren liess, wurde sie zwecks Charakterisierung hydrolysiert.

Zu diesem Zweck löste man 63 mg des Äthers XVIIa in 3 ml Methanol, fügte 0,25 ml einer 40-proz. Kaliumhydroxidlösung zu und kochte das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss. Anschliessend wurde unter Zugabe von 2 ml Wasser das Methanol im Wasserstrahlvakuum abgedampft, die resultierende wässrige Suspension in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhielt 46 mg des *Hydroxy-äthers XVIIb* vom Smp. 159–160°, der nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther bei 161–162° schmolz und im IR.-Spektrum u. a. Banden bei 2,68; 8,85; 9,60; 9,90 und 11,34 μ aufweist. Im Kernresonanzspektrum der Verbindung treten u. a. folgende Signale auf: Multiplet bei ca. 257 Hz (2 α -H), AB-Spektrum mit Zentrum bei 223 Hz (19-CH₂), Multiplet bei ca. 215 Hz (17 α -H), Singlet bei 40,1 Hz (18-CH₃). $[\alpha]_D^{25} = +23,7^\circ$ ($c = 0,590$).

C₁₉H₃₀O₂ (290,43) Ber. C 78,57 H 10,41% Gef. C 78,57 H 10,44%

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungen wurden in unsern Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Drs. W. PADOWETZ, E. GANZ, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER ausgeführt bzw. bestimmt.

SUMMARY

From 4 β - as well as from 2 β -hydroxy-steroids 19-hemiacetal derivatives are formed in the «hypiodite reaction», especially with lead tetraacetate and iodine, whereas 6 β -hydroxy-steroids give 6 β ,19-ethers exclusively¹⁾. This behaviour is explained on the basis of the differences in the relative orientation of the hydroxyl groups towards the conformationally fixed 19-CH₂I group in the iodohydrin intermediates.

The mechanism of the hemiacetal formation and the differences between «hypiodite reactions» with either iodine and lead tetraacetate or iodine and mercuric acetate, silver acetate and N-iodosuccinimide are discussed.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

291. Synthesen in der Isochinolinreihe

Zum HOFMANN'schen Abbau 1-phenäthylsubstituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline

von A. Rheiner jr. und A. Brossi

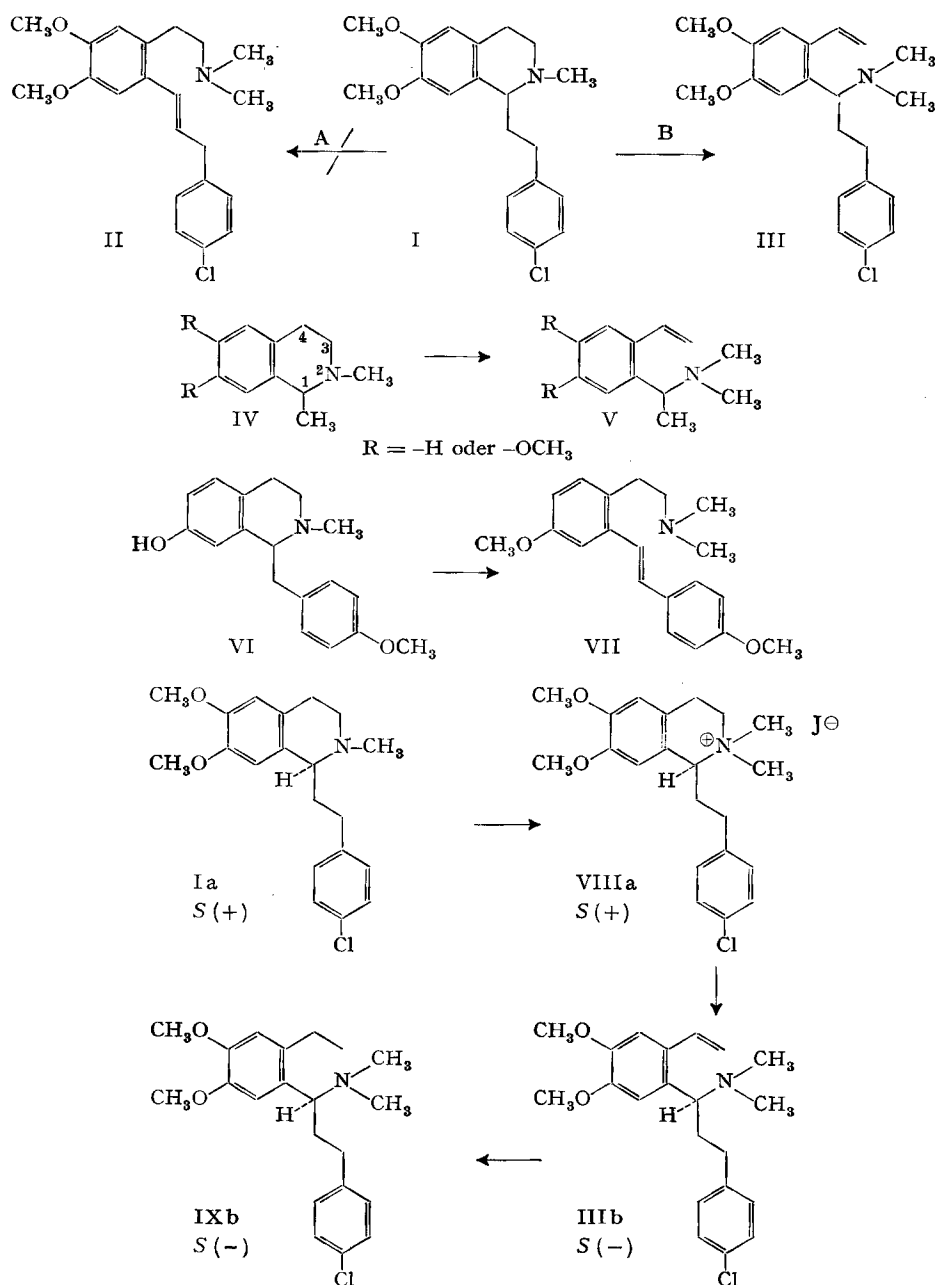
(6. X. 62)

Vor kurzem haben wir beim HOFMANN'schen Abbau des Analgetikums 1-*p*-Chlorphenäthyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin¹⁾ (I) eine ungesättigte tertiäre Base isoliert und ihr willkürlich die Formel II zugeordnet²⁾.

Da man daraus bei der katalytischen Hydrierung eine gesättigte Base erhält, die im Tierversuch analgetische Wirkung zeigt, war es von Interesse, die Konstitution des Abbauproduktes sicherzustellen. Neben der Formel II muss nämlich auch III, und zwar als die wahrscheinlichere, in Betracht gezogen werden.

¹⁾ Markenname «Versidyne».

²⁾ A. BROSSI, H. BESENDORF, B. PELLMONT, M. WALTER & O. SCHNIDER, *Helv.* 43, 1459 (1960).

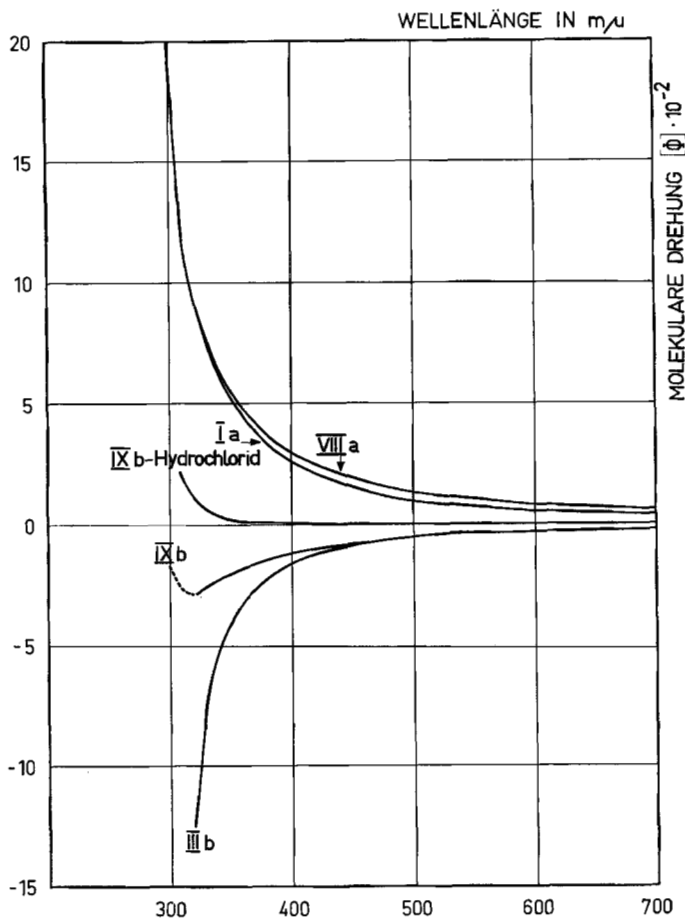


CHILDS & FORBES³⁾ sowie BATTERSBY & EDWARDS⁴⁾ haben gezeigt, dass beim HOFMANN-schen Abbau 1-methylsubstituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline vom Typ IV ausschliesslich Spaltung zwischen dem tertiären Stickstoffatom und dem Kohlenstoffatom C-3 stattfindet, wobei *o*-Vinylbenzylamine der Struktur V entstehen.

³) G. CHILDS & E. J. FORBES, J. chem. Soc. 1959, 2024.

Auch bei Tetrahydroisochinolinen mit längeren Alkylresten in 1-Stellung verläuft der Abbau analog⁵⁾. Dagegen findet bei 1-benzylsubstituierten Tetrahydroisochinolinen (z. B. VI) die Spaltung bevorzugt zwischen dem Stickstoffatom und dem Kohlenstoffatom C-1 statt, wobei Stilben-derivate (z. B. VII) gebildet werden⁶⁾.

Um zwischen II und III auf einfachste Weise unterscheiden zu können, verwendeten wir als Ausgangsmaterial Ia⁷⁾, den (+)-drehenden Antipoden des Tetrahydroisochinolins I. Im Falle A sollte aus Ia eine optisch inaktive Base entstehen, während im Falle B ein optisch aktives Produkt erwartet werden kann. Beide Wege stehen im Einklang mit den für den HOFMANN'schen Abbau postulierten Reaktions-



Molekulare Rotationsdispersionskurven von Ia, IIIb, VIIa, IXb und dem Hydrochlorid von IXb

⁴⁾ A. R. BATTERSBY & T. P. EDWARDS, J. chem. Soc. 1960, 1214.

⁵⁾ M. PAILER & L. BILEK, Mh. Chem. 79, 135 (1948).

⁶⁾ Y. SASAKI, K. OHNISHI & N. SATOH, Pharm. Bull. Jap. 3, 178 (1955), A. C. COPE & E. R. TRUMBULL, Organic Reactions 11, 436ff. (1960).

⁷⁾ In dieser Arbeit werden die Racemate mit einfachen römischen Ziffern bezeichnet. Der Buchstabe a hinter der römischen Ziffer bedeutet den beim Na-Licht in Methanol (+)-drehenden, b den (-)-drehenden Antipoden.

mechanismen⁸⁾, die auf der Eliminierung eines zum Stickstoffatom β -ständigen Protons fassen. Ein β -ständiges Proton, das sich zugleich in Benzylstellung befindet, dürfte aber besonders leicht eliminiert werden.

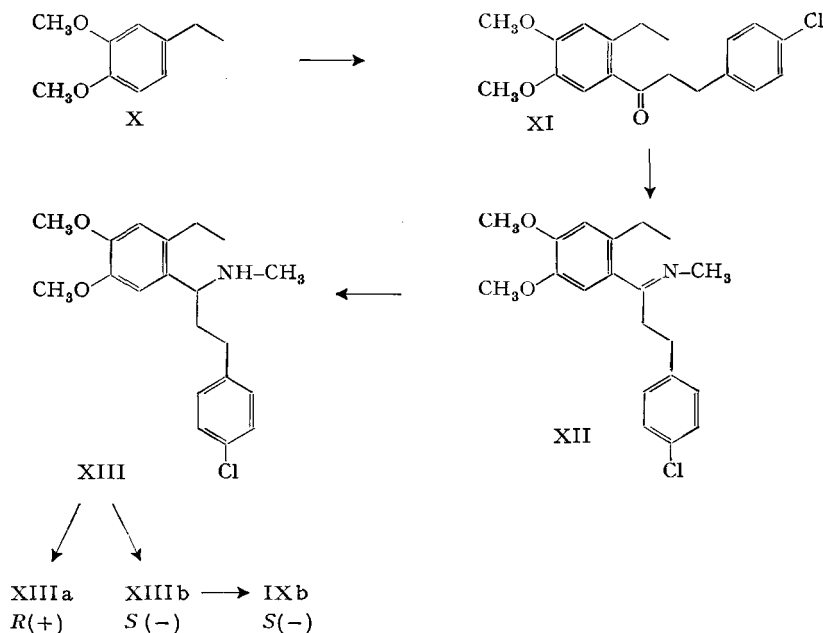
Das aus Ia bereitete Methojodid VIIIa wurde nach Behandlung mit Silberoxid pyrolysiert, wobei man als einziges Reaktionsprodukt die (–)-drehende Base IIIb in guter Ausbeute erhielt. Die gleiche Base entstand auch bei der Behandlung von VIIIa mit heisser Kalilauge. Die UV.-Maxima von IIIb bei 262 und 293 $m\mu$ beweisen die Styrolstruktur, und im NMR.-Spektrum können die Signale der beiden endständigen Protonen der Vinylgruppe eindeutig erkannt werden. Die Integration der NMR.-Kurve erlaubt überdies die sichere Zuordnung sämtlicher Wasserstoffatome.

Der HOFMANN'sche Abbau von I und Ia verläuft somit ausschliesslich nach B. Analog verhalten sich bei dieser Reaktionsfolge Ib und eine Reihe von mit I verwandten Verbindungen⁹⁾.

Bei der katalytischen Hydrierung von IIIb wird die ebenfalls (–)-drehende Base IXb erhalten, deren Hydrochlorid eine schwach positive Drehung aufweist.

Die beiden aus Ia durch Ringöffnung bereiteten Basen IIIb und IXb weisen über den ganzen gemessenen Bereich ihrer Rotationsdispersionskurven ein negatives Drehvermögen auf (vgl. Fig.).

Das Amin IXb konnte überdies auf folgendem, konstitutionsbeweisenden Weg synthetisiert werden:



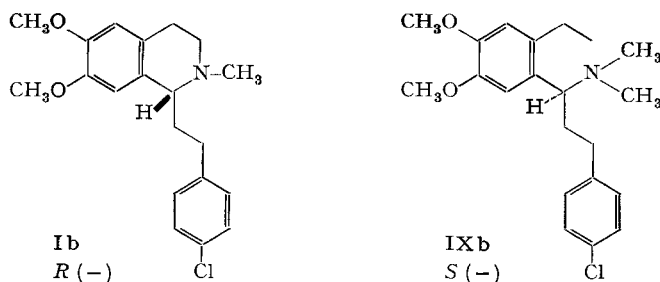
Das aus X durch FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit *p*-Chlor-dihydrozimtsäurechlorid erhaltene Keton XI, welches auch aus dem entsprechenden Chalkon durch kata-

⁸⁾ A. C. COPE & E. R. TRUMBULL, *Organic Reactions* 71, 322 (1960).

⁹⁾ Vgl. exp. Teil und Belg. Pat. No. 616393 vom 15.10.62.

lytische Reduktion dargestellt werden kann, wurde mit Methylamin unter Druck umgesetzt und die erhaltene Iminoverbindung XII mit Natriumborhydrid zum sekundären Amin XIII reduziert. Die optische Spaltung von XIII mit (–)-Dibenzoylweinsäure liefert zuerst den (–)-drehenden Antipoden XIIIb, aus dem durch reduzierende N-Methylierung das gleiche tertiäre Amin IXb entsteht wie aus dem Abbau von Ia. Auf diesem Weg konnten auch anders substituierte Benzylaminderivate dargestellt werden¹⁰⁾.

Für Ib konnte durch chemische Verknüpfung mit (+)-1-Hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin ((+)-Calycotomin)¹¹⁾ die R-Konfiguration abgeleitet werden¹²⁾. Der aus Ia erhaltenen analgetisch wirksamen tertiären Base IXb dürfte somit die in der Formel wiedergegebene, zur S-Reihe gehörende absolute Konfiguration zukommen.



*Resultate der pharmakologischen Prüfung*¹³⁾. Die analgetische Wirkung ist auch in der Reihe der phenäthylsubstituierten Benzylamine sehr konstitutionsspezifisch. Von den bei uns dargestellten Verbindungen wirken nur tertiäre Amine, die im Phenylrest des Phenäthylsubstituenten mit Halogenresten oder einer Nitrogruppe substituiert sind und am zweiten Phenylrest neben den beiden Methoxygruppen die Äthylseitenkette tragen, deutlich analgetisch. Wie in der 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Reihe kommt jeweils nur einem der beiden Antipoden analgetische Wirkung zu. Sie ist aber bei den phenäthylsubstituierten Benzylaminen schwächer als bei den entsprechenden Tetrahydroisochinolin.

Es ist von besonderem Interesse darauf hinzuweisen, dass die aus dem analgetisch unwirksamen Tetrahydroisochinolin Ia bereite Base IXb analgetisch wirkt, während umgekehrt der Antipode IXa, der aus dem analgetisch wirksamen Antipoden Ib entsteht, inaktiv ist. Dieser auf Grund der bisherigen Vorstellungen unerwartete, aber wichtige Befund soll durch weitere Untersuchungen ergänzt werden. So sollten wir beim oxydativen Abbau der beiden Analgetika Ib einerseits und IXb andererseits zu optisch aktiven Aminosäuren gelangen, die zueinander spiegelbildliche Konfigurationen aufweisen.

¹⁰⁾ Vgl. Belg. Pat. Nr. 619 196 vom 20.12.62.

¹¹⁾ A. R. BATTERSBY & T. P. EDWARDS, J. chem. Soc. 1960, 1214.

¹²⁾ A. BROSSI & F. BURKHARDT, Helv. 44, 1558 (1961).

¹³⁾ Die Resultate der pharmakologischen Prüfung verdanken wir Frl. Dr. H. BESENDORF aus unserer medizinischen Forschungsabteilung, Gruppe Pharmakologie I (Leiter Dr. A. HÜRLIMANN).

Experimenteller Teil¹⁴⁾

A. Darstellung von phenäthylsubstituierten Benzylaminen durch HOFMANN'schen Abbau von 1-Phenäthyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin

(-) 1 R und (+) 1 S 1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Ib und Ia): Rac. 1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (I) wurde nach früheren Angaben²⁾ in seine beiden optischen Antipoden gespalten. Das saure Dibenzoyl-D-tartrat mit dem Smp. 145–146° (aus Methanol-Äther) und $[\alpha]_D^{25} = -72,0$ ($c = 1,01$) lieferte nach seiner Zerlegung mit 2N Sodalösung und Äther die reine 1 R Base Ib mit dem Smp. 77–78° (aus Isopropyläther) und $[\alpha]_D^{25} = -18,3$ ($c = 1,00$). Doppelmaximum im UV. bei 281 m μ ($\epsilon = 3770$) und 285 m μ ($\epsilon = 3760$).

C₂₀H₂₄O₂NCl (345,86) Ber. C 69,45 H 7,00 N 4,05% Gef. C 69,74 H 6,92 N 4,11%

Die Base aus der Mutterlauge des sauren Dibenzoyl-D-tartrats gab nach Reinigung über das Salz mit (+)-Campher-10-sulfonsäure (Smp. 105–108° aus Aceton-Äther, $[\alpha]_D^{24} = +27,0$, $c = 1,00$) die 1 S Base Ia mit dem Smp. 78–80° (aus Isopropyläther) und $[\alpha]_D^{25} = +17,8$ ($c = 1,00$). Doppelmaximum im UV. bei 282 m μ ($\epsilon = 3860$) und 286 m μ ($\epsilon = 3840$).

Gef. C 69,48 H 6,91 N 4,05%

(+) 1 S 1-(4'-Chlor- β -phenäthyl)-2,2-dimethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-jodid (VIIIa): 15,0 g (+) 1 S Base Ia wird in 50 ml Aceton gelöst, mit 6,15 g Methyljodid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Einengen auf die Hälfte und Ätherzugabe kristallisieren 19,8 g Methojodid VIIIa vom Smp. 157–175°. Nach 2mal. Umkristallisieren aus Aceton-Äther Smp. 152–160° und $[\alpha]_D^{25} = +17,1$ ($c = 0,871$). Doppelmaximum im UV. bei 282 m μ ($\epsilon = 3580$) und 284 m μ ($\epsilon = 3620$).

C₂₁H₂₇O₂NClJ Ber. C 51,70 H 5,58 N 2,88 J 26,01%
(487,80) Gef. „ 51,83 „ 5,60 „ 2,84 „ 26,07%

Der auf gleiche Weise dargestellte 1 R Antipode VIIIb zeigt den Smp. 142–144° (aus Aceton-Äther) und $[\alpha]_D^{25} = -20,2$ ($c = 0,943$).

Gef. C 51,69 H 5,73 N 2,83 J 26,05%

Das aus racemischem Ausgangsmaterial erhaltene racemische Methojodid VIII besitzt den Smp. 198–200° (aus Methanol-Äther).

Gef. C 51,49 H 5,59 J 26,05%

(-) 1 S 1-Dimethylamino-1-(2'-vinyl-4',5'-dimethoxy-phenyl)-3-(4"-chlor-phenyl)-propan (IIIb): A) 18,8 g Methojodid VIIIa in 300 ml Methanol und 30 ml Wasser wird mit frisch bereitetem Silberhydroxid (gefällt mit 2N NaOH aus einer Lösung von 25,8 g AgNO₃) 4 Std. geschüttelt. Nach Abnutschen des Niederschlages durch Dicalite wird das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand 30 Min. bei 150–170° unter schwachem Vakuum pyrolysiert. Das Reaktionsprodukt wird zwischen Äther und 2N H₂SO₄ ausgeschüttelt, und nach Alkalischstellen der sauren wässrigen Auszüge mit NaOH äthert man die basischen Teile aus. Der im Vakuum eingedampfte Rückstand (12,5 g) wird im H.V. destilliert. Man erhält ein fast farbloses Öl IIIb mit Sdp. 163–165°/0,02 Torr und $[\alpha]_D^{25} = -8,5$ ($c = 1,00$).

C₂₁H₂₆O₂NCl Ber. C 70,09 H 7,28 N 3,89 Cl 9,85%
(359,88) Gef. „ 69,88 „ 6,97 „ 3,85 „ 9,66%

UV.-Maxima bei 262 m μ ($\epsilon = 13360$) und 293 m μ ($\epsilon = 3880$). Im IR.-Spektrum ist die Vinylgruppe nur sichtbar, wenn in CHCl₃-Lösung gemessen wird (Bande bei 11,05 μ , die in der hydrierten Substanz IXb fehlt). Das NMR.-Spektrum zeigt mehrere Signale zwischen $\tau = 2,6$ und 3,1 (6 aromatische + 1 α -Vinyl-H (X-Proton)); 4 Dublette bei 4,35; 4,64; 4,71 und 4,89 (AB-Anteil

¹⁴⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Die spez. Drehungen wurden in Methanol gemessen, teils visuell, teils mit Hilfe eines automatischen RD.-Polarimeters. Die UV.-Spektren wurden in Alkohol mit einem BECKMAN-Spektrometer, Modell DK 1, die IR.-Spektren in KBr mit einem PERKIN-ELMER-Spektrometer, Modell 21, mit NaCl Optik aufgenommen. Die NMR.-Spektren wurden in CDCl₃ mit einem VARIAN Kernresonanzspektrometer A 60 gemessen (Angaben in τ , Standard Tetramethylsilan = 0).

des *ABX*-Spektrums der Vinylgruppe = 2 β -Vinyl-H); 2 Signale bei 6,08 und 6,10 (6 H der Methoxygruppen); 1 Multipl. zwischen 6,4 und 6,7 (1 H am C-1); 1 Signal bei 7,78 (6 H der $N(CH_3)_2$ -Gruppe) und verschiedene Signale zwischen 7,3 und 8,3 (ca. 4 aliphatische H).

B) 2,9 g Methojodid VIIIa wird in 75 ml 3,56N wässriger Kalilauge 24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach analoger Aufarbeitung wie oben erhält man ca. 1,7 g gelbliches Öl von $[\alpha]_D^{25} = -7,5$ ($c = 0,662$), das in Analyse und Spektren mit dem obigen Produkt IIIb übereinstimmt.

Der Abbau des (–) 1 *R* Methojodids VIIIb liefert die 1 *R* Vinylbase IIIa vom Sdp. 193–197° (H.V., Kugelrohr) und $[\alpha]_D^{25} = +7,9$ ($c = 1,00$).

Gef. C 69,94 H 7,11 N 3,90 Cl 9,78%

Ihr neutrales Dibenzoyle-D-tartrat hat den Smp. 143–145° (aus Methanol-Äther) und $[\alpha]_D^{23} = -52,5$ ($c = 1,00$).

(–) 1 *S* 1-Dimethylamino-1-(2'-äthyl-4',5'-dimethoxy-phenyl)-3-(4"-chlor-phenyl)-propan (IXb): 8,5 g Hofmann'sches Abbauprodukt IIIb wird in 200 ml Methanol mit 200 mg PtO_2 hydriert. Innert 10 Min. wird die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird das Reaktionsprodukt im H.V. destilliert. Man erhält 7,4 g gelbliches Öl IXb vom Sdp. 156–159°/0,02 Torr und $[\alpha]_D^{24} = -12,5$ ($c = 1,00$).

$C_{21}H_{28}O_3NCl$ Ber. C 69,69 H 7,80 N 3,87 Cl 9,80%
(361,90) Gef. „ 69,95 „ 7,64 „ 3,89 „ 9,51%.

Doppelmaximum im UV. bei 278 ($\epsilon = 3460$) und 283 $m\mu$ ($\epsilon = 3470$).

Das NMR.-Spektrum zeigt mehrere Signale zwischen $\tau = 2,6$ und 3,4 (6 aromatische H); 1 Signal bei 6,12 (6 H der OCH_3 -Gruppe); 1 Multipl. zwischen 6,4 und 6,7 (H an C-1); 1 Signal bei 7,77 (6 H der $N(CH_3)_2$ -Gruppe); mehrere Signale zwischen 7,5 und 8,2 (ca. 4 H der $-CH_2-CH_2-$ -Kette); anstelle des *ABX*-Spektrums der Vinylgruppe von IIIb treten 1 Quartett bei 7,17; 7,30; 7,42 und 7,53 (2 α -H der Äthylgruppe) und 1 Triplet bei 8,70; 8,80 und 8,92 (3 β -H der Äthylgruppe) auf.

Das mit methanolischer Salzsäure in Lösung bereitete Hydrochlorid zeigt $[\alpha]_D^{25} = +0,5$ ($c = 1,116$). Mit zunehmendem HCl-Gehalt steigt der Drehwert noch: IXb zeigt $[\alpha]_D^{25} = +2,1$ ($c = 0,997$ in 0,1132N methanolischer HCl).

Das D-Campher-10-sulfonat von IXb hat den Smp. 160–161° (aus Aceton-Äther) und $[\alpha]_D^{25} = +17,0$ ($c = 0,587$).

Die Hydrierung des 1 *R* Antipoden IIIa liefert die 1 *R* Base IXa mit $[\alpha]^{25} = +12,5$ ($c = 1,00$).

Gef. C 69,40 H 7,78 N 3,90 Cl 9,92%

D-Campher-10-sulfonat von IXa: Smp. 163–164° (aus Aceton-Äther), $[\alpha]_D^{25} = +15,8$ ($c = 1,017$).

Die Hydrierung des racemischen Hofmann'schen Abbauproduktes III führt zur Base IX vom Sdp. 161–169°/0,04 Torr.

Gef. C 69,55 H 7,69 N 3,72 Cl 9,55%

D-Campher-10-sulfonat von IX (Diastereomeregemisch) Smp. 208–209° (aus Aceton-Äther). $[\alpha]_D^{25} = +16,4$ ($c = 0,781$).

Weitere Beispiele des Hofmann'schen Abbaus von substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolininen folgen in den Tabellen 1 und 2.

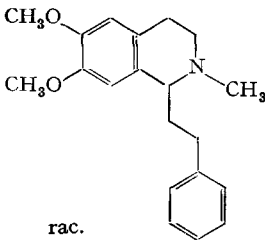
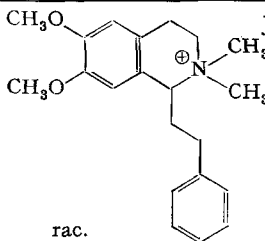
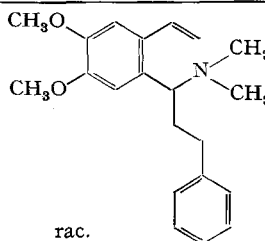
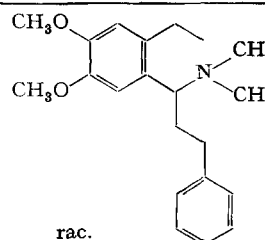
B. Synthese von phenäthylsubstituierten Benzylaminen aus 4-Äthyl-veratrol

1-(2'-Äthyl-4',5'-dimethoxy-phenyl)-3-(4"-chlor-phenyl)-propan-1-on (XI): 26,0 g 4-Äthylveratrol¹⁵) in 100 ml Schwefelkohlenstoff werden mit 26 g wasserfreiem Zinkchlorid und 39,5 g *p*-Chlor-dihydro-zimtsäurechlorid 4 Std. unter Rühren am Rückflusskühler erhitzt. Nach Abdestillieren des CS_2 im Vakuum wird der Rückstand vorsichtig mit 150 ml Wasser versetzt und 30 Min. lang aufgekocht. Darauf extrahiert man mit Benzol und wäscht die Extrakte mit 2N NaOH und Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen hinterbleibt ein kristalliner Rückstand, der nach 2maligem Umkristallisieren aus Isopropyläther bzw. Methanol 22 g Keton vom Smp. 104–105° liefert. UV.-Maxima bei 273 $m\mu$ ($\epsilon = 9020$) und 303 $m\mu$ ($\epsilon = 5920$).

$C_{19}H_{21}O_3Cl$ (332,82) Ber. C 68,56 H 6,36% Gef. C 68,48 H 6,42%

¹⁵) G. BARGER & R. SILBERSCHMIDT, J. chem. Soc. 733, 2919 (1928).

Tabelle 1. *Produkte des HOFMANN'schen Abbaus von rac. 1-(β-Phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin.*

Strukturformel	Summenformel ¹⁶⁾ (M.G.) und UV.-Maxima in λ(ε)	Smp. oder Sdp. (Krist. mittel)	Derivate und andere Angaben
 rac.	$C_{20}H_{25}O_2N$ (311,41) 282 (3800) 287 (3820)	Smp. 74–75° ²⁾ (Methanol-Wasser)	HCl-Salz Smp. 178–179° HBr-Salz Smp. 191°
 rac.	$C_{21}H_{28}O_2NJ$ (453,35) 284 (3580)	Smp. 154–157° (Aceton-Äther)	
 rac.	$C_{21}H_{27}O_2N$ (325,43) 262 (13000) 294 (3720)	Sdp. 153–155° 0,02 Torr	$n_D^{20} = 1,5758$
 rac.	$C_{21}H_{29}O_2N$ (327,45) 284 (3420)	Sdp. 151–152° 0,02 Torr	$n_D^{20} = 1,5527$ D-Campher-10-sulfonat ¹⁷⁾ Smp. 168–170°

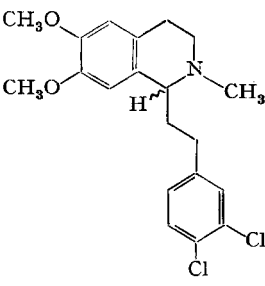
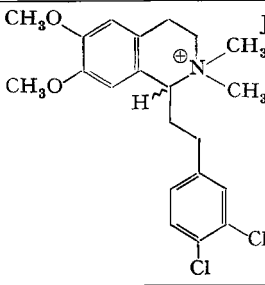
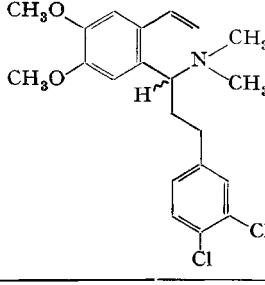
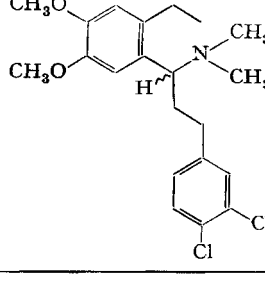
Diese Substanz kann auch aus dem entsprechenden Chalkon (Smp. 89–90° aus Methanol-Wasser) durch Hydrierung mit Pd-C in Methanol hergestellt werden.

Rac. 1-Methylamino-1-(2'-äthyl-4',5'-dimethoxy-phenyl)-3-(4"-chlor-phenyl)-propan (XIII): 15,0 g pulverisiertes XI wird mit einer Lösung von 37 g Methylamin in 200 ml abs. Methanol versetzt und in einem Autoklaven 6 Std. bei 90–100° unter 100 atü Stickstoff gehalten. Nach kurzem

¹⁶⁾ Bei allen Substanzen stimmen die Mikroanalysen auf die angegebenen Summenformeln.

¹⁷⁾ Diastereomerengemisch; (+)-Campher-10-sulfonsäure bewirkt keine Aufspaltung der racemischen Base.

Tabelle 2. *Produkte des HOFFMAN'schen Abbaus von rac. und optisch aktivem 1-(3',4'-Dichlor-β-phenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin.*

Strukturformel	Summenformel (M.G.) und UV. Maxima in λ in $m\mu(\epsilon)$	Spez. Drehung, analytische Aktivität	Smp. bzw. Sdp. (Krist. mittel)	Salze
	$C_{20}H_{23}O_2NCl_2$ (380,31) 282 (4270)	rac. wirksam	Smp. 96–98° ²⁾ (Isopropyl-äther)	D-Camper-10-sulfonat ¹⁷⁾ Smp. 151–152° [α] _D = +15,5
		–11,6 wirksam	Smp. 55–56° (Ligroin-Petroläther)	Dibenzoylhydrogen-D-tartrat Smp. 140–142° [α] _D = –64,6
		+11,0 unwirksam	Smp. 55–56° (Ligroin-Petroläther)	D-Campher-10-sulfonat Smp. 119–121° [α] _D = +21,4
	$C_{21}H_{26}O_2NCl_2J$ (522,25) 282 (4010)	rac.	Smp. 180–181° (Methanol-Äther)	
		(–)	amorph	
		(+)	amorph	
	$C_{21}H_{25}O_2NCl_2$ (394,33) 262 (13000) 294 (3650)	rac.	Sdp. 189–191° (H.V.)	
		+12,4	Sdp. 177–180° 0,01 Torr	
		–12,5	Sdp. 175–179° 0,01 Torr	
	$C_{21}H_{27}O_2NCl_2$ (396,35) 282 (3890)	rac. wirksam	Sdp. 190–192° 0,07 Torr	D-Campher-10-sulfonat ¹⁷⁾ Smp. 207–208° [α] _D = +18,0
		+13,1 unwirksam	Sdp. 178–180° 0,01 Torr	
		–13,3 wirksam	Sdp. 176–178° 0,01 Torr	

Einengen im Vakuum zur Entfernung von überschüssigem Methylamin reduziert man die SCHIFF'sche Base bei Zimmertemperatur unter Rühren durch allmähliches Zugabe von 3 g NaBH_4 . Nach 4 Std. wird kurz zum Sieden erhitzt und dann alles im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Äther und Wasser ausgeschüttelt und der Ätherextrakt (16,8 g) in 50 ml Aceton gelöst und mit 2N HCl versetzt. Das kristallin ausfallende Hydrochlorid von XIII zeigt nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther den Smp. 187–189 (12,1 g). Doppelmaximum im UV. bei 281 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3690$) und 284 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3730$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NCl}$, HCl (384,34)	Ber. C 62,49 Gef. „ 62,34	H 7,08 „ 6,88	N 3,65 „ 3,60	Cl 18,45% „ 18,57%
--	------------------------------	------------------	------------------	-----------------------

Zur Freisetzung der Base werden 11,6 g Hydrochlorid zwischen Äther und 2N NaOH ausgeschüttelt. Man erhält 10,4 g öliges XIII vom Sdp. ca. 195–205°/0,02–0,05 Torr (Luftbad). Doppelmaximum im UV. bei 279 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3510$) und 284 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3500$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NCl}$ (347,87)	Ber. C 69,05 Gef. „ 69,06	H 7,53 „ 7,47	N 4,03 „ 4,03	Cl 10,19% „ 9,93%
--	------------------------------	------------------	------------------	----------------------

Die SCHIFF'sche Base XII kann durch Kühlen der methanolischen Lösung und Versetzen mit methanolischer Salzsäure und Äther als Hydrochlorid isoliert werden: Smp. 154–155° nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther. Behandlung mit warmem Wasser führt wieder zum Keton XI.

Spaltung von XIII in seine Antipoden. – A) (–) 1 S 1-Methylamino-1-(2'-äthyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-3-(4"-chlor-phenyl)-propan (XIIIb). 7,3 g XIII und 3,76 g (–)-Dibenzoylweinsäure werden in 250 ml Äthanol und 25 ml Wasser unter Erwärmen gelöst, mit 225 ml Wasser versetzt und im Eiskasten kristallisieren gelassen. Nach 2maligem Umkristallisieren der Spitzenfraktionen aus Äthanol-Wasser ändern sich der Smp. 196–198° und $[\alpha]_D^{25} = -54,8$ ($c = 0,500$) nicht mehr. Man erhält 2,60 g reines neutrales Dibenzoyltartrat von XIIIb.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NCl}$, 2 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_8$ (1054,04)	Ber. C 66,08 Gef. „ 65,37	H 6,31 „ 6,38	Cl 6,73% „ 6,66	H_2O 0,90%, entspricht „ 6,72% wasserfrei
--	------------------------------	------------------	--------------------	--

Durch Ausschütteln zwischen Äther und 2N NaOH gewinnt man den 1 S Antipoden XIIIb als Öl mit $[\alpha]_D^{25} = -21,3$ ($c = 0,408$). Doppelmaximum im UV. bei 281 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3580$) und 284 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3560$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NCl}$ (347,87)	Ber. C 69,05 Gef. „ 69,14	H 7,53 „ 7,49	N 4,03 „ 4,10	Cl 10,19% „ 10,40%
--	------------------------------	------------------	------------------	-----------------------

Durch Lösen in wenig Aceton, Zugabe methanolischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion und Versetzen mit Äther erhält man das Hydrochlorid von XIIIb mit Smp. 159–161° und $[\alpha]_D^{25} = -5,5$ ($c = 0,473$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NCl}$, HCl (384,34)	Ber. C 62,49 Gef. „ 62,57	H 7,08 „ 7,12	N 3,65 „ 3,74	Cl 18,45% Cl 18,37%
--	------------------------------	------------------	------------------	------------------------

B) (+) 1 R 1-Methylamino-1-(2'-äthyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-3-(4"-chlor-phenyl)-propan (XIIIa): Durch Ausschütteln zwischen Äther und 2N NaOH wird aus den vereinigten Mutterlaugen des neutralen Dibenzoyltartrats von XIIIb der ölige basische Teil (4,22 g) freigesetzt. Nach Lösen in wenig Aceton, Zugabe von methanolischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion und Versetzen mit Äther kristallisieren zunächst 2,66 g Hydrochlorid des racemischen Amins XIII vom Smp. 186–188° und $[\alpha]_D^{25} = 0$. Die Mutterlauge liefert darauf Kristalle vom Smp. 158–159°, die nach Umkristallisieren aus Aceton-Äther bei 159–160° schmelzen und $[\alpha]_D^{25} = +7,35$ ($c = 0,530$) zeigen (1,12 g Hydrochlorid von XIIIa).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NCl}$, HCl (384,34)	Ber. C 62,49 Gef. „ 62,59	H 7,08 „ 7,02	N 3,65 „ 3,69	Cl 18,45% „ 18,34%
--	------------------------------	------------------	------------------	-----------------------

Ausschütteln mit Äther und 2N NaOH führt zur öligen Base XIIIa mit der Drehung $[\alpha]_D^{25} = +20,5$ ($c = 0,638$). Doppelmaximum im UV. bei 280 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3560$) und 284 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 3530$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NCl}$ (347,87)	Ber. C 69,05 Gef. „ 68,87	H 7,53 „ 7,23	N 4,03 „ 4,04	Cl 10,19% „ 10,17%
--	------------------------------	------------------	------------------	-----------------------

Methylierung von XIIIb zum (–) 1 S 1-Dimethylamino-1-(2'-äthyl-4',5'-dimethoxyphenyl)-3-(4"-chlor-phenyl)-propan (IXb): 1,487 g XIIIb wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 0,54 ml

Formaldehydlösung (ca. 40-proz.) 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf hydriert man mit ca. 0,3 g RANEY-Nickel, bis nach 7 Std. die theoretische Menge Wasserstoff verbraucht ist und keine Aufnahme mehr erfolgt. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird das zurückbleibende Öl zusammen mit 994 mg (+)-Campher-10-sulfonsäure in Aceton gelöst und mit Äther bis zur Trübung versetzt. Nach Umkristallisation aus Aceton-Äther erhält man 1,65 g reines Campher-10-sulfonat von IXb mit dem Smp. 160–161° und $[\alpha]_D^{25} = +17,0$ ($c = 0,587$).

$C_{21}H_{28}O_2NCl$, $C_{10}H_{16}O_4S$ (594,19)	Ber. C 62,65 Gef. „ 62,86	H 7,47 „ 7,46	N 2,36 „ 2,37	Cl 5,97 „ 6,18	S 5,39% „ 5,56%
---	------------------------------	------------------	------------------	-------------------	--------------------

Ausschütteln mit Äther und 2N NaOH liefert die ölige Base IXb mit der Drehung $[\alpha]_D^{25} = -13,1$ ($c = 0,583$).

$C_{21}H_{28}O_2NCl$ (361,90)	Ber. C 69,69 Gef. „ 69,83	H 7,80 „ 7,77	N 3,87 „ 3,85	Cl 9,80% „ 9,90%
----------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	---------------------

Die Rotationsdispersions-Kurve und die IR.- und UV.-Spektren sind mit denjenigen des Produkts identisch, das durch HOFMANN'schen Abbau von Ia und Hydrierung erhalten wird.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Labor (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt, die UV.-, IR.-, RD.- und NMR.-Spektren in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) aufgenommen. Bei der Interpretation halfen uns die Herren Dr. L. CHOPARD (IR.), Dr. F. BURKHARDT (RD.) und Dr. C. VON PLANTA (NMR.). Die Arbeiten des experimentellen Teils wurden weitgehend von Herrn R. P. BORER ausgeführt.

SUMMARY

HOFMANN exhaustive methylation of the analgesic 1-*p*-chlorophenethyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (Versidyne = I) leads to 1-dimethylamino-1-(2'-vinyl-4',5'-dimethoxy-phenyl)-3-(*p*-chloro-phenyl)-propane (III), the only product formed. Its structure was proved by degradation of the dextrorotatory 1 *S* enantiomer of Versidyne (Ia) of known absolute configuration, yielding IIIb, the levorotatory 1 *S* enantiomer of III. Hydrogenation of IIIb affords (–) 1 *S* 1-dimethylamino-1-(2'-ethyl-4',5'-dimethoxy-phenyl)-3-(*p*-chloro-phenyl)-propane (IXb) which was also synthesized by an unambiguous route.

IXb was shown to be analgesically active too. As analgesic activity in these series is confined to one enantiomer this represents a case where an analgesically inactive 1 *S* enantiomer (Ia) leads to an analgesically active 1 *S* enantiomer (IXb).

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