

Ethyl 2-Butyl-3-oxocaproate (XLII)—Starting from 40 g. (0.25 mole) of ethyl 3-oxocaproate, the same reaction as for (XLI) gave 31 g. (57%) of (XLII), b. p.₁₃ 126~133°.

5-Butyl-6-ethyl-2-thiouracil (XLIII)—To a mixture of 3.1 g. (0.135 mole) of Na and 60 cc. of anhyd. EtOH, 25 g. (0.125 mole) of (XLI) and 11 g. (0.145 mole) of thiourea were added, and the whole was refluxed for 10 hrs. EtOH was evaporated, water was added to the residue, acidified with AcOH, and the separated product was recrystallized from MeOH and water to give 13.7 g. (52%) of (XLIII), colorless plates, m. p. 185.5°. *Anal.* Calcd. for C₁₀H₁₆ON₂S: C, 56.57; H, 7.60; N, 13.20. Found: C, 56.86; H, 7.38; N, 13.38.

5-Butyl-6-propyl-2-thiouracil (XLIV)—Thirty-one g. (0.145 mole) of (XLII) was treated as for (XLIII) to afford 14.5 g. (44%) of (XLIV), colorless plates, m. p. 147~153°. *Anal.* Calcd. for C₁₁H₁₈ON₂S: C, 58.37; H, 8.02; N, 12.38. Found: C, 58.08; H, 8.00; N, 12.41.

Summary

Various kinds of 5,6-dialkyl-2-thiouracils, 5,6-dialkyluracils, and 3,5,6-trialkyluracils (alkyl: CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, *iso*-C₄H₉, C₅H₁₁, *iso*-C₅H₁₁), which were analogous with barbital in their chemical structures, were synthesized systematically, and relationship between pharmacological action and chemical structure was investigated. The compounds of this series showed sedative rather than analgesic action, and 3,6,5-trialkyluracils (R₃, R₅: C₄H₉, R₆: CH₃) showed a comparatively strong sedative action.

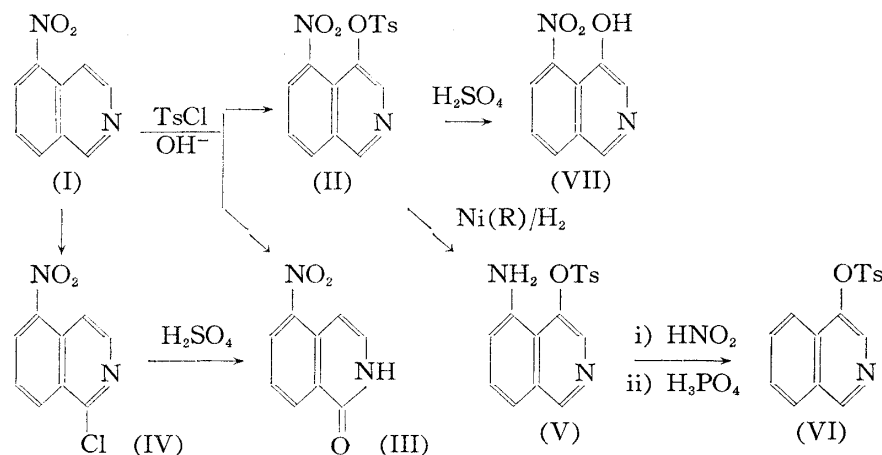
(Received February 11, 1958)

UDC 547.833.5

96. Eiji Ochiai und Takenari Nakagome: Über die Umlagerung von 5-Nitroisochinolin-N-Oxyd mittels Tosylchlorids.¹⁾

(Pharmazeutisches Institut, Universität Tokyo*)

Es wurde schon gezeigt, dass Isochinolin-N-oxyd beim Behandeln mit Tosylchlorid nach Schotten-Baumann in 4-Tosyloxyisochinolin übergeht und daneben eine kleine Menge Isocarbostyryl ergibt.²⁾ Wir haben nun festgestellt, dass sich 5-Nitroisochinolin-N-oxyd (I) gegen Tosylchlorid ganz analog wie beim Isochinolin-N-oxyd verhält. Es entstand dabei nämlich 4-Tosyloxy-5-nitroisochinolin (II) und 5-Nitroisocarbostyryl (III) mit der Ausbeute von 50~60% und 15~40% bzw. der Theorie. (III) wurde mit dem durch Verseifen von 1-Chlor-5-nitroisochinolin (IV) mit verd. Schwefelsäure erhaltenen Präparat identifiziert. Die Konstitution von (II) wurde durch Überführung in 4-Tosyloxyisochinolin (VI) festgestellt. (II) wurde nämlich durch katalytische Reduktion in das entsprechende Aminoderivat (V) übergeführt



* Hongo, Tokyo (落合英二, 中込孟也)

1) CXXVI. Mitt. über "Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter."

2) E. Ochiai, M. Ikehara: Dieses Bulletin, **3**, 454(1955).

und das letztere durch Diazostufe desamidiert. Das so erhaltene Präparat war mit dem 4-Tosyloxyisochinolin identisch. (II) wurde noch durch Verseifen mit verd. Schwefelsäure in 4-Hydroxy-5-nitroisochinolin (VII) übergeführt.

Das Ausgangsmaterial dieses Versuches verdanken wir der Japan Tar Industry Association, Tokyo.

Experimentell

Einwirkung von Tosylchlorid auf 5-Nitroisochinolin-N-oxyd—Zu einer Lösung von 0.5 g 5-Nitroisochinolin-N-oxyd in 20 ccm CHCl_3 wurden 0.66 g Tosylchlorid zugesetzt, unter Umrühren 10 ccm 10-proz. Soda-Lösung eingetropft und über Nacht stehengelassen. Die CHCl_3 -Schicht wurde nun abgetrennt, die H_2O -Schicht einigemal mit CHCl_3 ausgezogen und die vereinigte CHCl_3 -Lösung nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Der kristallinische Rückstand (Schmp. 119~145°) ergab bei zweimaligem Umkristallisieren aus EtOH 0.53 g farblose Prismen (II) vom Schmp. 165~166°. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$ —Ber.: C, 55.82; H, 3.51. Gef.: C, 55.93; H, 3.36.

Die Mutterlauge von (II) wurde eingedampft, der ölige Rückstand in Benzol gelöst, durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und zuerst mit Benzol und dann mit Benzol-Aceton (4:1) entwickelt. Die Benzol-Fraktion ergab eine kleine Menge (II) vom Schmp. 165°. Die Benzol-Aceton-Fraktion ergab beim Umkristallisieren zuerst aus Benzol und dann aus EtOH 0.08 g gelbe Nadeln (III) vom Schmp. 245~247°. $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 56.84; H, 3.18; N, 14.74. Gef.: C, 56.81; H, 2.67; N, 14.78.

Eine Mischprobe mit 5-Nitroisocarbostyryl (IV) schmolz bei 245~247°. (III) zeigt keine Färbung mit FeCl_3 und geht beim Behandeln mit NaOH-Lösung in eine schwer lösliche rote Masse über.

5-Nitroisocarbostyryl (IV)—0.5 g 1-Chlor-5-nitroisochinolin (Schmp. 183~184°) wurden mit ca. 20 ccm verd. H_2SO_4 (aus 1 Vol. konz. H_2SO_4 und 2 Vol. H_2O) unter Rückfluss 8 Std. gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung unter Zusatz von Eis mit Na_2CO_3 alkalisch gemacht und die ausgeschiedenen schwachgelben Nadeln aus EtOH umkristallisiert. Schmp. 245~248°. Die Ausbeute: 0.42 g.

4-Tosyloxy-5-aminoisochinolin (V)—1 g (II) wurde auf ca. 100 ccm EtOH suspendiert und mit Raney-Ni katalytisch hydriert. H_2 -Aufnahme: ca. 220 ccm. 0.53 g Schwach gelbe Blättchen aus EtOH, Schmp. 167~168°. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ —Ber.: C, 61.14; H, 4.49; N, 8.91. Gef.: C, 61.44; H, 4.16; N, 8.94.

4-Tosyloxyisochinolin aus 4-Tosyloxy-5-aminoisochinolin—0.5 g (V) wurden in einer Mischung von 2 ccm konz. HCl und 4.4 ccm H_2O gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0.11 g NaNO_2 in 5 ccm H_2O diazotiert. Andererseits wurde eine breiartige Mischung aus 0.5 ccm konz. H_2SO_4 , 5.5 ccm H_2O und 0.66 g $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ hergestellt und abgesaugt. Das Filtrat wurde nun auf der oben erhaltenen diazotierten Lösung bei 0° zugesetzt und 30 Std. lang im Eisschrank stehengelassen. Die mit rotvioletter Niederschlag beigemengte Reaktionsmischung wurde NaOH-alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Die Äther-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert. Die mit Benzol entwickelte Fraktion ergab einen kristallinisch erstarrenden Rückstand, welcher aus MeOH umkristallisiert wurde. 0.15 g Würfel vom Schmp. 87~89°. Eine Mischprobe mit 4-Tosyloxyisochinolin zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

Pikrat: Nadeln aus EtOH, Schmp. 180°.

4-Hydroxy-5-nitroisochinolin (VII)—0.4 g 4-Tosyloxy-5-nitroisochinolin wurden mit 20 ccm verd. H_2SO_4 (aus 1 Vol. konz. H_2SO_4 und 3 Vol. H_2O) 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit H_2O verdünnt, mit Soda neutralisiert, der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt und zweimal aus EtOH umkristallisiert. 0.11 g sandartige Kristalle vom Schmp. 245~247° (Zers.). $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 56.84; H, 3.18; N, 14.73. Gef.: C, 56.72. H, 2.91; N, 14.69.

Eine Mischprobe mit 5-Nitroisocarbostyryl schmolz bei 225°. Es ist in verd. NaOH-Lösung mit roter Farbe löslich und zeigt eine rotviolette Färbung mit FeCl_3 .

Zusammenfassung

5-Nitroisochinolin-N-oxyd ergibt beim Behandeln mit Tosylchlorid nach Schotten-Baumann 4-Tosyloxy-5-nitroisochinolin und 5-Nitroisocarbostyryl mit der Ausbeute von 50~60% und 15~40% bzw. der Theorie. 4-Tosyloxy-5-aminoisochinolin und 4-Hydroxy-5-nitroisochinolin wurden hergestellt.

(Eingegangen am 26. April, 1958)