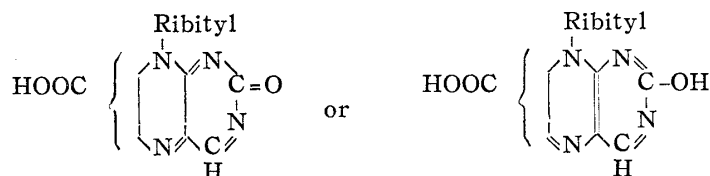


peroxide yielded crystals of m.p. $>360^\circ$. The product exhibited the ultraviolet spectrum characteristic to pteridine compounds. Comparison of the product with lumazine-6-carboxylic acid by ionophoresis indicated that the former has lower negative charge than the latter. Therefore, the molecular formula, $C_7H_6O_4N_4$, calculated from the analytical value was concluded to be $C_7H_4O_3N_4 \cdot H_2O$. This may be due to the dehydrogenation of the parent ring during cleavage of the group at the nitrogen of the pyrazine ring by photodecomposition of the V-compound. From these results, the authors gave the following structure to the V-compound.



(Received August 26, 1957)

UDC 547.833.3.07

107. Eiji Ochiai und Yutaka Kawazoe: Polarisation der heterocyclischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXX.¹⁾ Eine neue Synthese von 1-Halogeno-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin.

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

Ochiai und Ikehara²⁾ nahmen an, dass Isochinolin bei der katalytischen Reduktion zuerst auf seiner Benzolhälfte hydriert werden würde, wenn man dasselbe zuvor auf seiner Pyridinhälfte mit einem Substituenten von grossem +E Effekt blockiert. In Bestätigung dieser Vermutung erhielten sie das 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin in 78%iger Ausbeute, indem sie 4-Aminoisochinolin mit Platinoxid in Eisessig-Lösung unter Zusatz einiger Tropfen konz. Schwefelsäure katalytisch hydrierten. 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin wurde dabei über die Diazostufe in das 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin mit ca. 65%iger Ausbeute überführt. Seither wurde diese Synthese in unserem Laboratorium, anlässlich der Versuche zur Synthese von Morphinan-Derivaten³⁾ oftmals nachgeprüft und festgestellt, dass die Ausbeute der Reaktion an der Desaminierungsstufe beträchtlich schwankt, obwohl die katalytische Reduktion glatt mit fast konstanter Ausbeute verläuft. 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin zeigte bei der Desaminierung eine grosse Neigung in das entsprechende 4-Oxyderivat überzugehen. Eine verbesserte Synthese mit konstanter Ausbeute ist also wünschenswert.

In Berücksichtigung der Lage unserer Versuche, die das 1-Halogeno-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin benötigen, haben wir nun versucht, Isocarbostyryl, 1-Alkoxyisochinoline bzw. 1-Aminoisochinolin ganz analog zu hydrieren, weil jedes 5,6,7,8-Tetrahydroderivat dieser Verbindungen ziemlich glatt in das 1-Halogeno-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin überführbar sein könnte.

* Hongo, Tokyo (落合英二, 川添 豊).

1) CXIX. Mitt.: Dieses Bulletin, 5, 313(1957).

2) Diese Bulletin, 2, 72(1954).

3) *Ibid.*, 2, 109(1954); 3, 291(1955).

Die katalytische Reduktion des Isocarbostyrils,⁴⁾ die mit Platinoxid in Eisessig-Lösung ohne Zusatz von konz. Schwefelsäure durchgeführt wurde, schritt bis zur Aufnahme von etwas mehr als 2 molem Wasserstoff ziemlich glatt vor um sich dann zu verlangsamen. Die Reduktion wurde hiermit unterbrochen und aus der Reduktionslösung ein Tetrahydrid vom Schmp. 211~212° in ca. 40%iger Ausbeute isoliert. Es färbte sich rötlich mit Eisenchlorid-Lösung und zeigte ein U.V.-Spektrum, welches mit demjenigen des α -Pyridons fast übereinstimmte. Seine Konstitution wurde durch Ableitung desselben aus 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin als 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyryl festgestellt, wie unten nochmals erwähnt wird. Liess man bei der Reduktion mit Wasserstoff sättigen, erhielt man ein Oktahydrid vom Schmp. 147° mit guter Ausbeute. Durch Reduktion des letzteren mit LiAlH_4 wurde *cis*-Dekahydroisochinolin mit quantitativer Ausbeute erhalten, sodass seine Konstitution als *cis*-3,4,5,6,7,8,9,10-Oktahydrid festgestellt wurde.

Die katalytische Reduktion des 1-Äthoxy- bzw. 1-Propoxyisochinolins wurde ganz analog durchgeführt und das Reduktionsprodukt je durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure (Sdp. 126°) verseift. Hierbei konnte man 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyryl erhalten, wiewohl seine Ausbeute schlechter als beim Isocarbostyryl war.

Die katalytische Reduktion des 1-Aminoisochinolins, die unter Zusatz kleiner Menge konz. Schwefelsäure durchgeführt wurde, verlief glatt und sättigte mit der Aufnahme von 2.3 bis 2.5 molem Wasserstoff. Hierbei wurde ein Tetrahydrid vom Schmp. 82° in 70%iger Ausbeute erhalten. Nebenbei entstand 1-Aminodekahydroisochinolin-Monoacetat vom Schmp. 186° in ca. 10%iger Ausbeute. Das Tetrahydrid wurde noch als sein Chlorhydrat vom Schmp. 228° und als ein Pikrat vom Schmp. 268° charakterisiert. Diese Eigenschaften stimmten mit der Beschreibung vom Grewe⁵⁾ über 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin überein. Überdies wurde es nach Grewe über die Diazostufe in das entsprechende Bromderivat vom Schmp. 48° (Pikrat : Schmp. 105°) mit 75%iger Ausbeute übergeführt, welches mit der Beschreibung des 1-Brom-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin auch übereinstimmte. Das letztere wurde durch katalytische Reduktion enthalogeniert und das Produkt mit dem 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin identifiziert. Die Konstitution des Tetrahydrides wurde somit als die des 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin festgestellt.

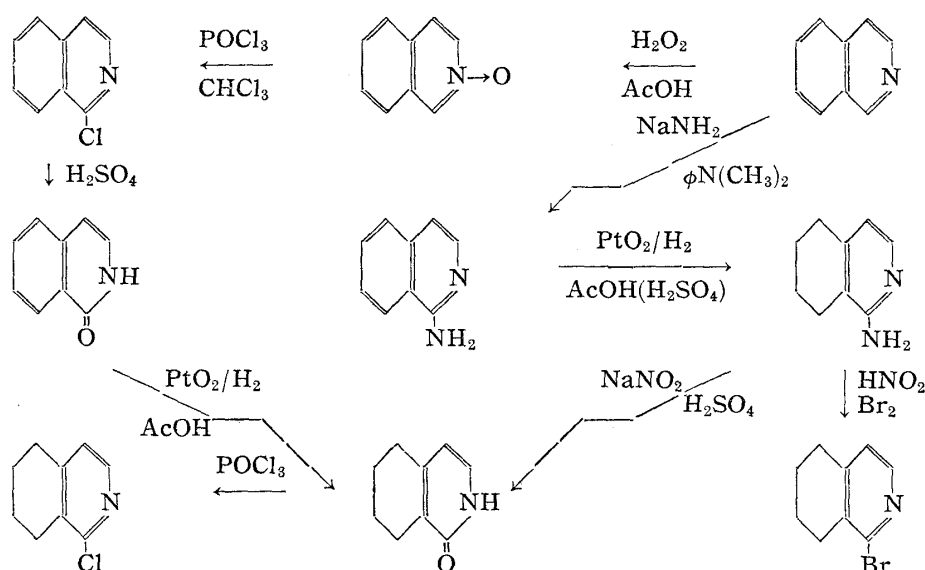
1-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin gab beim Diazotieren das 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyryl mit ca. 90%iger Ausbeute, welches mit dem aus Isocarbostyryl durch direkte Reduktion erhaltenen Präparat identisch war. Das Tetrahydrid des Isocarbostyryl wurde somit als das 5,6,7,8-Tetrahydrid festgestellt. Das letztere konnte man durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid in das 1-Chlor-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin mit ca. 80%iger Ausbeute überführen.

Es wurde weiter bestätigt, dass 1-Aminoisochinolin, welches bisher aus Isochinolin durch Einwirkung von Natriumamid in indifferenten Lösungsmitteln⁶⁾ mit einer Ausbeute von ca. 40% und durch Einwirkung von Kaliumamid im flüssigen Ammoniak in ca. 70%iger Ausbeute erhalten wurde, in ca. 85%iger Ausbeute erhalten werden

4) Isocarbostyryl wurde am besten durch Verseifen von 1-Chlorisochinolin mit ca. 50%iger H_2SO_4 erhalten. Die Ausbeute betrug ca. 91% der Theorie. Bei der Herstellung von Isocarbostyryl nach Ikehara und Ochiai (dieses Bulletin, 3, 455(1955)) durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Isochinolin-N-oxyd haben wir bemerkt, dass eine Spur von Wasser notwendig ist. Bei der Reaktion in wasserfreiem Zustand bekamen wir hauptsächlich harzige Substanz. Bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf kristallwasserhaltiges Isochinolin-N-oxyd wurde Isocarbostyryl in ca. 60~40%iger Ausbeute und daneben 4-Oxyisochinolin in ca. 13%iger Ausbeute erhalten. Vgl. dazu M. M. Robison, B.L. Robison: J. Org. Chem., 21, 1337(1956).

5) R. Grewe, A. Mondon, E. Nolte: Ann., 564, 161(1949).

6) Leffler: Organic. Reactions, 1, 91(1942); A.E. Tschitschibabin, M.P. Oparina : C.A., 18, 1502(1924); Ewing, Steck : J.Am. Chem. Soc., 68, 2181(1946); F.W. Bergstrom : Ann., 515, 34(1934).



kann, wenn man Isochinolin mit Natriumamid in Dimethylanilin amidiert.

Bei dieser Methode zur Herstellung von 1-Halogeno-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin aus Isochinolin braucht man nur vier Reaktionsstufen, die meistens mit guten Ausbeuten verlaufen. Hiermit haben wir eine sichere und gute Methode zur Synthese von 1-Halogeno-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin entwickelt.

Diese Versuche wurden mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Chemie durchgeführt. Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung durchgeführt.

Experimental

Isocarbostyryl—2.60 g 1-Chlorisochinolin wurden in 30 ccm 48%iger H_2SO_4 gelöst und 6.5 Stunden lang bei Badtemperatur auf 150° unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt, soda-alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgezogen. Die CHCl_3 Lösung ergab beim Abdestillieren des Lösungsmittels und Behandeln des Rückstandes mit Äther 2.1 g (91%) Isocarbostyryl vom Schmp. 211° .

1-Äthoxyisochinolin—Zu einer Lösung von 1.5 g Na in 50 ccm EtOH wurden 7.50 g 1-Chlorisochinolin zugesetzt und 3 Stunden lang auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Strom von getrocknetem HCl eingeleitet, die ausgeschiedenen Salze abfiltriert und das Filtrat abgedampft. Der Rückstand wurde mit Soda alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde durch Destillation von Äther befreit und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert. $\text{Sdp}_{3.5}$ $102\sim 102.5^\circ$. Die Ausbeute: 6.32 g. Pikrat: Nadelchen aus EtOH, Schmp. 156° .

100 mg Probe gaben beim Erhitzen auf dem Wasserbad mit 5 ccm HBr ($\text{Sdp. } 126^\circ$) 70 mg Isocarbostyryl.

1-Isopropoxyisochinolin—1.4 g 1-Chlorisochinolin wurden in einer Lösung von 0.3 g Na in 20 ccm Isopropylalkohol 5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde analoger Weise wie oben aufgearbeitet und 0.85 g öliges Produkt vom Sdp_3 128° erhalten. Pikrat: Nadeln aus EtOH, Schmp. 170° .

1-Aminoisochinolin—79.5 g Isochinolin wurden in 200 ccm Dimethylanilin gelöst und ein Teil des Lösungsmittels destilliert, bis das Destillat nicht mehr trübte (ca. 10 ccm). Nach dem Erkalten wurden 70 g fein pulverisiertes NaNH_2 zugesetzt, wobei fast keine merkliche Steigerung der Temperatur bemerkbar war. Die Reaktionsmischung wurde unter heftigem Umrühren innerhalb von 30 Minuten auf 100° erhitzt. Hierbei beginnt eine lebhaftere Entwicklung des Wasserstoffs. Die Reaktionsmischung wurde bei $100\sim 120^\circ$ ca. 1 Stunde gehalten, dann die Temperatur bei der Verlangsamung der H_2 -Entwicklung auf 140° erhöht und noch 8 Stunden lang bei derselben Temperatur gehalten. Das starke Umrühren wurde immer fortgesetzt, obwohl die Reaktionsmischung immer dickflüssiger wurde. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit Eis zersetzt und mit ca. 800 ccm Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Äther-Auszug unter vermindertem Druck fraktioniert.

Frkt. 1.....Sdp₁₆ 110~112° (regeneriertes Dimethylanilin)

Frkt. 2.....Sdp₈ 164~166°

Die Fraktion 2 erstarrte sich kristallinisch und bildete beim Umkristallisieren aus Benzol gruppierte Nadeln vom Schmp. 120~121°. Die Ausbeute : 75.0 g.

Katalytische Reduktion des Isocarbostyrils—i) 830 mg Isocarbostyril wurden in 30 ccm AcOH gelöst, 400 mg PtO₂ zugesetzt und bei Zimmertemperatur katalytisch reduziert. Hierbei verlief die H₂-Absorption bis ca. 290 ccm (2 Mol H₂ : 263 ccm bei 7°) ziemlich schnell und wurde dann sehr langsam. Die Reduktion wurde hiermit unterbrochen, der Katalysator abfiltriert und das Filtrat in Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde soda-alkalisch gemacht, mit CHCl₃ ausgezogen und durch Abdestillieren des CHCl₃ eine halb feste Masse (840 mg) erhalten. Aus Aceton umkristallisiert bildete sie Nadeln vom Schmp. 211~212°. Eine Mischprobe mit dem Isocarbostyril schmolz bei 185°. Die Ausbeute : 200 mg. C₉H₁₁ON—Ber. : C, 72.45; H, 7.43; N, 9.39. Gef. : C, 72.39; H, 7.17; N, 9.18.

ii) 500 mg Isocarbostyril wurden in 20 ccm AcOH gelöst und mit 200 mg PtO₂ ganz analog katalytisch reduziert, bis keine H₂-Absorption mehr bemerkbar war. Beim Aufarbeitung der Reduktionslösung wie bei (i) wurden 400 mg Nadeln (aus Aceton) vom Schmp. 147° erhalten. C₉H₁₁ON—Ber. : C, 70.55; H, 9.87; N, 9.15. Gef. : C, 70.68; H, 10.10; N, 8.87.

5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyril aus 1-Äthoxyisochinolin—850 mg 1-Äthoxyisochinolin wurden in 20 ccm AcOH gelöst und mit 500 mg PtO₂ katalytisch reduziert, wobei die Reduktion nach ca. 250 ccm H₂-Aufnahme (Ber. 2H₂ : 230 ccm/7°) ganz langsam wurde. Die Reduktion wurde hiermit unterbrochen und bei analoger Aufarbeitung 450 mg ölige Substanz erhalten. Die letztere wurde mit 10 ccm HBr (Sdp. 126°) in einem Rohr 10 Stunden lang auf 100° erhitzt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde im Vakuum bis zur Trockenheit verdampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. 110 mg Nadeln vom Schmp. 212°. Eine Mischprobe mit dem 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyril schmolz bei 212°. Aus der Mutterlauge wurden 250 mg Nadeln vom Schmp. ca. 190~200° erhalten, die sich schwer reinigen liessen.

5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyril aus 1-Isopropoxyisochinolin—800 mg 1-Isopropoxyisochinolin wurden wie beim entsprechenden 1-Äthoxyderivat katalytisch reduziert und die gewonnene ölige Base (650 mg) mit HBr verseift. 200 mg 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyril von Schmp. 212°.

Katalytische Reduktion des 1-Aminoisochinolins—3.9 g 1-Aminoisochinolin wurden in 30 ccm AcOH gelöst, 1.1 ccm konz. H₂SO₄ zu gesetzt und mit 300 mg PtO₂ katalytisch reduziert. Die Reduktion kam nach 2 Stunden mit der H₂-Aufnahme von 1530 ccm (20°) fast zum Stillstand. Die vom Katalysator abfiltrierte Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt, soda-alkalisch gemacht und zuerst mit Äther und dann mit CHCl₃ ausgezogen.

Der Äther-Auszug gab beim Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Petrolbenzin 2.6 g Prismen vom Schmp. 82°.

Pikrat : Nadeln aus EtOH, Schmp. 268°.

Chlorhydrat : Nadeln aus Aceton, Schmp. 228°.

Der CHCl₃-Auszug gab beim Abdestillieren des Lösungsmittels 1.6 g feste Masse, die aus Aceton umkristallisiert, Nadeln vom Schmp. 186° bildete. C₁₁H₂₀ON₂·H₂O—Ber. : N, 13.20. Gef. : N, 13.12.

Pikrat : Prismen aus EtOH, Schmp. 210°.

5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyril aus 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin—650 mg 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin wurden in 36 ccm 19%iger H₂SO₄ gelöst, unter Eiskühlung mit einer wässrigen Lösung von 330 mg NaNO₂ [diazotiert und 1 Stunde lang unter öfterem Schütteln und Eiskühlung stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde soda-alkalisch gemacht und mit CHCl₃ ausgezogen. Die CHCl₃-Lösung gab beim Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Aceton 580 mg (90% d. Theorie) 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyril.

1-Chlor-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin aus 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyril—1 g 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyril wurde mit 20 ccm POCl₃ ⁷⁾ in einem Rohr auf 130° 3 Stunden lang erhitzt. Der Rohreninhalt wurde mit Eis zersetzt, soda-alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der Äther-Auszug wurde nach dem Abdestillieren des Äthers im Vakuum destilliert. Sdp₆ 120~125°. Schmp. 19~20°. Die Ausbeute 900 mg (80% d. Theorie).

Pikrat : Rhombische Prismen aus EtOH, Schmp. 97~99°. C₉H₁₀NCl—Ber. : C, 45.34; H, 3.28; N, 14.11. Gef. : C, 45.43; H, 3.60; N, 13.62.

7) Das nicht frisch destillierte Präparat gab bessere Resultate.

Zusammenfassung

Durch katalytische Reduktion von 1-Aminoisochinolin mit PtO_2 in Eisessig-Lösung wurde 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin in 70%iger Ausbeute erhalten. Das letztere wurde nach Grewe in 1-Brom-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin mit einer Ausbeute von 71% übergeführt. 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin gab beim Diazotieren 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyryl in einer Ausbeute von 90%, welches auch durch direkte Reduktion von Isocarbostyryl in einer Ausbeute von 40% erhalten wurde. 5,6,7,8-Tetrahydroisocarbostyryl gab beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid 1-Chlor-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin mit einer Ausbeute von 80%.

(Eingegangen am 29. August, 1957)