

PHARMACEUTICAL BULLETIN

Vol. 5 No. 4

August 1957

6

UDC 547.833.9

50. Eiji Ochiai und Ieji Kuniyoshi : Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXVI.¹⁾ Bemerkung zur Nitrierung des 1-Benzylisochinolins.

(Pharmazeut. Institut, Mediz. Fakultät, Universität Tokyo*)

Über die Nitrierung des 1-Benzylisochinolins wurde schon von Huntress und Shaw²⁾ berichtet. Sie erhielten ein Mononitroderivat vom Schmp. 85~86°, indem sie das Nitrat des letzteren in konz. Schwefelsäure unter Eiskühlung lösten und eine kurze Zeit auf 50° erwärmten. Die Konstitution des letzteren wurde als 1-(4-Nitrobenzyl)-isochinolin festgestellt, weil sein Methosulfat bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat *p*-Nitrobenzoesäure gibt. Ferner erhielten sie durch Nitrierung mit Salpeter-Schwefelsäure bei Zimmertemperatur ein Dinitroderivat vom Schmp. 160~162°, welches sie ohne experimentellen Grund als 1-(2,4-Dinitrobenzyl)-isochinolin vermuteten. Denkt man jedoch an die Tatsache, dass Isochinolin bei analoger Nitrierung 5-Nitroderivat gibt,³⁾ ist die obige Annahme fraglich.

So haben wir die Arbeit der beiden Autoren nachgeprüft. Das Mononitroderivat wurde mit einer Ausbeute von ca. 66% erhalten. Sein Schmelzpunkt (97~97.5°) lag etwas höher als die literarische Beschreibung, bildete es jedoch ein Methosulfat vom Schmelzpunkt (204~206°) und gab bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat *p*-Nitrobenzoesäure und Phthalsäure. Das Dinitroderivat bildete schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 168.5°. Seine Konstitution haben wir nun tatsächlich als 1-(4-Nitrobenzyl)-5-nitroisochinolin festgestellt.

Da wir von Anfang an die Konstitution des Dinitroderivates als das 4',5-Dinitroderivat annahmen, versuchten wir zuerst das letztere durch Kondensation von 5-Nitro-1-chlorisochinolin und *p*-Nitrobenzylcyanid mit Natriumamid und darauffolgender Verseifung mit konz. Schwefelsäure herzustellen. Der Versuch führte aber nicht zum Ziel, weil das *p*-Nitrobenzylcyanid dabei in das stabile *aci*-Nitrosalz übergeht und der Kondensation widersteht. So haben wir das Dinitroderivat in das entsprechende Diaminoderivat (Schmp. 199~202°) katalytisch reduziert und das letztere mit 1-(4-Aminobenzyl)-5-aminoisochinolin verglichen. Die beiden Präparate waren wirklich identisch. Das 1-(4-Aminobenzyl)-5-aminoisochinolin haben wir neu nach den unten gezeigten Reaktionsstufen hergestellt.

5-Nitro-1-chlorisochinolin, welches Elpern und Hamilton⁴⁾ durch Nitrierung von 1-Chlorisochinolin erhielten, haben wir nach Ochiai und Sai⁵⁾ durch Behandeln von 5-Nitroisochinolin-N-oxyd mit Phosphoroxychlorid mit ca. 55%iger Ausbeute hergestellt. Das letztere wurde dann nach Elpern und Hamilton⁴⁾ durch katalytische Reduktion

* Hongo, Tokyo (落合英二, 国吉家治).

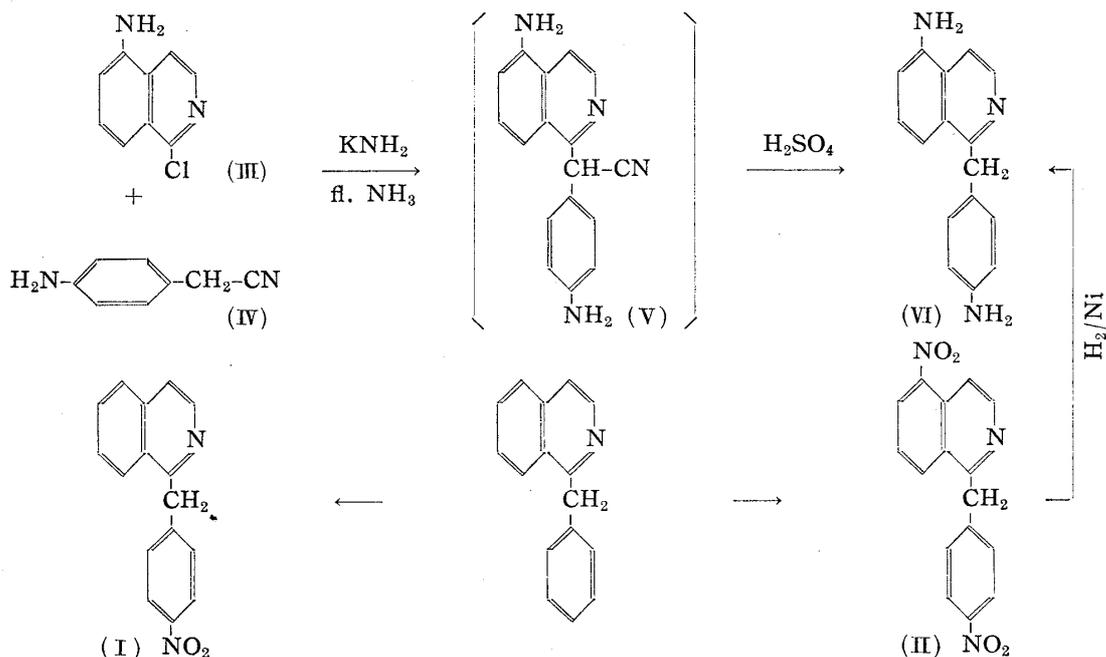
1) CXV. Mitteil. : Dieses Bulletin, 5, 56(1957).

2) E. H. Huntress, E. N. Shaw : J. Org. Chem., 13, 674(1948).

3) A. Claus, K. Hoffmann : J. prakt. Chem., [2], 47, 253(1893); Le Fèvre, Le Fèvre : J. Chem. Soc., 1935, 1470.

4) B. Elpern, C. S. Hamilton : J. Am. Chem. Soc., 68, 1437(1946).

5) E. Ochiai, Z. Sai : J. Pharm. Soc. Japan, 65 B, 418(1945).



mit Raney-Nickel in 1-Chlor-5-aminoisochinolin (III) übergeführt. Die Kondensation des letzteren mit *p*-Aminobenzylcyanid (IV)⁶⁾ erfolgte mittels Kaliumamid in flüssigem Ammoniak. Das amorphe bräunlich gefärbte Kondensat (Schmp. ca. 100~105° unter Schäumen) wurde ohne weitere Reinigung in 78%iger Schwefelsäure gelöst und durch Erhitzen auf ca. 170° in das erzielte 1-(4'-Aminobenzyl)-5-aminoisochinolin (VI) hydrolytisch übergeführt. (VI) stellte schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 199~201° dar und bildete nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 204~205° und Diacetylderivat vom Schmp. 233~234°. Sowohl die freie Base wie ihre Derivate zeigten keine Depression je bei einer Mischprobe mit dem aus dem Dinitrobenzylisochinolin (II) übergeführten Diaminoderivat sowie ihrem entsprechenden Derivat.

Die pharmakologische Prüfung unserer Präparate wird von Herrn Prof. Misawa des Dōai-Hospitals in Tokio durchgeführt und an anderer Stelle veröffentlicht werden. Die Vorprüfung zeigt, dass 1-(4-Acetamidobenzyl)-isochinolin eine starke Antihistamin- und Antimecholylylwirkung aufweist.

Dieser Versuch wurde mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Chemie durchgeführt.

Experimental

Nitrierung des 1-Benzylisochinolins⁷⁾—i) Mononitrierung: 2.2 g 1-Benzylisochinolin wurde in das Nitrat übergeführt und das letztere auf 10 ccm konz. H₂SO₄ unter Umrühren bei 0° zu 5° portionsweise zugesetzt. Nach 2.5 stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung 30 Minuten lang auf 35° erwärmt und auf Eis (ca. 500 ccm) gegossen. Die Reaktionslösung wurde nach mit Pottasche alkalisch gemacht, mit Benzol extrahiert und der Benzol-Auszug aus wasserhaltigem EtOH umkristallisiert. Schmp. 97~97.5°. Die Ausbeute: 1.75 g. C₁₆H₁₂O₂N₂—Ber.: C, 72.70; H, 4.58; N, 10.60. Gef.: C, 72.75; H, 4.50; N, 10.36. Methosulfat: schwachgelbe Nadeln aus EtOH, Schmp. 204~206°.

500 mg Probe gaben bei der Oxydation mit 5%iger KMnO₄-Lösung 150 mg *p*-Nitrobenzoesäure und 120 mg Phthalsäure.

ii) Dinitrierung: Zu einer Lösung von 0.95 g 1-Benzylisochinolin in 5 ccm konz. H₂SO₄ wurden 0.65 ccm konz. HNO₃ (d=1.421) bei 0° unter starkem Umrühren zugesetzt, die Reaktionsmischung 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur stehengelassen und auf Eis gegossen. Die Reaktionslösung wurde mit Soda-alkalisch gemacht, der ausgeschiedene Niederschlag in Benzol aufgenommen

6) S. Wawzonek: J. Am. Chem. Soc., **68**, 1158(1946); B. H. Chase, J. P. Thurston, J. Walker: J. Chem. Soc., **1951**, 3443.

und der Benzol-Auszug aus Alkohol umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln, Schmp. 168,5°. Die Ausbeute: 350 mg. $C_{16}H_{11}O_4N_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ —Ber.: C, 60,40; H, 3,80; N, 13,20. Gef.: C, 60,27; H, 3,74; N, 14,07.

Katalytische Reduktion der Nitroderivate—i) Das Mononitroderivat: 2 g Probe wurden mit 1 g Raney-Ni in EtOH-Lösung katalytisch reduziert. H_2 -Aufnahme: 470 ccm. Prismen aus EtOH, Schmp. 118~119°.

Chlorhydrat: Nadeln aus EtOH, Schmp. 212°. $C_{16}H_{16}N_2Cl_2$ —Ber.: C, 62,56; H, 5,25; N, 9,12. Gef.: C, 62,98; H, 6,25; N, 9,09.

Acetylderivat: Prismen aus Benzol, Schmp. 156~157°. Es bildet ein Bisulfat vom Schmp. 112~114° (aus MeOH-Me₂CO). $C_{18}H_{16}ON_2 \cdot H_2SO_4$ —Ber.: C, 57,74; H, 4,90. Gef.: C, 57,88; H, 6,09.

ii) Das Dinitroderivat: 100 mg Probe wurden analogerweise wie beim Mononitroderivat katalytisch reduziert. H_2 -Aufnahme: ca. 45 ccm. Schwachgelbe Nadeln aus EtOH, Schmp. 199~202°. Die Ausbeute: 60 mg. $C_{16}H_{15}N_3$ —Ber.: C, 77,08; H, 6,06; N, 16,85. Gef.: C, 76,72; H, 5,68; N, 16,48.

Pikrat: Zers. Pkt. 203~204°.

Diacetylderivat: Nadeln aus EtOH, Schmp. 233~234°. $C_{20}H_{19}O_2N_3$ —Ber.: N, 12,61. Gef.: N, 12,85. Es bildet ein Chlorhydrat vom Zers. Pkt. 284~285°. $C_{20}H_{20}O_2N_3Cl$ —Ber.: N, 11,36. Gef.: N, 11,06.

1-(4-Aminobenzyl)-5-aminoisochinolin—Zu ca. 25 ccm flüssigem Ammoniak wurde eine kleine Menge Kalium bis zum Andauern tiefblauer Färbung zugesetzt und dann noch 300 mg Kalium hinzugefügt. Die tiefblau gefärbte Lösung wurde mit ca. 1 mg pulverigem Kaliumferricyanid zugesetzt, wobei sich die Lösung nach ca. 30 Minuten unter Abscheidung schwachgelber Flocken entfärbte. Hierauf wurde eine Lösung von 500 mg *p*-Aminobenzylcyanid in 15 ccm abs. Äther portionsweise eingetropft und noch 30 Minuten lang umgerührt. Die rötlich gefärbte Reaktionsmischung gab beim Abdampfen des Ammoniaks schwarzen Rückstand, welcher nach Zusatz von Wasser mit Kohlendioxyd gesättigt und mit Benzol ausgezogen, um den nicht reagierten Teil des *p*-Aminobenzylcyanides zu entfernen. Der hierbei unlöslich bleibende Teil wurde abgesaugt und in Aceton gelöst. Beim Abdampfen des Lösungsmittels wurde 350 mg braune amorphe Masse vom Schmp. 100~105°(u. Schäumen) erhalten. Die letztere wurde in 78%iger H_2SO_4 gelöst und bei 170° 3 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt, ammoniakalkalisch gemacht, mit $CHCl_3$ ausgezogen und der Auszug in einer Lösung von $CHCl_3$ -Aceton (9:1) durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Von dem weniger adsorbierbaren Teil wurde eine schwachgelbe Kristallmasse vom Schmp. 177~190° erhalten, die beim Umkristallisieren aus Benzol schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 199~201° bildete. Die Ausbeute: 100 mg. Sie zeigten eine deutliche Diazoreaktion. Eine Mischprobe mit dem Diaminoderivat aus dem Dinitrobenzylisochinolin schmolz bei 199~201°.

Pikrat: Nadeln vom Schmp. 204~205°.

Acetylderivat: Nadeln vom Schmp. 233~234°.

Sowohl das Pikrat wie das Acetylderivat wurde mit dem entsprechenden Derivat des Diaminoderivates aus dem 1-Benzylisochinolin durch Mischprobe identifiziert.

Zusammenfassung

1-Benzylisochinolin bildet bei der Nitrierung 1-(4-Nitrobenzyl)-isochinolin bzw. 1-(4-Nitrobenzyl)-5-nitroisochinolin. 1-(4-Aminobenzyl)-isochinolin und 1-(4-Aminobenzyl)-5-aminoisochinolin sowie ihre Acetylderivate wurden neu hergestellt.

(Ausgegangen am 11. März 1957)

7) Da Huntress und Shaw die einzelne Beschreibung der Nitrierung ausliessen, geben wir hier eine kurze Beschreibung.