

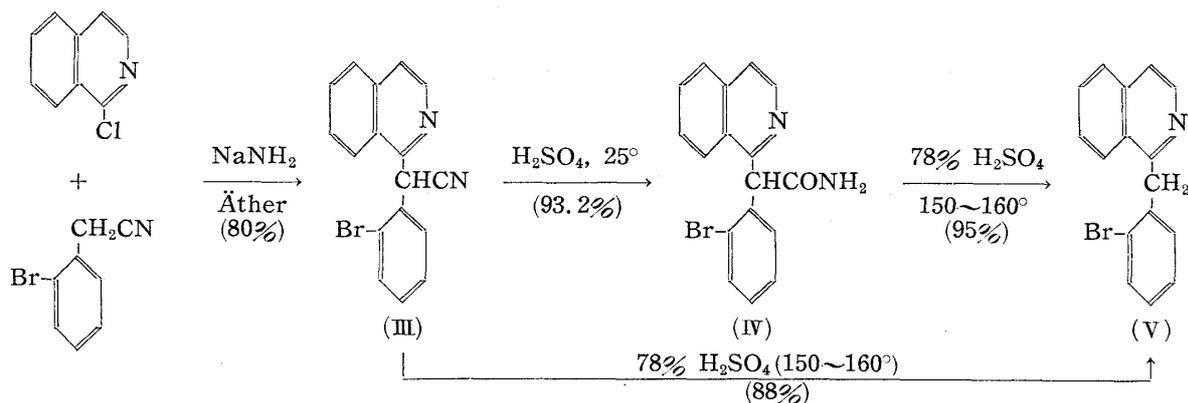
51. Eiji Ochiai und Ieji Kuniyoshi : Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXVII.¹⁾ Synthetische Versuche des Dehydronoraporphins.

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

Im Rahmen unserer Untersuchung über eine neue Synthese von 1-Benzylisochinolin-derivaten¹⁻²⁾ haben wir nun 1-(2-Aminobenzyl)-isochinolin (I) synthetisch dargestellt, mit der Hoffnung das letztere durch die Pschorr'sche Phenanthren-Synthese in das noch unbekannte Dehydronoraporphin (II) überzuführen.



Zur Synthese von (I) haben wir zuerst die Kondensation von 1-Chlorisochinolin mit substituierten Benzylcyaniden vergebens untersucht, die in ihrer *ortho*-Stellung eine Nitro-, Amino- bzw. Acetamidogruppe tragen. Die Reaktionen, die mit Natriumamid in Toluollösung oder mit Kaliumamid im flüssigen Ammoniak durchgeführt wurden, führten hauptsächlich zur Regenerierung des unveränderten Ausgangsmaterials. Schliesslich haben wir gefunden, dass die Kondensation mit 2-Brombenzylcyanid ziemlich glatt verläuft. Die Reaktion geschah mit Natriumamid in abs. Ätherlösung schon bei Zimmertemperatur und konnte man 1-(α -Cyano-2-brombenzyl)-isochinolin (III) in einer Ausbeute von ca. 80% erhalten. (III) wurde dann bekannterweise direkt oder über das Carbamylderivat (IV) in das 1-(2-Brombenzyl)-isochinolin (V) übergeführt. Die Reaktionsbedingungen und die Ausbeuten werden unten neben den Formeln gezeigt.

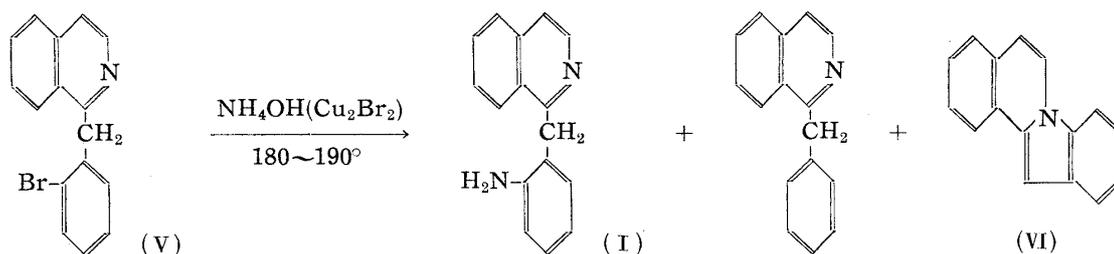


(V) wurde durch Erhitzen mit konz. Ammoniak auf 180~190° unter Zusatz von Kupferbromür als Katalysator in das 1-(2-Aminobenzyl)-isochinolin (I) übergeführt. Die Ausbeute betrug ca. 50% der Theorie. Nebenbei entstanden noch 1-Benzylisochinolin und ein schwachgelbes schuppenartiges Kristall vom Schmp. 238° isoliert. Das letztere ist kaum basisch, zeigt eine blaugrüne Färbung mit der Ehrlich'schen Probe. Diese Daten sowie seine Analysenzahlen stimmen mit dem Dibenzindolizin (VI) überein, welches v.

* Hongo, Tokyo (落合英二, 国吉家治).

1) CXVI. Mitteil. : Dieses Bulletin, 5, 289(1957).

Braun und seine Mitarbeiter³⁾ durch Dehydrierung von 1-Benzylisochinolin erhielten.



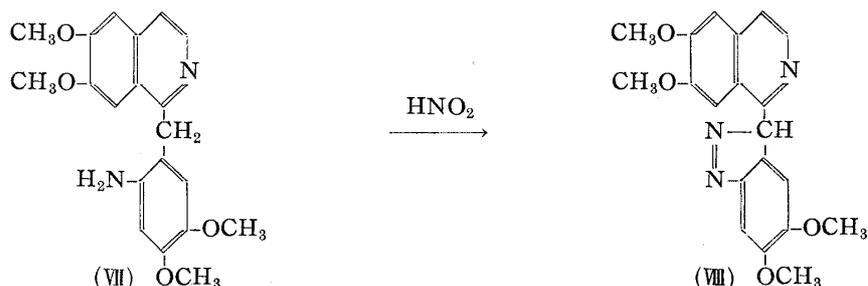
Die Eigenschaften dieser Benzylisochinolinderivate sind in der Tabelle I zusammengestellt.

TABELLE I.

| | Freie Base | Schmp.(°C) | Salz | Schmp.(°C) |
|-------|------------------------|-------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| (III) | Schwachgelbe Blättchen | 152.5 | | |
| (IV) | Würfeln | 173 ~ 173.5 | Pikrat | 208(Zers.) |
| (V) | Würfeln | 84.5~85 | Pikrat Jodmethylat : gelbe Nadeln | 196(Zers.) 208~210 |
| (I) | Nadeln | 73 | HCl-Salz Pikrat | 233 ~ 234(Zers.) 177.5~178 |

Es wurde nun untersucht, das Dehydronoraporphin (II) durch den Pschorr'schen Ringschluss von (V) herzustellen. Keiner des Versuche führte aber zum Ziel.

(V) ist zwar diazotierbar, ist aber beim Zusatz von Kupferpulver keine Stickstoff-Entwicklung bemerkbar. Aus der tieforange gefärbten Reaktionsmischung wurde nur harziges Produkt erhalten. Macht man die diazotierte Lösung Ammoniak alkalisch, so scheidet sich ein gelber Niederschlag, der mit 2-Naphthol kuppelbar ist. Der letztere wurde mit Kupferpulver innig gemischt und im Vakuum von 0.005~0.01 mm Hg-Druck destilliert. Hierbei wurden ausser der kleinen Menge von 1-Benzylisochinolin und 1-(2-Aminobenzyl)-isochinolin nur harziges Produkt erhalten. Derartige Schwierigkeit bei analoger Ringschluss-Reaktion wurde schon von Pschorr⁴⁾ beim Aminopapaverin (VII) beschrieben, wobei er nur ein Produkt isolierte, das er als ein Benzopyrazolderivat (VIII) vermutete.



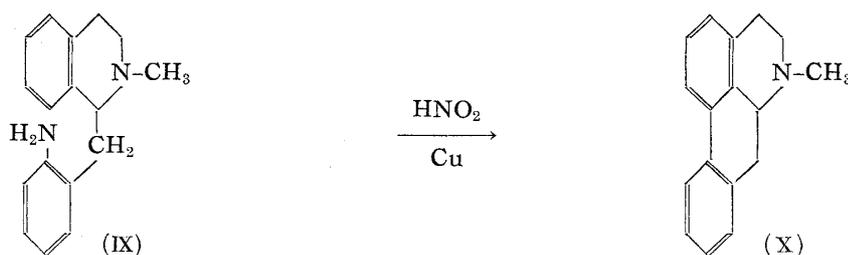
Beim 1-(2-Aminobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ist jedoch der Umstand etwas anders. Es ist schon aus manche Beispielen bekannt, bei welchen verschiedene Aporphinderivate aus dem entsprechenden 1-(2-Aminobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-derivat abgeleitet wurden. So haben Gadamer und seine Mitarbeiter⁵⁾ zum Beispiel ausgehend von 2-Nitrotoluol und die Pseudobase von N-Methylisochinoliniumhydroxyd über 1-(2-Aminobenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (IX) das Aporphin (X) erstmals synthetisch dargestellt.

2) Dieses Bulletin, **2**, 111(1954); **3**, 294(1955).

3) v. Braun, J. Nelles : Ber., **70**, 1767(1937).

4) R. Pschorr : Ber., **37**, 1926(1904).

5) J. Gadamer, M. Oberlin, A. Schoeler : Arch. Pharm., **263**, 81(1925).



Analogerweise haben wir nun (I) durch Reduktion mit Natrium und Äthanol in das entsprechende 1,2,3,4-Tetrahydrid (XI) übergeführt und das letztere der Pschorr'schen Ringschluss-Reaktion unterworfen. Hierbei konnte man eine lebhaftere Stickstoff-Entwicklung bemerken. Aus der Reaktionsmischung wurde Noraporphin (XII) als kristallinisches Chlorhydrat isoliert, dessen Konstitution durch den Vergleich der UV-Absorptionsspektren, die in der Fig. 1 gezeigt wurden, bestätigt wurde. Das UV-Spektrum des Hydrochlorid stimmt mit demselben des 9,10-Dihydrophenanthrens fast überein, während dasselbe des 2-Aminobenzyltetrahydroisochinolins ganz verschieden ist.

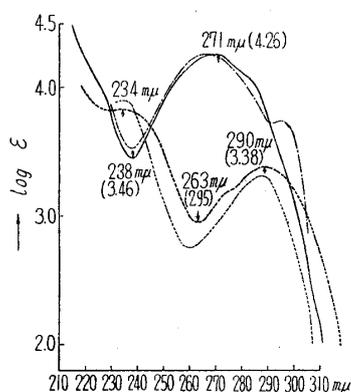
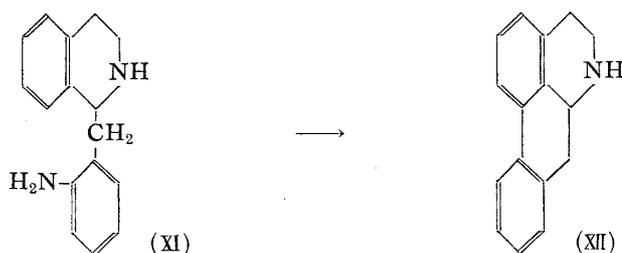


Fig. 1.

- : 9,10-Dihydrophenanthren
- : *o*-Toluidin
- : Noraporphin·HCl
- : 1-(2-Aminobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Die freie Noraporphinbase ist flüssig, die sich beim Abkühlen kristallinisch erstarrt und als kristallinisches Chlorhydrat (Zers. Pkt. 283~284°) bzw. Pikrat (Schmp. 120°) charakterisierbar ist.



Die Dehydrierung von Noraporphin in das erzielte Dehydronoraporphin (II) war schwer durchführbar, obwohl das 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin ziemlich leicht in das Isochinolin dehydrierbar ist.

Beim Erhitzen von (XII) in Xylollösung unter Zusatz von Anethol und Palladiumschwarz⁶⁾ im Stickstoff-Strom wurde die am Anfang farblose Lösung orange farbig und bei weiterer Aufarbeitung schwarzgrün. Aus der Reaktionsmischung wurde eine Spur von schwachgelben Prismen von Schmp. 133~134° erhalten, deren UV-Spektrum in der Fig. 2 mit demselben von (VI) verglichen wurde. Die Oxydation des Noraporphins mit Mercuriacetat in mit Essigsäure angesauerter Lösung führte zu einem schwarzvioletten Farbstoff vom Zers. Pkt. ca. 225~235°, die sich nicht reinigen lässt.

6) J. Tausz, N. v. Putnoky: Ber., **52**, 1576(1919).

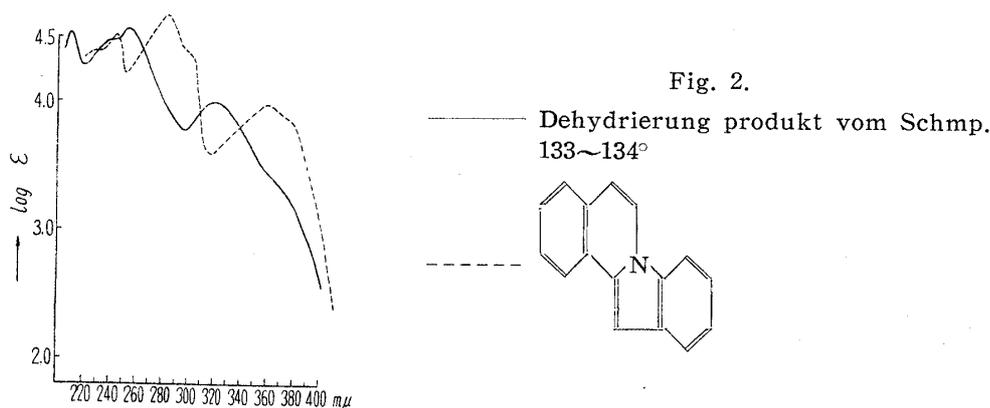
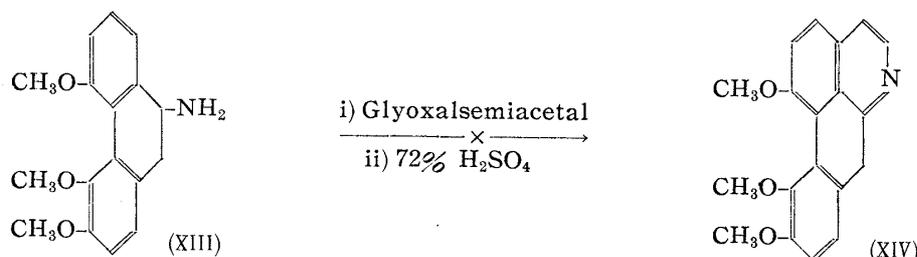


Fig. 2.

Dehydrierung produkt vom Schmp. 133~134°

Die Bildung des Dehydroaporphin-Ringsystems scheint von einem grossen Widerstand begleitet zu sein. Ausser oben erwähnten Misserfolgen bei der Pschorr'schen Synthese des 2-Aminobenzylisochinolin bzw. bei der Dehydrierung des Noraporphins, möchten wir noch auf die Arbeit von Schlittler und Müller⁷⁾ aufmerksam machen, die die Überführung von 9-Amino-3,4,5-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthren (XIII) nach der Synthese von Pomeranz-Fritsch in das entsprechende Dehydronoraporphinderivat (XIV) vergebens versuchten.



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

Experimental

1-(α -Cyano-2-brombenzyl)-isochinolin (III)—Zu einer Lösung von 2.0 g 2-Brombenzylcyanid in 40 ccm abs. Äther wurden 2.0 g pulverisiertes Natriumamid zugesetzt, unter Eiskühlung und starker Umrührung eine Lösung von 1.65 g 1-Chlorisochinolin in 30 ccm abs. Äther portionsweise zugesetzt (innerhalb von ca. 30 Minuten) und dann noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer kleinen Menge Wasser zersetzt, nach dem Neutralisieren mit Salzsäure Soda alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 abgedampft und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 152.5°. Die Ausbeute: 2.5 g (80% der Theorie). $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Br}$ —Ber.: C, 63.17; H, 3.40; N, 8.67. Gef.: C, 63.26; H, 3.62; N, 8.28.

1-(α -Carbamoyl-2-brombenzyl)-isochinolin (IV)—0.5 g (III) wurden in einer Mischung aus 5 ccm konz. H_2SO_4 und 0.5 ccm Wasser gelöst und 20 Stunden lang bei Zimmertemperatur (25~30°) stehen gelassen. Würfeln aus MeOH, Schmp. 173~173.5°. Die Ausbeute: 0.49 g (93.2%). $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OBr}$ —Ber.: C, 59.85; H, 3.84; N, 8.21. Gef.: C, 59.92; H, 4.40; N, 8.24. Pikrat: Nadelchen aus EtOH, Zers. Pkt. 208°. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OBr} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 48.44; H, 2.83; N, 12.28. Gef.: C, 48.59; H, 3.52; N, 11.88.

1-(2-Brombenzyl)-isochinolin(V)—i) 1.5 g (III) wurden in einer Lösung von 10 ccm konz. H_2SO_4 und 5 ccm Wasser gelöst und nach dem Stehenlassen über Nacht noch 3 Stunden lang auf 150~160° erhitzt. Würfeln aus Petroläther, Schmp. 84.5~85°. Die Ausbeute: 1.38 g (88.2%). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NBr}$ —Ber.: C, 64.45; H, 4.07; N, 4.67. Gef.: C, 64.42; H, 4.59; N, 4.48. Pikrat: Nadelchen aus EtOH, Zers. Pkt. 196°. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NBr} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ —Ber.: C, 50.11; H, 2.87; N, 10.62. Gef.: C, 49.86; H, 3.35; N, 10.19.

Jodmethylat: Gelbe Nadeln aus Aceton. Schmp. 208~210°. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NBr} \cdot \text{CH}_3\text{J}$ —Ber.: C, 46.39; H,

7) E. Schlittler, J. Müller: Helv. Chim. Acta, **31**, 1119(1948).

3.43; N, 3.18. Gef.: C, 46.63; H, 4.22; N, 2.85.

ii) Eine Lösung von 1 g (IV) in 10 ccm 78%iger H_2SO_4 wurde 3 Stunden lang auf $150\sim 160^\circ$ erhitzt. Würfeln vom Schmp. 84.5° . Die Ausbeute: 0.83 g (95%).

Hydrochlorid: Nadeln aus EtOH-Aceton, Schmp. $193\sim 196^\circ$.

1-(2-Aminobenzyl)-isochinolin (I)—6 g (V) und 1 g frisch bereitetes Kupferbromür wurden mit 35 ccm 28%igem Ammoniak in einem Rohr 10 Stunden lang auf $180\sim 190^\circ$ erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit erwärmtem Benzol ausgezogen und die Benzol-Lösung mit 10%iger Salzsäure umgeschüttelt. Die HCl-Schicht wurde Soda alkalisch gemacht, mit Äther ausgezogen und der Äther-Auszug in EtOH gelöst und mit einer kleinen Menge konz. HCl zugesetzt. Hierbei schied sich 2.7 g sandartig kristallinisches Chlorhydrat aus, welches aus EtOH umkristallisiert wurde. Schwachgelbe Nadeln vom Zers. Pkt. $233\sim 234^\circ$. $C_{16}H_{14}N_2 \cdot 2 HCl$ —Ber.: C, 62.56; H, 5.25; N, 9.12. Gef.: C, 62.36; H, 5.49; N, 9.02.

Die freie Base: Nadeln aus Petroläther, Schmp. 73° . $C_{16}H_{14}N_2$ —Ber.: C, 82.02; H, 6.02; N, 11.96. Gef.: C, 81.80; H, 6.20; N, 11.68.

Pikrat: Schmp. $177.5\sim 178^\circ$. $C_{16}H_{14}N_2 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 48.56; H, 2.91; N, 16.20. Gef.: C, 48.59; H, 3.22; N, 15.99.

Die Mutterlauge des Dichlorhydrates gab beim Einengen und Stehenlassen 650 mg prismatisches Chlorhydrat vom Schmp. $100\sim 104^\circ$. Es bildet ein Pikrat vom Schmp. $178\sim 179^\circ$. Sowohl das Chlorhydrat wie das Pikrat wurde mit dem entsprechenden Salz von 1-Benzylisochinolin identifiziert.

Die mit verd. HCl durchgeschüttelte Benzol-Lösung gab beim Eindampfen schwachgelbes schuppenartiges Kristall, welches aus Benzol-EtOH umkristallisiert wurde. Schmp. 238° . $C_{16}H_{14}N$ —Ber.: C, 88.45; H, 5.10; N, 6.45; mol. Gew., 217.3. Gef.: C, 88.50, 88.85; H, 4.77, 4.74; N, 6.80, 6.45; mol. Gew. (nach Rast), 217.2, 221.5.

Die Ringschlussreaktion von 1-(2-Aminobenzyl)-isochinolin (I) nach Pschorr—(I) wurde in 10%iger H_2SO_4 gelöst und üblicherweise diazotiert. Aus der Reaktionslösung schied sich beim Zusatz von Ammoniak ein gelber Niederschlag vom Zers. Pkt. ca. 100° aus. Der letztere ist in Äther oder Benzol löslich und mit 2-Naphthol kuppelbar. 340 mg dieses Niederschlags wurden mit 0.5 g frisch bereitetem Kupferpulver innig gemischt und im Vakuum ($0.005\sim 0.01$ mm Hg-Druck) destilliert, wobei bei $160\sim 190^\circ$ (Badtemperatur) überdestillierte. Das Destillat (80 mg) wurde in Benzol-Benzin (2:1) gelöst und durch eine Alumina-Säule chromatographisch in 2 Teile getrennt. Die Fraktion 1 bildet ein Hydrochlorid vom Schmp. $100\sim 105^\circ$ (Wasserfrei $157\sim 159^\circ$) (40 mg) und gibt ein Pikrat vom Schmp. $176\sim 177^\circ$. Die beiden wurden je mit dem entsprechenden Salz des 1-Benzylisochinolins identifiziert. Die Fraktion 2 vom Schmp. $68\sim 72^\circ$ (30 mg) bildet ein Pikrat vom Schmp. 172° und ein Hydrochlorid vom Zers. Pkt. 230° . Sie zeigt eine deutliche Diazoreaktion. Die freie Base bzw. ihre Salze wurden mit dem 1-(2-Aminobenzyl)-isochinolin bzw. seinen Salzen identifiziert.

dl-1-(2-Aminobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (XI)—1.77 g (I) wurden in 60 ccm abs. EtOH gelöst, durch Erhitzen auf dem Wasserbade im Sieden gehalten und 6 g Na portionsweise zugesetzt. Die Reduktionsmischung wurde nach dem Erkalten mit HCl angesäuert, den EtOH abdestilliert, mit aktiver Kohle entfärbt, Natron alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der kristallinische Äther-Auszug gab beim Umkristallisieren aus Petroläther 950 mg Prismen vom Schmp. $69\sim 70^\circ$. $C_{16}H_{18}N_2$ —Ber.: C, 80.63; H, 7.61; N, 11.76. Gef.: C, 80.41; H, 7.37; N, 11.47. Eine Mischprobe mit (I) schmolz bei $45\sim 50^\circ$.

Hydrochlorid: Nadeln aus wasserhaltigem EtOH, Zers. Pkt. $265\sim 270^\circ$. $C_{16}H_{18}N_2 \cdot 2 HCl$ —Ber.: C, 61.74; H, 6.47; N, 9.00. Gef. C, 61.90, 61.59; H, 6.20, 6.29; N, 8.93.

Pikrat: Schmp. $174\sim 174.5^\circ$. $C_{16}H_{18}N_2 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 48.28; H, 3.47; N, 16.09. Gef.: C, 48.13; H, 3.29; N, 16.07.

Noraporphin (XII)—650 mg (XI) wurden in 20 ccm 10%iger H_2SO_4 gelöst, bei 0° zu 5° mit 200 mg $NaNO_2$ diazotiert und 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur stengelassen. Hierauf wurden 25 ccm MeOH und dann ca. 3 g frisch bereitetes Kupferpulver portionsweise zugesetzt, wobei eine lebhaft^e Stickstoff-Entwicklung bemerkt wurde. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung einige Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, das MeOH unter vermindertem Druck abdestilliert, Natron alkalisch gemacht und mit Benzol ausgezogen. Der Benzol-Auszug (600 mg) wurde in einem Lösungsmittel aus Benzol-Benzin (6:4) durch eine Alumina-Säule chromatographiert.

Frakt. 1: Eine Spur von gelbem Sirup. Hydrochlorid: Schmp. $161.5\sim 162.5^\circ$. Pikrat: Schmp. $149\sim 151^\circ$.

Frakt. 2: Schwach gelber Sirup. Hydrochlorid: Schmp. $162\sim 163^\circ$.

Frakt. 3: Farbloser Sirup.

Die Fraktion 3, die den Hauptteil bildet, wurde als in Wasser schwer lösliches Hydrochlorid gereinigt. Nadeln aus EtOH, Zers. Pkt. 284° . $C_{16}H_{15}N \cdot HCl$ —Ber.: C, 74.55; H, 6.25; N, 5.05. Gef.: C, 74.63; H, 6.06; N, 5.14.

Pikrat: Schmp. 120° . $C_{16}H_{15}N \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ —Ber.: C, 57.50; H, 4.17; N, 12.20. Gef.: C, 56.92; H, 3.93; N, 12.25.

Dehydrierungsversuche des Noraporphins—i) 55 mg (XII) wurden in 4 ccm Xylol gelöst, 80 mg

Anethol und 100 mg Palladiumschwarz⁶⁾ zugesetzt und unter Stickstoff-Strom 6 Stunden lang im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde der Katalysator abfiltriert, wobei die schon orange gefärbte Lösung sofort tiefgrünlich wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur unter Stickstoff-Strom eingeeengt. Hierbei schied sich eine sehr kleine Menge schwachgelbe Prismen aus, welche aus MeOH umkristallisiert wurde. Schmp. 133~134°. Sie lösen sich in MeOH mit blauer Fluoreszenz und sind an der Luft ziemlich leicht veränderlich. Von dem übrigen Teil wurde keine einheitliche Substanz isoliert.

ii) 70 mg (XII)-Hydrochlorid wurden in 6 ccm EtOH gelöst, 400 mg Mercuriacetat und 2 Tropfen Eisessig zugesetzt und unter Stickstoff-Strom 4 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich die Lösung nach etwa 5 Minuten dunkelgrün und nach 30 Minuten schwarzviolett färbte. Der hierbei ausgeschiedene Niederschlag (250 mg) wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum unter vermindertem Druck im Stickstoff-Strom eingeeengt, Soda-alkalisch gemacht und mit CHCl₃ ausgezogen. Der CHCl₃-Auszug (33 mg) bildet eine schwarzviolett gefärbte amorphe Masse vom Zers. Pkt. ca. 225~235°, die sich nicht weiter reinigen liess.

Zusammenfassung

1-(*o*-Brombenzyl)-isochinolin wurde neu hergestellt. Das letztere wurde durch Erhitzen mit konz. Ammoniak auf 180~190° unter Zusatz von Kupferbromür in 1-(*o*-Aminobenzyl)-isochinolin übergeführt. Nebenbei entstanden 1-Benzylisochinolin und Dibenzindolizin. 1-(*o*-Aminobenzyl)-isochinolin wurde über sein 1,2,3,4-Tetrahydrid nach der Pschorr'schen Synthese in das Noraporphin übergeführt. Die Versuche, die durch die Pschorr'sche Synthese von 1-(*o*-Aminobenzyl)-isochinolin oder durch die Dehydrierung von Noraporphins das Dehydronoraporphin herzustellen, waren erfolglos.

(Eingegangen am 11. März 1957)

UDC 547.832.5

52. Keizo Nomoto : Synthesis of 4-Benzylquinoline Derivatives. I. Nitration of 4-Benzylquinoline.

(Patent Office, Tokyo*)

Ochiai¹⁾ found that the hydrogen atom in the 4-position of pyridine 1-oxide or quinoline 1-oxide can easily be replaced by other functional radicals, thus establishing a new method for preparing 2- or 4-substituted pyridine and quinoline compounds. He further applied this method to the synthesis of 1-benzylisoquinoline and several of its derivatives, some of which having been proved to possess a papaverine-like anesthetic activity as was expected from its skeleton.

On the other hand, Cuttler²⁾ and his collaborators synthesized several derivatives of α -(4-quinolyl)- α -phenylacetonitrile by condensing phenylacetonitrile with 4-chloroquinoline in the presence of sodium amide in benzene.

Consequently, a synthesis of 4-benzylquinoline and several of its derivatives was taken up. First of all, 4-chloroquinoline (I) was prepared by the Ochiai method. Compound (I) thus obtained was treated in ether with phenylacetonitrile (II) and finely pulverized sodium amide according to the Cuttler method. When condensation reaction was complete, ether was removed and the residue was dissolved in benzene. The benzene solution was shaken with conc. hydrochloric acid and α -(4-quinolyl)- α -phenylacetonitrile (III) was isolated from the acid solution by the addition of aq. ammonia. The nitrile (III) was converted

* Sannen-cho, Chiyoda-ku, Tokyo (野本慶造).

1) E. Ochiai : J. Org. Chem., **18**, 534(1953).

2) R. A. Cuttler, A. R. Surrey, J. B. Cloke : J. Am. Chem. Soc., **71**, 3375(1949).