

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° . 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° 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._{0.002} 160° (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-(α -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.

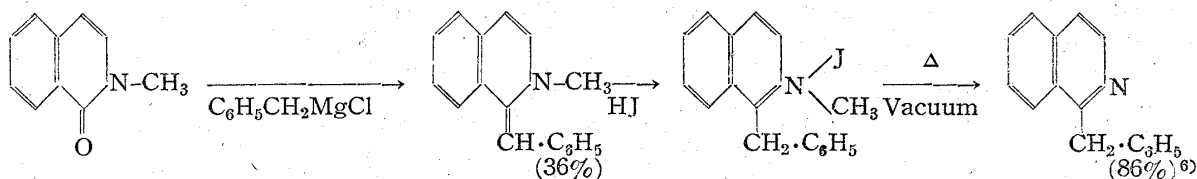
(Eingegangen am 11. März, 1954)

29. Morio Ikehara: Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CIII.¹⁾ 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.

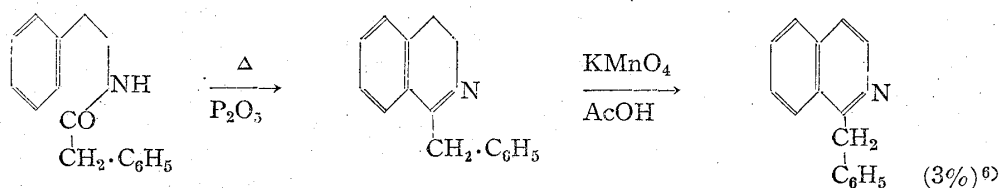
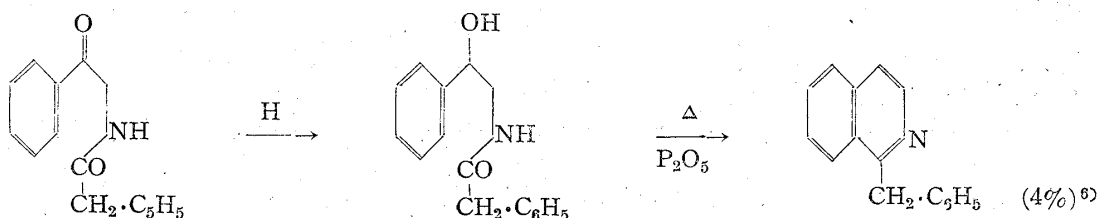
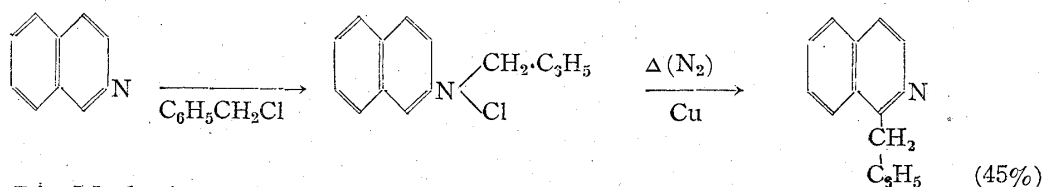
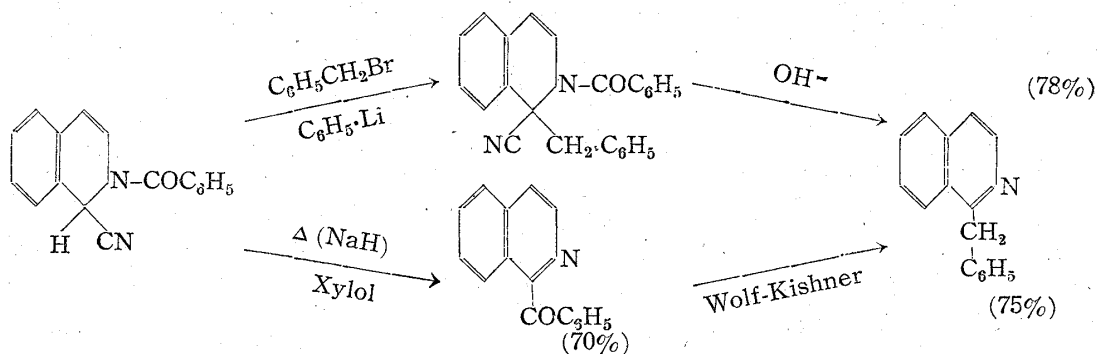
I. Die Methode nach Decker und Pschorr²⁾:



* Hongo, Tokyo (池原森男).

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

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

II. Die Methode nach Pictet und Kay³⁾:III. Die Methode nach Pictet und Gams⁴⁾:IV. Die Methode nach v. Braun und Nelles⁵⁾:V. Die Methode nach Baekelheide und Weinstock⁷⁾:

Nun habe ich im Zusammenhang mit unserer Arbeit über die Synthese von N-Methylmorphinan¹⁾ eine neue Methode zur Darstellung von 1-Benzylisochinolin entwickelt.

Isochinolin-N-oxyd (I)⁸⁾ wurde nämlich zuerst nach Robinson⁹⁾ durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid in das 1-Chlorisochinolin (II) übergeführt. Hierbei wurde es bemerkt, dass sich die Reaktion weit glatter vollzieht, wenn man dabei das Chloroform als Lösungsmittel anwendet. 1-Chlorisochinolin wurde nun mit Benzylcyanid in Gegenwart von Natriumamid in ätherischem Medium kondensiert. Das entstandene 1-(α -Cyano-benzyl)-isochinolin (III) (kurze Prismen vom Schmp. 143~145°) ging beim Verseifen mit konz. Schwefelsäure in der Kälte in 1-(α -Carbamylbenzyl)-isochinolin (IV) (schuppenartiges Kristall vom Schmp. 191~192°) über. Das letztere bildete ein gelbes sandartiges Jodmethylat vom Zers. Pkt. 233°.

3) *Ibid.*, 42, 1973 (1909).

4) *Ibid.*, 43, 2386 (1910); Robinson: *J. Chem. Soc.*, 95, 2167 (1910).

5) *Ber.*, 70, 1767 (1937).

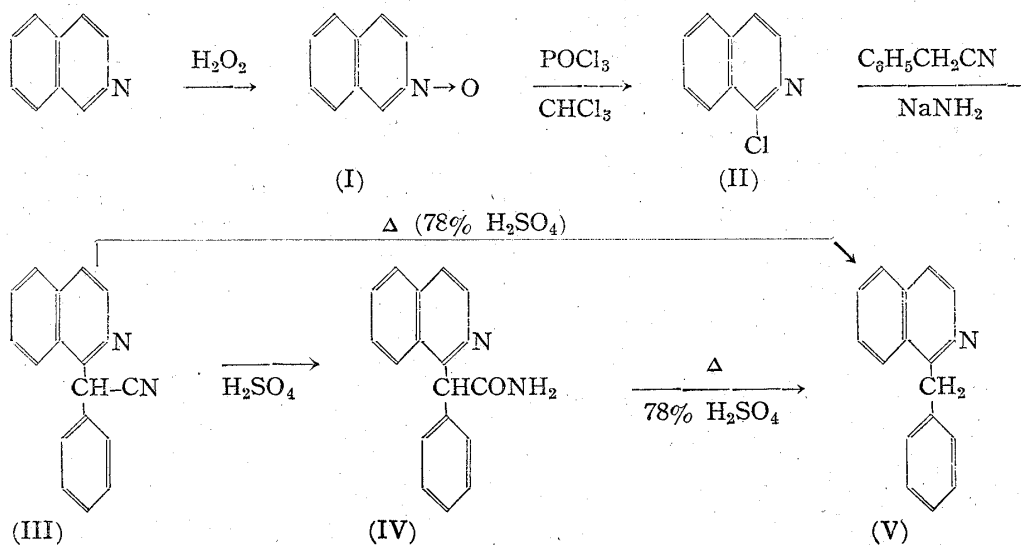
6) Die Ausbeute wurde aus der Nachprüfung von Pyman, *et al.* (*J. Chem. Soc.*, 127, 1662 (1925)) referiert.

7) *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 660 (1952).

8) Ochiai, Ikehara, Kato, Ikekawa: *J. Pharm. Soc. Japan*, 71, 1385 (1951).

9) *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1939 (1947).

Sowohl (IV) wie (III) verlor seine Carbamyl- bzw. Nitril-Gruppe, wenn man dasselbe mit 78%iger Schwefelsäure auf 140~150° erhitzt. Das entstandene 1-Benzylisochinolin (V) stellte kleine Prismen vom Schmp. 52~53° dar und bildete ein nadelförmiges Chlorhydrat vom Schmp. 98~102°, nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 181° und würfelförmiges Bisulfat vom Schmp. 203~204°. Diese Daten stimmen mit der Literaturangabe über das 1-Benzylisochinolin gut überein. Zur weiteren Bestätigung wurde sein Jodmethylat (gelbes sandartiges Kristall vom Zers. Pkt. 242~244°) durch katalytische Reduktion mit Platin in alkalischer Methanol-Lösung in das 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Pikrat⁵): Nadeln vom Zers. Pkt. 163~164°) übergeführt.



Zur Darstellung von 1-Benzylisochinolin ist diese Methode im Vergleich mit den bisherigen viel einfacher, und zwar ist die Ausbeute auch befriedigend. Am einfachsten erhält man das letztere mit über 60%iger Ausbeute, wenn man das rohe Kondensationsprodukt aus dem 1-Chlorisochinolin und Benzylcyanid direkt mit Schwefelsäure erhitzt.

Für die Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Entwicklung der wissenschaftlichen Versuche bin ich zu grossem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

1-Chlorisochinolin—1 g Isochinolin-N-oxyd wurde in 53 ccm Chloroform gelöst, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat auf ca. 40 ccm eingeeengt. Nach dem Erkalten wurden hierauf 5 ccm Phosphoroxychlorid portionsweise hinzugefügt und unter Rückfluss auf dem Wasserbade 8 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf ca. 100 g Eis gegossen, Sodaalkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroform-Lösung wurde nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand (0.8 g) im Vakuum destilliert. Sdp₁₀ 135~140°. Die Ausbeute: 0.7 g (62% d. T.).

Pikrat: Nadeln aus Alkohol, Schmp. 183~185°. C₉H₆NCl·C₆H₃O₇N₃—Ber.: C, 45.9; H, 2.3; N, 14.3. Gef.: C, 45.38; H, 2.60; N, 14.13.

1-(α -Cyanobenzyl)-isochinolin—Zu einer Suspension von 0.9 g fein pulverisiertem Natriumamid in 30 ccm wasserfreiem Äther wurden 2.5 g Benzylcyanid hinzugefügt und hierauf eine Lösung von 1.8 g 1-Chlorisochinolin in 10 ccm wasserfreiem Äther unter Umschütteln in der Weise eingetropft, dass der Äther nicht zum Sieden kam, was ca. 30 Minuten erfordert. Die Reaktionsmischung war dabei rötlich gefärbt und gleichzeitig mit der Auflösung von Natriumamid auch die Ausscheidung von Natriumchlorid bemerkbar. Sie wurde dann noch 1 Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluss erhitzt und nach dem Erkalten mit 25%iger Salzsäure ausgeschüttelt. Die Salzsäure-Lösung wurde mit Chloroform gewaschen, unter Kühlung Sodaalkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat behandelt, der Äther abdestilliert und der Rückstand (2 g) im Hochvakuum destilliert. Sdp_{0.005} 170~180° (Badtemperatur). Das zähflüssige Destillat erstarrte sich kristallinisch beim Anreiben mit einem Glas-

stab. Beim Umkristallisieren des letzteren aus Aceton wurden 1.3 g kurze Nadeln vom Schmp. 143~145° erhalten. $C_{17}H_{12}N_2$ —Ber.: C, 83.6; H, 5.0; N, 11.5. Gef.: C, 83.21; H, 4.95; N, 11.32.

1-(α -Carbamylbenzyl)-isochinolin—0.5 g 1-(α -Cyanobenzyl)-isochinolin wurde in 5 ccm konz. Schwefelsäure unter Kühlung gelöst und 30 Stunden lang bei 5~10° stehengelassen. Die dunkelrot gefärbte Lösung wurde dann mit 20 ccm Wasser verdünnt, Soda-alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroform-Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (0.45 g) erstarrte sich kristallinisch, welcher aus Methanol umkristallisiert wurde. Schuppenartige Kristalle vom Schmp. 191~192°. $C_{17}H_{14}ON_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 75.5; H, 6.0; N, 10.3. Bef.: C, 76.12; H, 5.81; N, 9.55.

Jodmethylat: gelbe Nadeln aus Aceton-Essigester. Zers. Pkt. 240~242°. $C_{17}H_{14}ON_2 \cdot CH_3J \cdot H_2O$ —Ber.: C, 51.2; H, 4.5; N, 6.6. Gef.: C, 51.11; H, 3.61; N, 6.62.

1-Benzylisochinolin—i) 0.5 g 1-(α -Carbamylbenzyl)-isochinolin wurden in einer Mischung von 4 ccm konz. Schwefelsäure und 2 ccm Wasser gelöst und unter Rückfluss 3 Stunden lang auf 140~150° erhitzt. Eine lebhaft Gasentwicklung war dabei bemerkbar. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Erkalten mit 20 ccm Wasser verdünnt, Natron-alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung gab nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und beim Abdestillieren des Lösungsmittels 0.4 g zähige Masse, welche im Vakuum destilliert wurde. $Sd_{p_{10}}$ 210°. Das Destillat erstarrte sich kristallinisch, welches beim Umkristallisieren aus Petroläther kleine Prismen vom Schmp. 52~53° bildete. Die Ausbeute: 0.35 g.

Pikrat: Nadeln aus Alkohol, Schmp. 181°. $C_{16}H_{13}N \cdot C_6H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 58.9; H, 3.6; N, 12.5; Gef.: C, 58.89; H, 3.63; N, 11.56.

Chlorhydrat: Nadeln aus Aceton, Schmp. 98~102°.

Bisulfat: Würfeln aus Methanol-Aceton, Schmp. 203~204°.

Jodmethylat: gelbe sandartige Kristalle aus Benzol-Aceton, Zers. Pkt. 242~244°. $C_{16}H_{13}N \cdot CH_3J \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 55.6; H, 4.2; N, 3.6. Gef.: C, 55.25; H, 4.89; N, 3.87.

ii) 0.1 g 1-(α -Cyanobenzyl)-isochinolin wurde in 5 ccm 78%iger Schwefelsäure gelöst und 2 Stunden lang unter Rückfluss auf 140~150° erhitzt. Durch die analoge Aufarbeitung wie bei (i) wurde 0.07 g 1-Benzylisochinolin erhalten.

iii) 1.8 g 1-Chlorisochinolin und 2.5 g Benzylcyanid wurden mit 0.9 g Natriumamid nach oben beschriebener Weise kondensiert. Die Reaktionsmischung wurde zweimal je mit 20 ccm 78%iger Schwefelsäure ausgezogen und die Schwefelsäure nach dem Auswaschen mit Chloroform (um das Phenylacetamid möglichst zu entfernen) 3 Stunden lang auf 140~150° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde analoger Weise wie bei (i) aufgearbeitet und 1.5 g 1-Benzylisochinolin erhalten (62% der Theorie).

1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin—0.5 g Jodmethylat des oben erhaltenen 1-Benzylisochinolins wurde in 10 ccm Methanol gelöst und mit 0.1 g Platin (aus Platinoxid bereitet) katalytisch reduziert. Die Wasserstoff-Aufnahme betrug ca. 12 ccm (4 Stunden). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, unter vermindertem Druck das Methanol abgedampft, mit einer gesättigten Soda-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherauszug bildete ein schwach gelbes Öl (0.1 g).

Pikrat: Nadeln aus Alkohol, Zers. Pkt. 163~164°. $C_{17}H_{19}N \cdot C_6H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 59.3; H, 4.8; N, 12.0. Gef.: C, 59.25; H, 4.74; N, 12.39.

Zusammenfassung

1-Chlorisochinolin und Benzylcyanid wurde mit Natriumamid in ätherischem Medium kondensiert und das 1-(α -Cyanobenzyl)-isochinolin wurde hiernach erfaßt. Beim Behandeln des letzteren mit konz. Schwefelsäure in der Kälte wurde das 1-(α -Carbamylbenzyl)-isochinolin erhalten. Die beiden Verbindungen gehen beim Erhitzen mit 78%iger Schwefelsäure in das 1-Benzylisochinolin über.

(Eingegangen am 15. März 1954)