

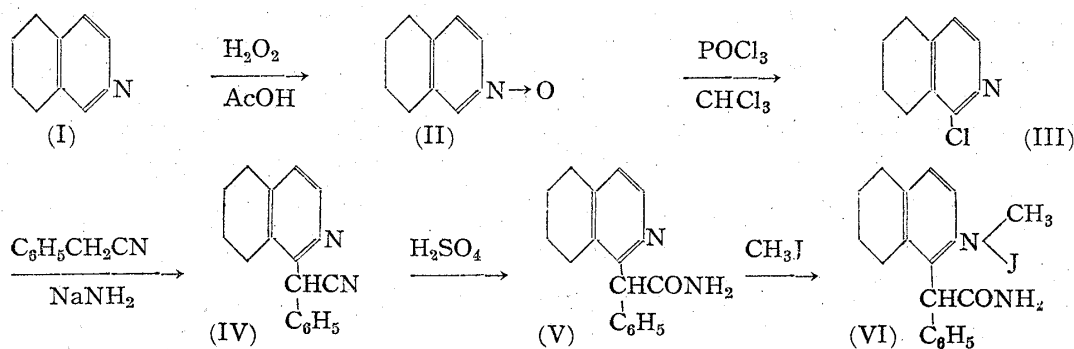
28. Eiji Ochiai und Morio Ikehara: Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CII<sup>1)</sup>. Eine neue Synthese des N-Methylmorphinans.

(Pharm. Institut d. Mediz. Fakultät d. Universität Tokyo)

Anlässlich der direkten Überführung des Isochinolins in des Benzotetrahydrid<sup>1)</sup> haben wir Versuche unternommen, das N-Methylmorphinan davon abzuleiten. Zu diesem Zweck haben wir zuerst das *Bz*-tetrahydroisochinolin (I) durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung in das N-Oxyd (II) übergeführt. Das letztere, welches bei 170~175° unter 3 mm Druck siedet und beim Erkalten kristallinisch sich erstarrt, wurde als nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 133° charakterisiert. Es wurde dann mit Phosphoroxchlorid in Chloroform-Lösung erwärmt und das 1-Chlor-*Bz*-tetrahydroisochinolin (III) mit über 70%iger Ausbeute erhalten. Das letztere wurde als sein Pikrat vom Schmp. 135~136° mit dem aus 1-Oxy-*Bz*-tetrahydroisochinolin abgeleiteten Präparat<sup>1)</sup> identifiziert.

1-Chlor-*Bz*-tetrahydroisochinolin wurde dann mit Benzylcyanid in ätherischer Lösung bei Gegenwart von pulverisiertem Natriumamid kondensiert. Die Reaktion vollzog sich glatt bei Zimmertemperatur und 1-( $\alpha$ -Cyanobenzyl)-*Bz*-tetrahydroisochinolin (IV) wurde mit ca. 45%iger Ausbeute unter gleichzeitiger Regenerierung von 1-Chlor-*Bz*-tetrahydroisochinolin erhalten. Das letztere bildet kleine Schuppen vom Schmp. 140~142° und geht beim Behandeln mit kalter konz. Schwefelsäure in das entsprechende Säureamid (V) (Würfeln, Schmp. 142~143°) über.

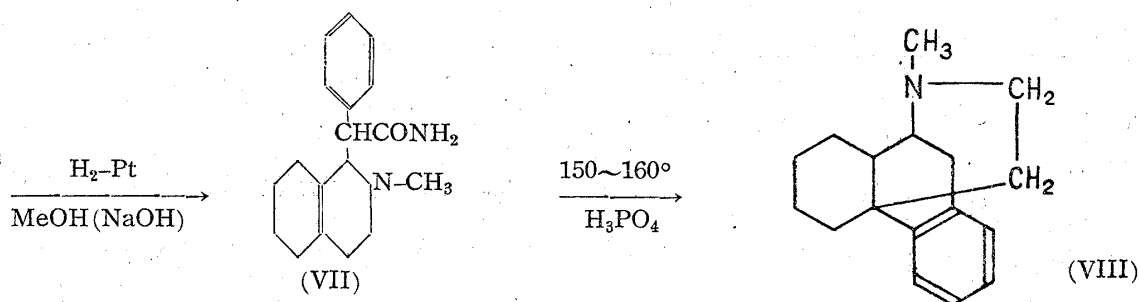
Das letztere ist im Vergleich mit dem ersteren etwas basischer und bildet ein Jodmethylat (VI). Obwohl es sich noch nicht kristallisieren lässt, konnte es nach Grewe<sup>2)</sup> direkt mit Platin in natronalkalischer Methanol-Lösung katalytisch hydriert werden. Das ölige Reduktionsprodukt, welches 1-( $\alpha$ -Carbamylbenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin (VII) sein dürfte, obwohl man es noch in kein kristallinisches Derivat überführen kann, wurde ohne zu reinigen direkt mit 85%iger Phosphorsäure längere Zeit auf 150~160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt bildete eine zähflüssige Base, welche als Pikrat gereinigt wurde. Das letztere bildete kleine Nadeln vom Schmp. 175° und seine Analysenzahlen stimmen mit dem Pikrat des N-Methylmorphinans (VIII) überein. Die aus dem Pikrat frei gesetzte Base bildete nach dem Destillieren im Hochvakuum Nadeln vom Schmp. 59~61°. Die freie Base sowohl sein Pikrat zeigten keine Depression bei einer Mischprobe je mit dem entsprechenden Präparat des N-Methylmorphinans<sup>3)</sup>.



1) Mitteil. CI: Dieses Bulletin, 2, 72 (1954).

2) Grewe, Modon, Nolte: Ann., 564, 168 (1949).

3) Herrn Prof. Dr. R. Grewe in Kiel danken wir herzlichst für die Überlassung seines wertvollen Präparates des N-Methylmorphinans.



Dieser Versuch wurde mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Entwicklung der wissenschaftlichen Versuche durchgeführt, wofür wir zu grossem Dank verpflichtet sind. Ferner danken wir Herrn Eitatsu Kataoka für seine Mitarbeit bei der Darstellung von *Bz*-Tetrahydroisochinolin aufs beste.

### Beschreibung der Versuche

***Bz*-Tetrahydroisochinolin-N-oxyl**—0.5 g *Bz*-Tetrahydroisochinolin wurden in einer Lösung von 1.5 ccm Eisessig und 0.65 g 30%igem Wasserstoffperoxyd gelöst und 8 Stunden lang auf dem Wasserbade bei 64~66° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 ccm Wasser verdünnt, Soda-alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroform-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat vom Lösungsmittel befreit. Der schwach gelbe ölige Rückstand erstarrte sich kristallinisch beim Anreiben mit Petroläther, welcher mit Petroläther gewaschen und im Vakuum destilliert wurde. Das erhaltene farblose Öl vom Sdp<sub>3</sub> 170~175° erstarrte sich wieder beim Erkalten. Die Ausbeute: 0.3 g.

Pikrat: lange Nadeln aus Alkohol, Schmp. 133°. C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>ON·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>—Ber.: C, 47.6; H, 3.7; N, 14.8. Gef.: C, 47.3; H, 3.61; N, 14.12.

**1-Chlor-*Bz*-tetrahydroisochinolin**—0.5 g *Bz*-Tetrahydroisochinolin-N-oxyl wurden in 20 ccm Chloroform gelöst, 2 ccm Phosphoroxychlorid hinzugefügt und auf dem Wasserbade 5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Erkalten auf ca. 30 g Eiswasser gegossen, Soda-alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroformlösung wurde nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp<sub>5</sub> 130~135°. Die Ausbeute: 0.4 g.

Pikrat: Nadeln aus Alkohol, Schmp. 135~136°. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NCl·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>—Ber.: C, 45.5; H, 3.3; N, 14.1. Gef.: C, 45.26; H, 3.28; N, 13.89.

Eine Mischprobe des Pikrates mit dem entsprechenden Präparat aus 1-Oxy-*Bz*-tetrahydroisochinolin schmolz bei 135~136°.

**1-( $\alpha$ -Cyanobenzyl)-*Bz*-tetrahydroisochinolin**—Zu einer Suspension von 0.5 g fein pulverisiertem Natriumamid in 10 ccm wasserfreiem Äther wurden 2.5 g frisch destilliertes Benzylcyanid zugesetzt. Hierauf wurde eine Lösung von 1.8 g 1-Chlor-*Bz*-tetrahydroisochinolin in 10 ccm wasserfreiem Äther unter Eiskühlung und Umschütteln portionsweise eingetropft, dass die Temperatur nicht über 10° steigt. Nach 3 stündigem Stehenlassen bei ca. 15~20° wurde die Reaktionsmischung auf ca. 50 g Eiswasser gegossen und dreimal je mit 20%iger Schwefelsäure extrahiert. Die Schwefelsäure-Schicht wurde mit Chloroform gewaschen, Soda-alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat vom Äther befreit und der schwach orangegelbe zähige Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp<sub>0.003</sub> 160~170° (Badtemperatur). Kleine Schuppen aus Petroläther-Äther, Schmp. 140~142°. Die Ausbeute: 1.2 g. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 82.3; H, 6.5; N, 11.3. Gef.: C, 82.12; H, 6.39; N, 11.71.

**1-( $\alpha$ -Carbamylbenzyl)-*Bz*-tetrahydroisochinolin**—1 g ( $\alpha$ -Cyanobenzyl)-*Bz*-tetrahydroisochinolin wurde in 5 g konz. Schwefelsäure gelöst und 24 Stunden lang bei 15~20° stehengelassen. Die rotbraune Reaktionslösung wurde auf ca. 50 ccm Eiswasser gegossen, Soda-alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt erstarrte sich kristallinisch beim Anreiben mit Äther. Farblose Würfeln vom Schmp. 142~143°. Die Ausbeute: 0.3 g. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O—Ber.: C, 71.7; H, 7.1; N, 9.9. Gef.: C, 71.25; H, 6.65; N, 10.50.

**N-Methylmorphinan**—i) **1-( $\alpha$ -Carbamylbenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin**: 0.5 g 1-( $\alpha$ -Carbamylbenzyl)-*Bz*-tetrahydroisochinolin und 1 ccm Jodmethyl wurden mit 2 ccm Alkohol in einem Rohr 5 Stunden lang auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohrinhalt abgedampft und der Rückstand mit Äther digeriert. Der zähige unlösliche Rückstand betrug 0.7 g. Er wurde in einer Lösung von 5 ccm *N*-NaOH und 10 ccm Methanol gelöst, 1 ccm 2.5%iger methanolischer Jod-Lösung hinzugefügt und unter Zusatz vom Platin-Katalysator (aus 0.7 g Platin-oxyl bereitet) bei Zimmertemperatur reduziert. Innerhalb von ca. 30 Minuten wurden ca. 45 ccm

Wasserstoff aufgenommen, wonach sich dann die Reduktion ganz langsam vollzog. Nach 4 Stunden betrug die  $H_2$ -Aufnahme ca. 80 ccm (Ber. für 2 mol  $H_2$ : ca. 77 ccm), womit die Reduktion unterbrochen wurde. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde nun mit Kohlendioxyd gesättigt, eingedunstet und mit Äther ausgezogen. Der ölige Äther-Extrakt betrug 0.3 g.

ii) **N-Methylmorphinan**: 0.3 g der oben erhaltenen öligen Base wurde in 10 ccm 85%iger Phosphorsäure ( $d=1.7$ ) gelöst und unter Rückfluss 24 Stunden lang auf  $150\sim 160^\circ$  erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit 30 ccm Wasser verdünnt, Soda-alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat behandelt und der Äther abdestilliert, wonach 0.2 g zähige Base erhalten wurde. Die letztere wurde in Äther gelöst und mit einer ätherischen Pikrinsäure-Lösung zugesetzt. Das hierbei ausgeschiedene Pikrat wurde aus Alkohol umkristallisiert zu kleinen Nadeln vom Schmp.  $175^\circ$ . Eine Mischprobe mit dem Pikrat des N-Methylmorphinans zeigte keine Depression.  $C_{17}H_{23}N \cdot C_3H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 58.7; H, 5.6; N, 11.9. Gef.: C, 57.43; H, 5.02; N, 12.41.

Das obige Pikrat vom Schmp.  $175^\circ$  wurde mit verd. Salzsäure zersetzt, die Mischung mit Äther gewaschen, bis sich keine gelbe Färbung mehr zeigte, dann die wässrige Schicht mit Natron alkalisch gemacht und ausgeäthert. Von der ätherischen Lösung wurde nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat der Äther abdestilliert und der ölige Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp.<sub>0.002</sub>  $160^\circ$  (Badtemperatur). Beim Anreiben des Destillates mit einem Glstab erstarrte es sich kristallinisch. Nadeln vom Schmp.  $59\sim 61^\circ$ . Eine Mischprobe mit dem N-Methylmorphinan schmolz bei  $59\sim 61^\circ$ .

### Zusammenfassung

Eine neue Synthese des N-Methylmorphinans aus Teer-Isochinolin wurde beschrieben. *Bz*-Tetrahydroisochinolin wurde über sein N-Oxyd in 1-Chlor-*Bz*-tetrahydroisochinolin übergeführt. Das letztere wurde mit Benzylcyanid bei Gegenwart von Natriumamid kondensiert und durch darauffolgende Hydrolyse mit kalter konz. Schwefelsäure in 1-( $\alpha$ -Carbamylbenzyl)-*Bz*-tetrahydroisochinolin übergeführt. Das Jodmethylat des letzteren wurde in alkalischem Medium mit Platin katalytisch hydriert. Beim Erhitzen des Reduktionsproduktes mit konz. Phosphorsäure wurde N-Methylmorphinan erhalten.

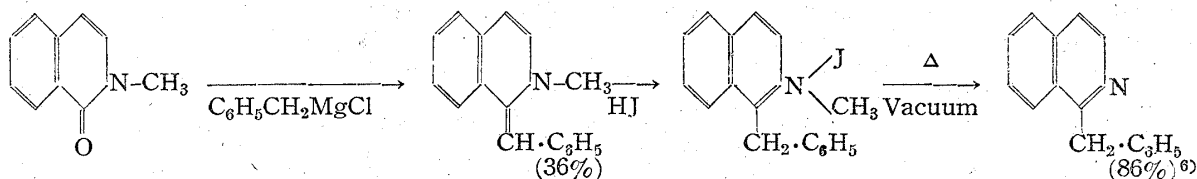
(Eingegangen am 11. März, 1954)

### 29. Morio Ikehara: Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CIII.<sup>1)</sup> Eine neue Synthese des 1-Benzylisochinolins.

(Pharm. Institut d. Mediz. Fakultät d. Universität Tokyo\*)

1-Benzylisochinolin, ein Grundkörper der Isochinolin-Alkaloide, wurde schon nach verschiedenen Methoden dargestellt, wie es unten kurz an Hand der Formeln zusammengestellt ist.

#### I. Die Methode nach Decker und Pschorr<sup>2)</sup>:



\* Hongo, Tokyo (池原森男).

1) Mittl. CII: Dieses Bulletin, 2, 109(1954).

2) Ber., 37, 3397(1909).