

Zusammenfassung

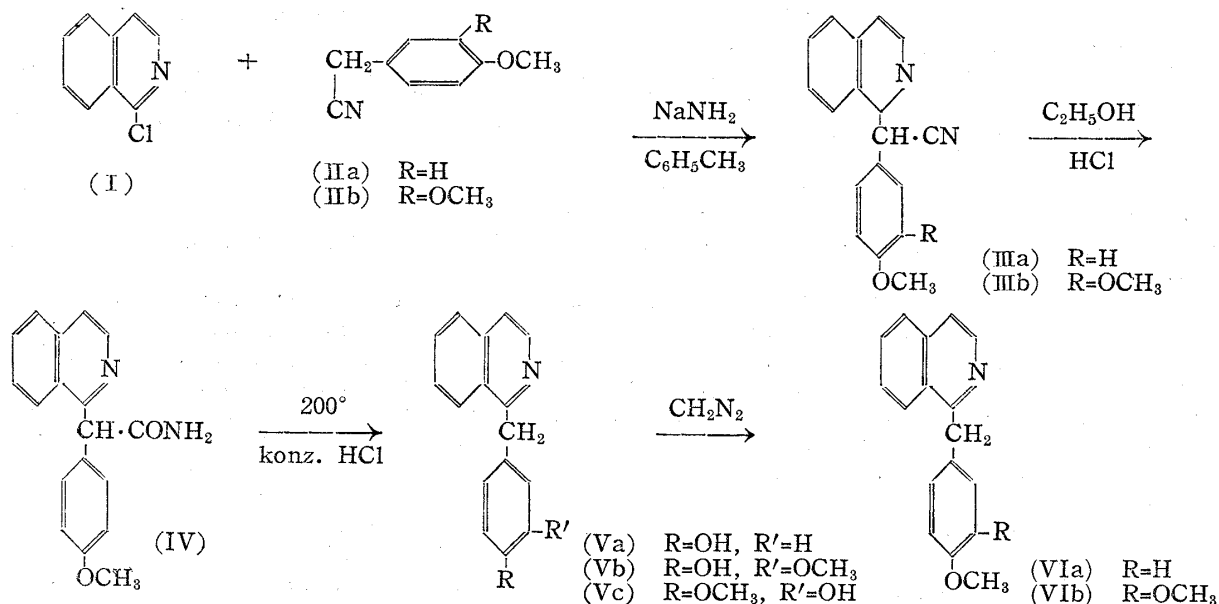
Ausgehend von 1-Chlor-*Bz*-tetrahydroisochinolin nach der Methode von Ochiai und Ikehara wurden *dl*-3-Oxy-*N*-methyilmorphinan und *dl*-Tetrahydrodesoxykodein synthetisch dargestellt.

(Eingegangen am 12. Mai 1955)

59. **Morio Ikehara** : Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXI.¹⁾ Synthese von 1-Oxybenzylisochinolininen.

(Pharmaz. Institut d. Universität Tokyo*)

Vor kurzem habe ich²⁾ durch Kondensation von 1-Chlorisochinolin mit Benzylcyanid und durch darauffolgende Verseifung mit konz. Schwefelsäure 1-Benzylisochinolin in guter Ausbeute hergestellt. Da das letztere nach der Untersuchung von Prof. Misawa in hiesiger Fakultät eine Papaverin-ähnliche pharmakologische Wirkung aufweist, habe ich nun analogerweise nach den unten angegebenen Reaktionsschemata 1-[Oxybenzyl]-isochinolin-Derivate synthetisch dargestellt.



Die Kondensation von 1-Chlorisochinolin und Anisylcyanid mit Natriumamid in Toluol-Lösung erfolgte unter etwas stärkerer Bedingung, und zwar durch Erhitzen auf 140~150° unter Rückfluss. Das in einer Ausbeute von 50% der Theorie erhaltene 1-(α -Cyanoanisyl)-isochinolin (IIIa) stellte ein dickflüssiges Öl vom Sdp_{0,003} 140~160° dar, welches aus Aceton umkristallisiert würfelförmige Kristalle vom Schmp. 142° bildete.

Die partielle Verseifung der Nitril-Gruppe in (IIIa) wurde in äthanolischer Salzsäure-Lösung durch 4 stündiges Erhitzen unter Rückfluss ausgeführt. Hiermit wurde 1-(α -Carbamylanisyl)-isochinolin (IV) als Blättchen vom Schmp. 205~206° mit fast quantitativer Ausbeute erhalten.

(IV) zeigte ziemlich starken Widerstand gegen die weitere Verseifung, die erst nach

* Hongo, Tokyo (池原 森男).

1) CX. Mitteilung. Dieses Bulletin, 3, 291 (1955).

2) *Ibid.*, 2, 111 (1954).

8 stündigem Erhitzen mit konz. Salzsäure im Rohr auf 200° erfolgte. Hiermit entstand 1-(4-Oxybenzyl)-isochinolin (Va) mit etwa 85%iger Ausbeute unter gleichzeitiger Verseifung der Methoxylgruppe. Beim Umkristallisieren aus Aceton schied es sich mit 1/2 mol Kristallwasser in schuppenartigen Kristallen vom Schmp. 145~146° aus, die nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd und beim Umkristallisieren aus Amylalkohol Blättchen vom Schmp. 235~237° bildeten, in Übereinstimmung mit der Angabe von Rügheimer und Albrecht.³⁾ Die letzteren wurden auch mit dem aus 1-(4-Aminobenzyl)-isochinolin über den Diazoweg hergestellten Präparat identifiziert.

(Va) wurde durch Einwirkung von Diazomethan methyliert. Das hierbei in einer Ausbeute von 60% entstandene 1-Anisylisochinolin (VIa) bildete eine flüssige Base vom Sdp₅ 170~180° und wurde als prismatisches Hydrobromid vom Zers. Pkt. 226~227°, nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 190°⁴⁾ bzw. sandartiges Hydrochlorid vom Schmp. 209~210° charakterisiert.

Ganz analoger Weise wurden (I) und Veratrylcyanid (IIb) in Toluol-Lösung mit Natriumamid durch Erhitzen auf 160° kondensiert und das entstandene rohe Kondensat durch Erhitzen mit konz. Salzsäure im Rohr auf 200° direkt verseift. Hierbei wurde die eine von den zwei Methoxygruppen gleichzeitig verseift und eine phenolische schuppenartige Base vom Schmp. 149~150° erhalten, deren Konstitution (Vb) oder (Vc) entspricht. Die Ausbeute betrug in Bezug auf 1-Chlorisochinolin ca. 50% der Theorie. Die letztere gab beim Methylieren mit Diazomethan 1-Veratrylisochinolin (VIb) in einer Ausbeute von ca. 50% der Theorie. Es stellte eine ölige Base vom Sdp_{0.03} 180~182° dar und bildete ein nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 220~222°.

Diese Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und mit Hilfe der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Entwicklung der wissenschaftlichen Versuche durchgeführt, wofür ich zu grossem Dank verpflichtet fühle.

Experimental

1-(α -Cyanoanisyl)-isochinolin (IIIa)—Zu einer Lösung von 2.0 g Anisylcyanid in 30 ccm wasserfreiem Toluol wurden 0.8 g fein pulverisiertes NaNH₂ zugesetzt. Hierauf wurde eine Lösung von 1.6 g 1-Chlorisochinolin in 20 ccm wasserfreiem Toluol unter Eiskühlung und starkem Umschütteln portionsweise eingetropft und dann 5 Stunden lang unter Rückfluss im Ölbad auf 140~150° erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Erkalten dreimal je mit 10 ccm 20%-iger HCl ausgezogen, die gesamten Salzsäure-sauerigen Auszüge zusammen mit CHCl₃ gewaschen, soda-alkalisch gemacht und mit CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ vom Lösungsmittel befreit und der syrupöse Rückstand (1.8 g) im Vakuum destilliert.

Frkt. i Sdp_{0.003} 80°—0.1 g, halogenhaltig.

Frkt. ii Sdp_{0.003} 140~160°—0.3 g. Beim Anreiben mit dem Glasstab erstarrte sie sich kristallinisch.

Frkt. iii Der Rückstand—1.0 g.

Die Fraktion iii wurde in Benzol-CHCl₃ (1:1) gelöst, durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt und 0.8 g Kristallmasse erhalten. Die letztere wurde mit der Fraktion ii zusammen aus Aceton umkristallisiert. Würfeln vom Schmp. 142°. C₁₈H₁₄ON₂·H₂O—Ber.: C, 73.0; H, 5.6; N, 8.7. Gef.: C, 72.63; H, 5.52; N, 9.57.

1-(α -Carbamylanisyl)-isochinolin (IV)—0.1 g. (IIIa) wurde in einer Lösung aus 5 ccm konz. HCl und 20 ccm EtOH gelöst, unter Rückfluss 4 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt und nach Zusatz von wenigem Wasser der EtOH unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige HCl-Lösung wurde soda-alkalisch gemacht, mit CHCl₃ ausgezogen und nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ des CHCl₃ abdestilliert. Der kristallinische Rückstand (0.1 g) gab beim Umkristallisieren aus Aceton Blättchen vom Schmp. 205~206°, die mit FeCl₃-Lösung keine Färbung aufwiesen. C₁₃H₁₆N₂O₂—Ber.: C, 74.0; H, 5.5; N, 9.6. Gef.: C, 74.32; H, 4.98; N, 9.61.

(IV) war gegen die weitere Verseifung widerstandsfähig und blieb unverändert bei den folgenden drei Bedingungen.

i. 7 stündiges Erhitzen im Rohr mit 30%iger HCl auf 120~130°.

ii. 7 stündiges Erhitzen im Rohr mit 30%iger HCl auf 130~140°.

3) Ann., 326, 290(1903).

4) In Übereinstimmung bei der Angabe von Bergmann: Ann., 483, 80(1930).

iii. 10 stündiges Erhitzen mit konz. H_3PO_4 auf 140° .

1-(4'-Oxybenzyl)-isochinolin (Va)—i) 0.7 g (IV) wurden in 5 ccm konz. HCl gelöst und in Rohr 8 Stunden lang auf 200° erhitzt. Der Rohreninhalt wurde mit 10 ccm Wasser verdünnt, wobei sich die Lösung unter Abscheidung von harziger Masse trübte. Die Reaktionslösung wurde mit CHCl_3 ausgezogen, die unlöslich bleibende harzige Masse abgesondert, und die klare verd. HCl -Lösung nach dem Alkalisieren mit Soda mit Äther extrahiert. Aus der ätherischen Lösung wurde nach dem Trocknen mit Pottasche der Äther abdestilliert und die zurückgebliebene kristallinische Masse (0.5 g) aus Aceton umkristallisiert. Schuppenartige Kristalle vom Schmp. $145\sim 146^\circ$. Sie sind in 10%iger NaOH löslich und zeigen eine violette Färbung mit FeCl_3 . $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ON}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 78.6; H, 6.0; N, 5.73. Gef.: C, 78.47; H, 6.03; N, 6.06.

ii) 2 g 1-Chlorisochinolin und 2.8 g Anisylcyanid wurden mit 1 g NaNH_2 wie oben kondensiert, das rohe Kondensat direkt mit 20 ccm konz. HCl extrahiert und sofort im Rohr 8 Stunden lang auf 200° erhitzt. Bei analoger Aufarbeitung wie bei i) wurden 1.5 g (Va) erhalten.

1-Anisylisochinolin (VIa)—0.1 g (Va) wurde in einer Lösung aus 5 ccm Äther und 1 ccm MeOH gelöst, eine ätherische Lösung von CH_2N_2 (aus 0.1 g Nitrosomethylurethan hergestellt) zugesetzt und 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde durch Zusatz von ein wenig AcOH vom unveränderten CH_2N_2 befreit, hieraus der Äther abdestilliert, der Rückstand Natron-alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung gab nach dem Trocknen mit Pottasche und Abdestillieren des Lösungsmittels 0.1 g dickflüssige Base, die im Vakuum destilliert wurde. Sdp₅ $170\sim 180^\circ$. Die Ausbeute: 60 mg. Hydrobromid: Prismen aus MeOH -Aceton, Zers. Pkt. $226\sim 227^\circ$. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}\cdot\text{HBr}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: C, 60.4; H, 4.7; N, 4.1. Gef.: C, 59.87; H, 4.81; N, 4.16. Pikrat: Nadeln aus EtOH , Schmp. 190° . $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 57.8; H, 3.8. Gef.: C, 57.75; H, 3.79. Hydrochlorid: sandartige Kristalle aus Aceton-MeOH, Schmp. $209\sim 210^\circ$. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}\cdot\text{HCl}$ —Ber.: C, 71.5; H, 5.3; N, 4.9. Gef.: C, 70.38; H, 5.55; N, 4.60.

1-(α -Cyanoveratryl)-isochinolin (IIIb)—1.4 g Veratrylcyanid wurden in 30 ccm wasserfreiem Toluol gelöst, 0.5 g fein pulverisiertes NaNH_2 zugesetzt und unter Eiskühlung und Umrühren eine Lösung von 1 g 1-Chlorisochinolin in 20 ccm Toluol eingetropft. Die Reaktionsmischung wurde 5 Stunden lang auf 160° erhitzt, das Produkt analoger Weise wie bei der Herstellung von (IIIa) aufgearbeitet und 1.2 g dickflüssiges Öl erhalten.

1-[4'(od. 3')-Oxy-3'(od. 4')-methoxybenzyl]-isochinolin (Vb od. Vc)—1 g (IIIb) wurden im Rohr mit 5 ccm konz. HCl 8 Stunden lang auf 200° erhitzt. Bei analoger Aufarbeitung wie bei der Herstellung von (Va) wurden 0.7 g gelbe syrupöse Masse erhalten, die beim Umkristallisieren aus Aceton schuppenartige Kristalle vom Schmp. $149\sim 150^\circ$ bildeten. Eine violette Färbung mit FeCl_3 . $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ —Ber.: C, 77.1; H, 5.7; N, 5.3. Gef.: C, 76.79; H, 5.77; N, 5.19.

1-Veratrylisochinolin (VIb)—0.1 g (Vb od. Vc) wurde analoger Weise wie bei der Darstellung vom (VIa) CH_2N_2 methyliert. Dickflüssiges Öl vom Sdp_{0.03} $180\sim 200^\circ$. Die Ausbeute: 50 mg. Pikrat: Nadeln aus EtOH , Schmp. $220\sim 222^\circ$. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 56.7; H, 3.0; N, 11.0. Gef.: C, 56.50; H, 3.14; N, 11.32.

Darstellung von (Va) aus 1-(4'-Aminobenzyl)-isochinolin—0.2 g 1-(4'-Aminobenzyl)isochinolin wurden in 5 ccm 20%iger HCl gelöst und unter Eiskühlung und Umschütteln mit einer Lösung von 50 mg NaNO_2 in 1 ccm Wasser diazotiert. Die Reaktionslösung wurde auf 10 ccm von bei 100° gehaltener konz. H_2SO_4 gegossen und noch 1 Stunde auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Wasser verdünnt, Soda-alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Diese CHCl_3 -Lösung hinterließ syrupösen Rückstand, welcher in Aceton gelöst und durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt wurde. Schuppenartige Kristalle aus Aceton. Die Ausbeute: 70 mg. Eine Mischprobe mit (Va) zeigte keine Depression.

Zusammenfassung

Ausgehend von 1-Chlorisochinolin wurden 1-(4'-Oxybenzyl)-isochinolin, 1-Anisylisochinolin, 1-[4'(od. 3')-Oxy-3'(od. 4')-methoxybenzyl]-isochinolin und 1-Veratrylisochinolin dargestellt.

(Eingegangen am 12. Mai 1955)