

for infrared spectrographic and optical rotation data, and to Mr. M. Kan and Miss F. Suzuki for microanalyses.

Summary

Acetyl, dehydro, and 3-epi derivatives of the cardiac aglycones of digitalis, digitoxigenin, gitoxigenin, and digoxigenin, including those reported in past literature, were prepared. The toxicity of these derivatives by the pigeon method was compared and discussed.

(Received June 19, 1959)

UDC 547.831 : 542.958.1

6. Eiji Ochiai und Yutaka Kawazoe : Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXXXVI. Beitrag zur Nitrierung der Isochinolin-Derivate.¹⁾

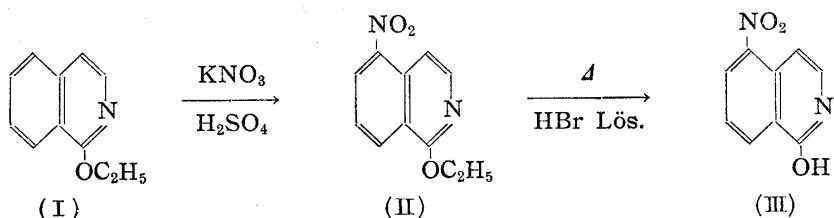
(*Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokio^{*1}*)

Die Nitrierung von Isochinolin selbst unter milder Bedingung ergibt hauptsächlich das 5-Nitroderivat und nebenbei das 8-Nitroderivat in sehr kleiner Menge.³⁾ Die Entstehung von 8-Nitroderivat bei dieser Reaktion sowie bei analoger Nitrierung von 5-Chlor⁴⁾-, 7-Chlor⁵⁾ und 5-Acetamido-isochinolin⁴⁾ zeigt die Reaktivität der 8-Stellung gegen die elektrophile Substitution, obwohl in untergeordnetem Grad. Ferner wurde gezeigt, dass die Isochinolin-Derivate, die in ihrem Pyridin-Teil einen Substituent mit einem kleinen +M Effekt wie Halogen- oder Alkyl-gruppe tragen, hauptsächlich auch an der 5-Stellung nitriert werden. Nämlich ergibt 1-Chlor^{3,6)} sowie 4-Brom-isochinolin^{7,8)} dabei das 5-Nitroderivat und 3-Methylisochinolin ein Mononitroderivat, welches als 5-Nitroderivat vermutet wurde.⁹⁾ 1-Benzylisochinolin wird zuerst an der *para*-Stellung des Benzylrestes¹⁰⁾ und dann an der 5-Stellung des Isochinolin-Teils¹¹⁾ nitriert. Noch zu bemerken ist die Tatsache, dass 3-Methyl-4-methoxyisochinolin auf dem Benzol-Teil nitriert wird.¹²⁾ Der polare Effekt des Kernstickstoffs scheint so gross zu sein, dass die *para*-Stellung der Methoxylgruppe unsubstituiert bleibt. Ferner wurde nun gezeigt, dass 1-Äthoxyisochinolin (I) an der 5-Stellung nitriert wird. (I) ergab nämlich bei der Nitrierung mit Salpeter in konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur ein schwachgelbes nadelförmiges Mononitroderivat (II) vom Schmp. 141°, dessen Konstitution

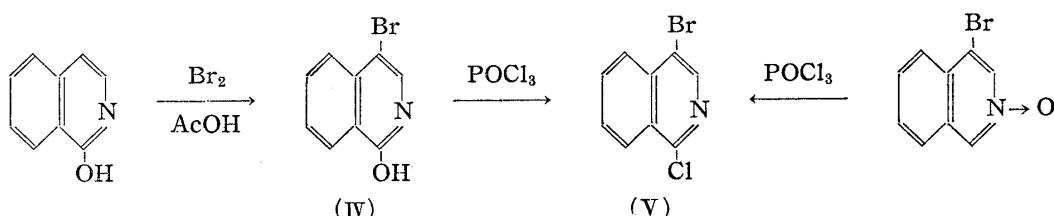
*1 Hongo, Tokio (落合英二, 川添 豊).

- 1) CXXXV. Mitt. E. Ochiai, M. Ikehara, Y. Kawazoe, J. Sugano, T. Miyasaka : Yakugaku Zasshi, **79**, 537(1959).
- 2) L. F. Fieser, E. L. Martin : J. Am. Chem. Soc., **57**, 1840(1935); C. G. Le Favre, R. J. W. Le Favre: J. Chem. Soc., **1935**, 1470.
- 3) R. A. Robinson : J. Am. Chem. Soc., **69**, 1944(1947).
- 4) B. Keilin, W. E. Cass : *Ibid.*, **64**, 2442(1942).
- 5) R. H. F. Manske, M. Kulka : Can. J. Research, **27B**, 161(1949).
- 6) B. Elpern, C. S. Hamilton : J. Am. Chem. Soc., **68**, 1436(1946).
- 7) A. Edinger, E. Bossung : J. prakt. Chem., (2), **43**, 190(1891).
- 8) P. Fortner : Monatsh., **14**, 146(1893).
- 9) F. W. Bergstrom, R. E. Paterson : J. Org. Chem., **10**, 479(1945).
- 10) E. H. Huntress, E. N. Shaw : *Ibid.*, **13**, 674(1948).
- 11) E. Ochiai, I. Kuniyoshi : Dieses Bulletin, **5**, 289(1957).
- 12) R. Kuhn, K. Westphal, G. Wendt : Chem. Zentr., **1939**, II, 1678.

durch Überführung in 5-Nitroisocarbostyryl (III)¹³⁾ als 1-Äthoxy-5-nitroisochinolin festgestellt wurde.



Inzwischen haben Ikehara und Shimizu berichtet,¹⁴⁾ dass bei analoger Nitrierung 4-Hydroxyisochinolin das 3-Nitroderivat und Isocarbostyryl das 6-Nitroderivat ergibt.*² Hierbei hat die Hydroxylgruppe auf der 4-Stellung die Substitution zur *ortho*-Stellung abgelenkt, während diejenige auf der 1-Stellung nicht zur *para*-Stellung sondern nach dem Benzol-Teil abgelenkt wurde. Die Entstehung von 6-Nitroderivat ist umso merkwürdiger, weil wir nun festgestellt haben, dass Isocarbostyryl bei der Bromierung unter milder Bedingung das 4-Bromderivat (IV) (Nadeln, Schmp. 169~170°) mit guter Ausbeute ergibt. Seine Konstitution wurde durch Überführung in 1-Chlor-4-bromisochinolin¹⁵⁾ (V) festgestellt.



Unter Erwägung dieser Tatsachen wurde nun die Nitrierung von 1-Aminoisochinolin (VI) untersucht, bei welchem ein analoger Polarisationszustand wie beim Isocarbostyryl denkbar ist. Bei der Nitrierung von (VI) mit Salpeter in konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur konnte man gelbe Nadeln vom Schmp. ca. 270° in ziemlich guter Ausbeute erhalten. Die letzteren, die schwefelhaltig sind, waren schwer zu reinigen, sodass sie durch Diazotieren in das entsprechende Isocarbostyryl übergeführt und das Produkt ohne zu reinigen durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in das entsprechende 1-Chlor-mononitroisochinolin (VII) übergeführt wurden. (VII) bildete Nadeln vom Schmp. 116~117° und ergab bei der Entchlorierung mittels Hydrazinhydrat und Silberacetat ein Mono-nitroisochinolin (VIII) vom Schmp. 64°, welches durch Überführung in 4-Aminoisochinolin als 4-Nitroisochinolin festgestellt wurde. Gleichzeitig wurde (VII) über 1-Äthoxy-4-nitro-isochinolin (IX) in 1-Äthoxy-4-aminoisochinolin¹⁵⁾ (X) übergeführt.

Hieraus folgt, dass die Aminogruppe auf der 1-Stellung des Isochinolins bei der Nitrierung den Substituent nicht zur 6-Stellung des Benzol-Teils sondern zur 4-Stellung desselben Pyridinringes ablenkt.

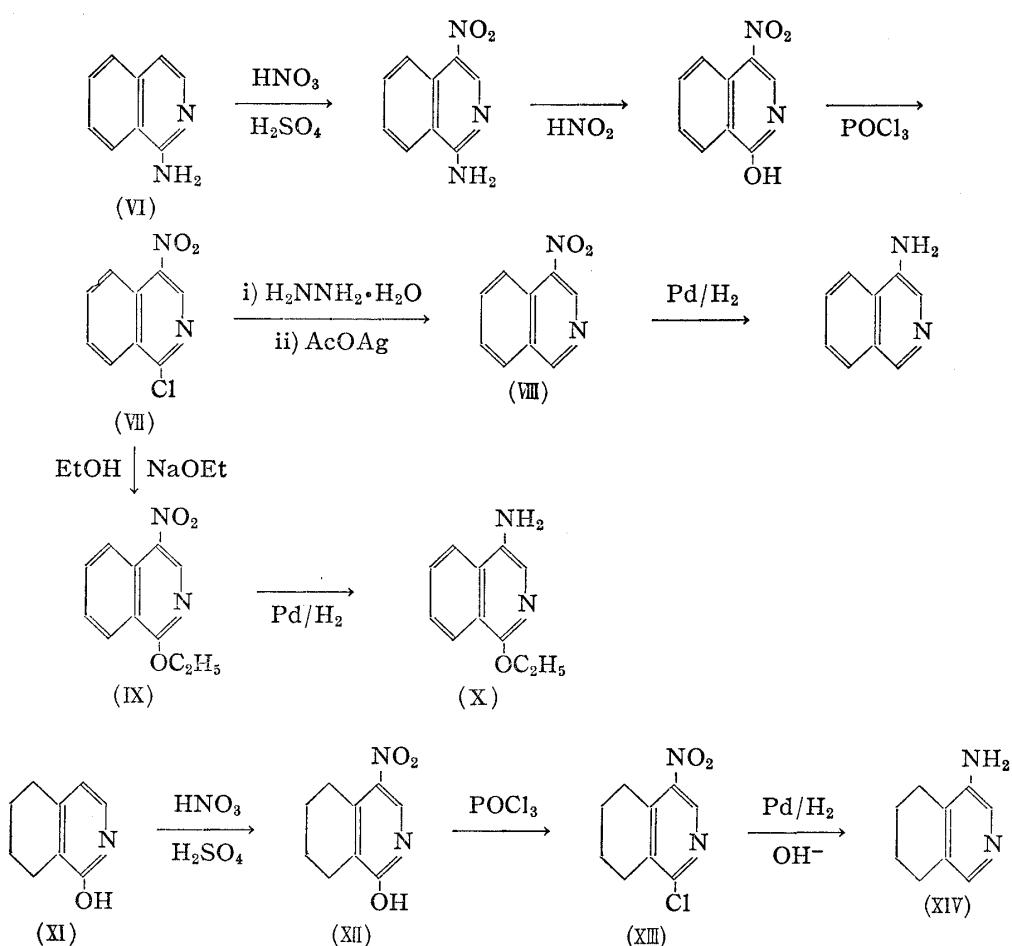
5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyryl (XI), dessen Benzol-Teil schon gesättigt ist, ergab bei ganz analoger Nitrierung auch das 4-Nitroderivat (XII) als schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 204°. Seine Konstitution wurde durch die analoge Überführung in 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin¹⁵⁾ (XIV) festgestellt.

*2 Kürzlich haben Hashimoto und Nagase auch berichtet, dass sie bei der analogen Nitrierung von Isocarbostyrol 6- und 8-Nitroderivate in guter Ausbeute erhielten. T. Hashimoto, S. Nagase: Referatenband der 12. japanischen Pharmazie-Tagung, 235(1959).

13) E. Ochiai, T. Nakagome: Dieses Bulletin, 6, 495(1958).

14) M. Ikehara, J. Shimizu: Referatenband der 9. japanischen Pharmazie-Tagung, 118(1956).

15) E. Ochiai, M. Ikehara: Dieses Bulletin, 2, 73(1954).



Experimentelles

Nitrierung des 1-Äthoxyisochinolins (I)—500 mg (I) wurden in 5 ccm konz. H_2SO_4 gelöst, unter Eiskühlung 300 mg KNO_3 (1 Moläquiv.) portionsweise zugesetzt und noch 20 Min. lang bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Eis gegossen, mit NaHCO_3 bis fast neutral neutralisiert und die ausgeschiedenen Kristalle dreimal aus EtOH umkristallisiert. 400 mg schwachgelbe Nadeln (II) vom Schmp. 141° (64% d. Theorie). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 60.55; H, 4.59; N, 12.84. Gef.: C, 60.22; H, 4.44; N, 12.42.

100 mg (II) wurden mit 5 ccm konz. HBr in einem Rohr 4 Stunden lang auf 100° erhitzt. Die Reaktionslösung ergab beim Neutralisieren mit NaHCO_3 90 mg kristallinischen Niederschlag, welcher beim Umkristallisieren aus EtOH gelbe Nadeln vom Schmp. 247° bildete. Eine Mischprobe mit 5-Nitroisocarbostyryl¹³⁾ zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

Bromierung des Isocarbostyryls—Zu einer Lösung von 1.4 g Isocarbostyryl in 30 ccm AcOH wurde eine Lösung von 1.6 g Brom in demselben Lösungsmittel portionsweise eingetropft, wobei die sofortige Entfärbung von Brom und die allmähliche Ausscheidung einer gelbroten Masse bemerkt wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung erwärmt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit einer gesättigten wässrigen K_2CO_3 -Lösung zugesetzt. Die hierbei unlöslich bleibende feste Masse wurde abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert. 1.85 g lange Nadeln (IV) vom Schmp. 246° (85% d. Theorie). $\text{C}_9\text{H}_6\text{ONBr}$ —Ber.: C, 48.21; H, 2.68; N, 6.25. Gef.: C, 48.10; H, 2.65; N, 5.77.

1.75 g (IV) wurden in einem Rohr mit 10 ccm POCl_3 2 Std. lang auf 120° erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt ergab beim Umkristallisieren aus Petrolbenzin 1.70 g Nadeln vom Schmp. $99\sim 100^\circ$ (90% d. Theorie). Eine Mischprobe mit dem 1-Chlor-4-bromisochinolin¹⁵⁾ schmolz bei $99\sim 100^\circ$.

Nitrierung des 1-Aminoisochinolins (VI)—1.0 g (VI) wurde in 10 ccm konz. H_2SO_4 gelöst, unter Eis-Kühlung 700 mg KNO_3 (1 Moläquiv.) portionsweise innerhalb von 20 Min. zugesetzt und bei Zimmertemperatur 1 Std. lang stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit NaHCO_3 bis schwach sauer neutralisiert und die hierbei ausgeschiedene feste Substanz (1.30 g) aus EtOH umkristallisiert. Gelbe Nadelchen vom Schmp. ca. 250° .

1.3 g der letzten Substanz wurden in 30 ccm verd. H_2SO_4 unter Erwärmung auf dem Wasserbad gelöst, eine wässrige Lösung von 700 mg $NaNO_2$ (ca. 1.5 Moläquiv.) unter fortgesetztem Erwärmung eingetropft, wobei sich eine weisse feste Substanz ausschied. Die letztere wurde abgesaugt (850 mg) und nach dem Trocknen mit 10 ccm $POCl_3$ in einem Rohr 2 Std. lang auf 100° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und mit Äther umgeschüttelt. Die Äther-Schicht wurde zweimal mit 5-proz. $NaHCO_3$ gewaschen und eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus EtOH 750 mg Nadeln (VII) vom Schmp. 116~117°. $C_9H_5O_2N_2Cl$ —Ber. : C, 51.79; H, 2.39; N, 13.43. Gef. : C, 51.79; H, 2.76; N, 12.89.

200 mg (VII) wurden auf 3 ccm MeOH suspendiert, unter Eiskühlung eine Lösung von 100 mg Hydrizinhydrat (80%) in 2 ccm MeOH eingetropft, wobei die Reaktionsmischung nach einmaligem Verschwinden der suspendierten Substanz eine dunkelviolette pulvige Substanz ausschied. Die letztere wurde nach 2 stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur abgesaugt (180 mg), zu einer Suspension von 1 g $AcOAg$ auf 10 ccm H_2O versetzt und die Mischung unter Rückfluss 1.5 Std. lang im Sieden gehalten, wobei ein lebhaftes Gasentwickeln bemerkt wurde. Die Reaktionsmischung wurde Soda-alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und der ölige Äther-Extrakt (80 mg) in einer Lösung von Benzin:Benzol (1:1) durch Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Der zuerst ausfliessende Teil ergab beim Umkristallisieren aus Petrolbenzin 30 mg Nadeln (VIII) vom Schmp. 64°. $C_9H_6O_2N_2$ —Ber. : C, 62.07; H, 3.47. Gef. : C, 62.04; H, 3.35.

20 mg (VIII) wurden in 10 ccm EtOH gelöst und mit Pd-Kohle (aus 50 mg aktiver Kohle und 5 ccm 5-proz. $PdCl_2$ -Lösung bereitet) katalytisch reduziert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung ergab beim Eindampfen 14 mg Kristall vom Schmp. 107°, welcher durch eine Mischprobe mit 4-Aminoiso-chinolin identifiziert wurde.

1-Äthoxy-4-nitroisochinolin—Zu einer Lösung von 60 mg Na (1.1 Moläquiv.) in EtOH wurde eine Lösung von 500 mg (VII) in wenigem EtOH zugesetzt und nach 30 min. Stehenlassen bei Zimmertemperatur noch 30 Min. lang unter Rückfluss auf 70° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit CO_2 gesättigt und heiss filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen und die $CHCl_3$ -Lösung nach einmaligem Waschen mit H_2O eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus EtOH 250 mg schwachgelbe Nadeln (IX) vom Schmp. 116~117°. $C_{11}H_{15}O_3N_2$ —Ber. : C, 60.54; H, 4.62; N, 12.84. Gef. : C, 61.14; H, 4.42; N, 12.52.

100 mg (IX) wurde in einer Lösung von EtOH mit Pd-Kohle (aus 100 mg aktiver Kohle und 10 ccm 1-proz. $PdCl_2$ -Lösung bereitet) katalytisch reduziert. 60 mg Prismen (X) aus Petroläther, Schmp. 74~75°. 70 mg der letzteren wurde in 10 ccm verd. HBr (aus gleichen Teilen von konz. HBr und Wasser bereitet) gelöst und unter Eiskühlung eine Lösung von 20 mg $NaNO_2$ (ca. 1 Moläquiv.) eingetropft. Hierauf wurde das aus 1 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ bereitete Gattermann'sche Kupfer zugesetzt, wobei sich die Lösung unter lebhaftem Gasentwickeln zersetzte. Die Reaktionsmischung wurde bei Zimmertemperatur 10 Min. lang umgerührt, mit NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther-Extrakt wurde in Petrolbenzin gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographisch gereinigt. 25 mg Nadeln vom Schmp. 64°. Eine Mischprobe mit 1-Äthoxy-4-bromisochinolin¹⁵⁾ schmolz bei 64°.

Nitrierung des 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyrils (XI)—2 g (XI) wurden in 10 ccm konz. H_2SO_4 gelöst und unter Eiskühlung 2 ccm konz. HNO_3 (d. 1.35) portionsweise eingetropft. Nach 20 min. Stehenlassen bei 25° wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert. 1.10 g schwachgelbe Nadeln (XII) vom Schmp. 204° (40% d. Theorie). $C_9H_{10}O_3N_2$ —Ber. : C, 55.66; H, 5.19; N, 14.43. Gef. : C, 56.03; H, 5.30; N, 13.83.

1.10 g (XII) wurden mit 5 ccm $POCl_3$ in einem Rohr 2.5 Stunden lang auf 100° erhitzt und der Röhreninhalt mit Eis zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther ausgezogen, die Äther-Schicht nach einmaligem Waschen mit $NaHCO_3$ -Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. 1.01 g Nadeln (XIII) vom Schmp. 82~83°. $C_9H_9O_2N_2Cl$ —Ber. : C, 50.82; H, 4.24; N, 13.18. Gef. : C, 51.16; H, 4.18; N, 12.66.

100 mg (XIII) wurden in einer Lösung von EtOH mit Pd-Kohle (aus 100 mg Kohle und 10 ccm 1-proz. $PdCl_2$ -Lösung bereitet) katalytisch reduziert, wobei nach ca. 10 Min. ca. 31 ccm H_2 aufgenommen wurden. Hierauf wurde 1 ccm 10-proz. KOH-Lösung zugesetzt und die Reduktion weiter fortgesetzt, wobei innerhalb von 20 Min. noch ca. 15 ccm H_2 aufgenommen wurden. 50 mg Nadeln aus Petrolbenzin, Schmp. 127°. Eine Mischprobe mit 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (XIV) schmolz bei 127°.

Zusammenfassung

1-Äthoxyisochinolin ergab bei der Nitrierung mit Salpeter in konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur das 5-Nitroderivat. 1-Aminoisochinolin sowie 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyryl ergab bei der analogen Nitrierung das 4-Nitroderivat. Isocarbostyryl wurde bei der Bromierung unter einer milden Bedingung das 4-Bromderivat. 4-Nitroisochinolin und sein 1-Äthoxyderivat wurden neu hergestellt.

(Eingegangen am 17. Juni, 1959)