

97 Eiji Ochiai und Takenari Nakagome: Bemerkung zur Nitrierung des
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolins und seiner Derivate.¹⁾

(Pharmazeutisches Institut, Universität Tokyo*)

Dieser Versuch betrifft die Untersuchung zur Einführung eines Substituentes auf der β -Stellung des Isochinolins. Bekanntlich führt die direkte Nitrierung des Isochinolins unter milder Bedingung hauptsächlich zum 5-Nitroderivat.²⁾ Nebenbei entsteht das 8-Nitroderivat in sehr kleiner Menge.³⁾ Ganz analog ergibt Isochinolin-N-oxyd bei analoger Nitrierung hauptsächlich das 5-Nitroderivat⁴⁾ und daneben eine sehr kleine Menge 8-Nitroderivat.⁵⁾ In beiden Fällen wurde kein β -Nitroderivat isoliert. McCoubrey und Mathieson⁶⁾ haben jedoch gezeigt, dass man das 7-Nitroderivat bekommen kann, wenn man 3,4-Dihydroisochinolin bzw. 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin mit konz. Schwefelsäure und Salpeter nitriert. Zur Herstellung von 7-Nitroderivaten haben wir nun die Nitrierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (I) sowie sein 2-Methyl- (II) bzw. 2-Acetylderivat (III) nachgeprüft und zwar unter milder Bedingung mit Salpeter-Schwefelsäure. Hierbei wurde gezeigt, dass (I) und (II) ausser dem 7-Nitroderivat, dem Hauptprodukt, noch eine kleine Menge 6-Nitroderivat ergeben. Die Trennung des Nitrierungsprodukts von (III) war ziemlich schwierig und man konnte nur das 7-Nitroderivat (IV) (24% d. Theorie) und ein Mononitro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (V) in geringer Menge (10% d. Theorie) rein isolieren.

Die Konstitution von (IV) (Nadeln, Schmp. 84~86°) wurde durch die unten beschriebenen Daten als 2-Acetyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin festgestellt.

i) Das durch Verseifen mit Salzsäure entacetylierte Produkt (VI) (Chlorhydrat: Nadeln, Schmp. 256~258° u. Zers.) stimmt mit der Beschreibung von 7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Schmp. 260°) fast überein.

ii) (VI) ergibt beim Dehydrieren mit Mercuriacetat⁷⁾ ein Mononitroisochinolin (VII) (Nadeln, Schmp. 178~179°), welches mit der Beschreibung von 7-Nitroisochinolin (Schmp. 177~178°)⁶⁾ übereinstimmt. Das ihm entsprechende Aminoderivat (VIII) (Schmp. 204°) stimmt auch mit der Beschreibung von 7-Aminoisochinolin (Schmp. 201~202°)⁶⁾ überein.

iii) Im Ultraviolett-Spektrum von (VII) sind zwei Absorptionsmaxima vorhanden, ganz analog wie dies bei einem β -nitrochinolin der Fall ist,⁸⁾ während dasjenige des 5-Nitroisochinolins nur ein Absorptionsmaximum zeigt (Fig. 1).

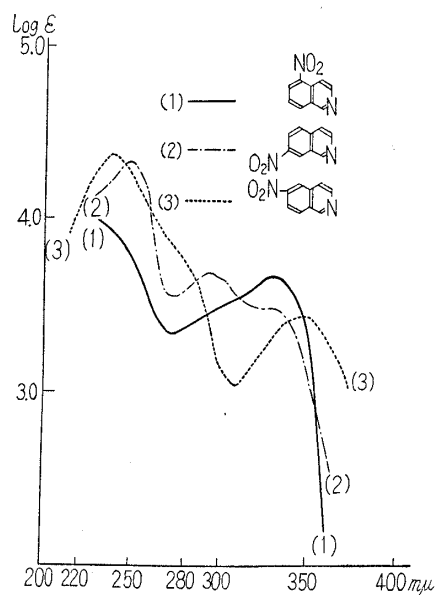


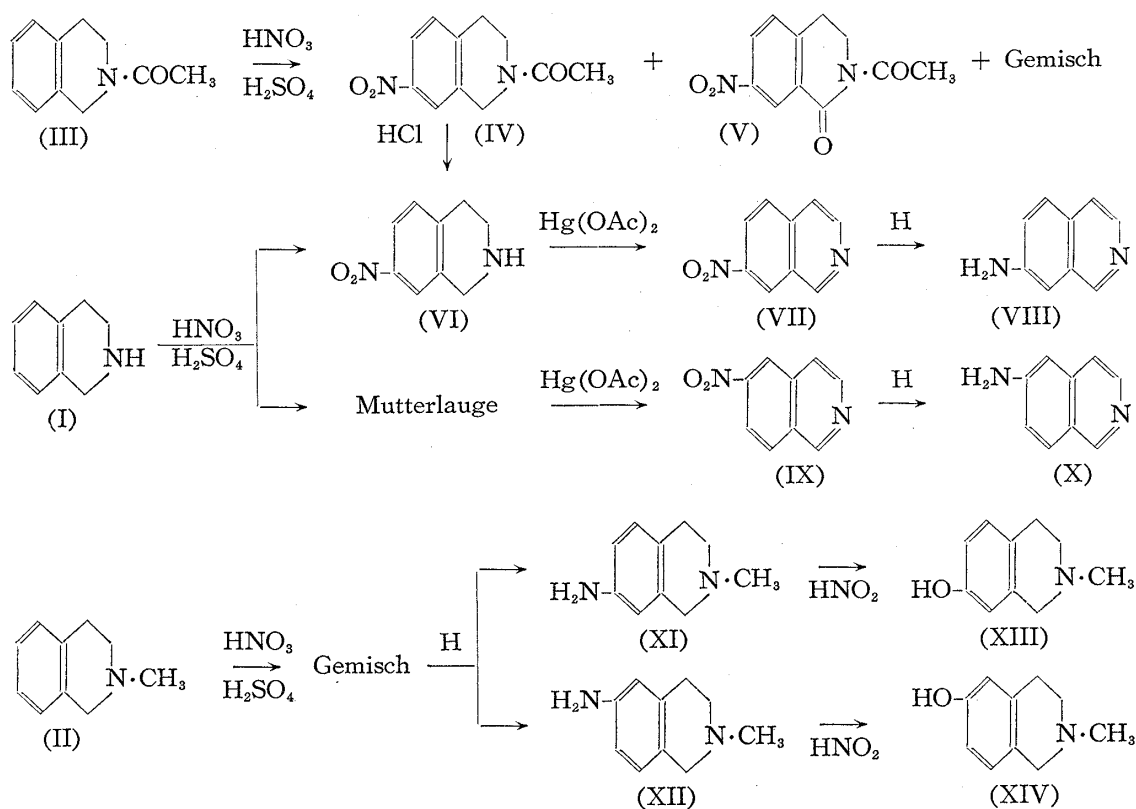
Fig. 1.

* Hongo, Tokyo (落合英二, 中込孟也)

- 1) CXXVII. Mitteilung über "Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter."
- 2) Fieser, Martin: J. Am. Chem. Soc., **57**, 1840(1935); Le Fèvre, Le Fèvre: J. Chem. Soc., **1935**, 1470.
- 3) R. A. Robinson: J. Am. Chem. Soc., **69**, 1944(1947).
- 4) E. Ochiai, Z. Sai: Yakugaku Zasshi, **65**, 418(1945).
- 5) E. Ochiai, M. Ikehara: *Ibid.*, **73**, 666(1953).
- 6) A. McCoubrey, D. W. Mathieson: J. Chem. Soc., **1951**, 2811.
- 7) Diese Dehydrierung, die McCoubrey und Mathieson (*loc. cit.*) nicht erzielen konnten, haben Potter und Taylor durch Einwirkung von Jod und Kaliumacetat in EtOH-Lösung mit einer Ausbeute von ca. 35% d. Theorie erfolgt. Bei Anwendung von Mercuriacetat haben wir die Reaktion mit einer Ausbeute von ca. 50% d. Theorie erzielt. cf. M. D. Potter, E. P. Taylor: J. Chem. Soc., **1953**, 1320.
- 8) E. Ochiai, C. Kaneko: Dieses Bulletin, **5**, 58(1957).

(V) (schwachgelbe rhombische Prismen vom Schmp. 232.5~234.0°) ist nicht basisch und in seinem Infrarot-Spektrum ist eine Bande bei 1670 cm^{-1} vorhanden, welche einer Laktam-Gruppe zuzuschreiben ist. Diese Daten sowie seine Analysenzahlen zeigen, dass es höchstwahrscheinlich 1-Oxo-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ist, obwohl die Stellung seiner Nitrogruppe noch unbewiesen ist. Bei analoger Nitrierung von (I) konnte man das 7-Nitroderivat in einer Ausbeute von ca. 41% der Theorie erhalten welches mit (VI) identisch ist.⁹⁾ Die aus seiner Mutterlauge erhaltene Base (ca. 34.6% d. Theorie) ist schwer kristallisierbar, sodass sie direkt mit Mercuriacetat dehydriert wurde: Hierbei bekommt man ein kristallinisches Mononitroisochinolin (IX) (Nadeln, Schmp. 123~124°), dessen Ultraviolett-Spektrum wie beim 7-Nitroisochinolin zwei Absorptionsmaxima zeigt (Fig. 1). Sie wurde durch katalytische Reduktion in das entsprechende Aminoderivat (X) (Schuppen, Schmp. 214~215°) übergeführt, welches mit der Beschreibung von 6-Aminoisochinolin (Nadeln, Schmp. 217~218°)¹⁰⁾ übereinstimmte. (IX) ist also 6-Nitroisochinolin und die Nebenentstehung vom 6-Nitroderivat bei der Nitrierung von (I) wurde damit bestätigt.

Da Nitrierungsprodukt von (II), welches als ein Chlorhydrat vom Schmp. 254° (u. Zers.) mit der Ausbeute von 65~70% erhalten wurde, wurde sofort katalytisch reduziert. Das Reduktionsprodukt konnte man in zwei isomere Monoaminoderivate vom Schmp. 90~92° (XI) und vom Schmp. 76~77° (XII) im Mengenverhältnis von ca. 6:1 trennen. (XI) bzw. (XII) wurde durch Diazostufe in das entsprechende Hydroxylderivat vom Schmp. 168~169° (XIII) bzw. Schmp. 182~183° (XIV) übergeführt, welches mit der Beschreibung von 2-Methyl-7-¹¹⁾ (Schmp. 171~173°) bzw. -6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin¹²⁾ (Schmp. 182~183°) übereinstimmte. (II) ergibt also bei der Nitrierung 7- und 6-Nitroderivat und zwar im Mengenverhältnis von ca. 6:1.



9) Bei der Nitrierung mit konz. H_2SO_4 und KNO_3 nach McCoubrey und Mathieson (*loc. cit.*) haben wir noch ein Dinitroderivat (Chlorhydrat: Zers. Pkt. 252°) in kleiner Menge erhalten.

10) R. H. F. Manske, M. Kulka: *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4998 (1950).

11) F. L. Pyman, F. G. P. Remfry: *J. Chem. Soc.*, **101**, 1595 (1912).

12) A. Marchant, A. R. Pinder: *Ibid.*, **1956**, 327.

Ein Teil dieses Versuches wurde mit Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Naturwissenschaften durchgeführt. Das Ausgangsmaterial dieses Versuches verdanken wir der Japan Tar Industry Association, Tokyo.

Experimentell

Nitrierung des 2-Acetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolins (III)—3.5 g (III) (Sdp₃₀ 185~187°) wurden in 10 ccm konz. H₂SO₄ unter Eiskühlung portionsweise zugesetzt und unter Umrühren 2.25 ccm konz. HNO₃ (d=1.35; 1.35 mol. Äquiv.) in der Weise eingetropft dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 10° steigt. Die Reaktionsmischung wurde nach 3 Std. Stehenlassen unter Eiskühlung, auf Eis gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Lösung wurde nach einmaligem Waschen mit H₂O, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (3.31 g) wurde in Benzol-Benzin (2:1) gelöst und an eine Al₂O₃-Säule chromatographiert.

Frkt. 1 (eluiert mit Benzol-Benzin (2:1))—0.8 g, ölig.

Frkt. 2 (eluiert mit Benzol-Benzin (2:1))—1.5 g Gemisch aus öligem und kristallinischer Substanz.

Frkt. 3 (eluiert mit Benzol)—Ein Gemisch aus öligem und kristallinischer Substanz, aus welcher durch Behandeln mit Äther 0.08 g Kristalle vom Schmp. 78~79° erhalten wurden.

Frkt. 4 (eluiert mit Benzol-CH₂Cl₂ (9:1))—0.45 g kristallinische Substanz. Durch Umkristallisieren aus Benzol-Benzin wurden 0.38 g Nadeln vom Schmp. 78~80° erhalten.

Frkt. 5 (eluiert mit CH₂Cl₂)—0.35 g gelbe Kristalle vom Schmp. 200°, welches beim Umkristallisieren aus MeOH schwachgelbe Prismen (V) vom Schmp. 232.5~234° bildete.

Der ölige Teil von der Fraktionen 1, 2 und 3 wurde gesammelt im Hochvakuum destilliert. Frakt. 1—ölige Substanz, Sdp_{0.005} 170~195° (Badtemp.). Frkt. 2—1.17 g, Sdp_{0.005} 195~210° (Badtemp.), Öl und Kristalle. Der kristallinische Teil wurde durch Behandeln mit Äther abgesaugt und aus Benzin umkristallisiert. 0.6 g Nadeln vom Schmp. 73~76°.

Die kristallinischen Teile vom Schmp. 78~80° und 73~76° wurden zusammen wiederholt aus Benzol-Benzin umkristallisiert und fast farblose Nadeln (IV) vom Schmp. 85~86° erhalten. C₁₁H₁₂O₃N₂—Ber.: C, 59.99; H, 5.49; N, 12.72. Gef.: C, 59.73; H, 5.13; N, 12.78.

Eine Mischprobe mit (VI)-Acetat (vgl. unten) schmolz bei 85~86°. Eine kleine Menge Probe ergab beim Verseifen mit äthanolischer HCl nadelförmiges Chlorhydrat vom Schmp. 256~258° (u. Zers.). 0.2 g des letzteren wurden in die freie Base übergeführt, in 5 ccm 25% AcOH gelöst und mit Hg(OAc)₂ (aus 1 g HgO), gelöst heiss in AcOH und verdünnt mit 3 Vol. H₂O, durch Erhitzen in einem Rohr auf 140~150° dehydriert. Die so erhaltene Base (0.09 g, Schmp. 173°) ergab beim Umkristallisieren aus Benzin Nadeln vom Schmp. 178~179° (VII). U. V. λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 249 (4.31), 294 (3.67).

Nitrierung des 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolins (I)—i) 4 g (I) wurden nach der Vorschrift von McCoubrey und Mathieson mit 4 g KNO₃ in 20 ccm konz. H₂SO₄ nitriert. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, ammoniak-alkalisch gemacht und mit CHCl₃ extrahiert. Der CHCl₃-Extrakt wurde mit äthanolischer HCl behandelt und das ausgeschiedene Chlorhydrat aus EtOH umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 258~259° (u. Zers.). Die Ausbeute: 1.62 g. Eine Mischprobe mit dem (VI)-Chlorhydrat vom Schmp. 258~259° (u. Zers.) aus (ii) schmolz bei 258~259° (u. Zers.). Nebenbei wurde ein schwachbraunes blätterförmiges Kristalle in kleiner Menge erhalten, welches in heissem EtOH sehr schwer löslich ist und beim Umkristallisieren aus MeOH den Zers. Pkt. 252° zeigte. C₉H₉O₄N₃·HCl—Ber.: C, 41.62; H, 3.85; N, 16.19. Gef.: C, 41.76; H, 4.15; N, 16.16.

ii) 12.2 g (I) wurden in 40 ccm konz. H₂SO₄ gelöst, unter Kühlung mit Eis und unter Umrühren 9 ccm HNO₃ (d=1.35; ca. 1.2 mol. Äquiv.) in der Weise eingetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung nicht über 10° steigt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur auf Eis gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ unter vermindertem Druck eingedampft, dem dunkelbraunen Rückstand eine Lösung aus 10 ccm konz. HCl und 90 ccm EtOH zugesetzt und das ausgeschiedene Chlorhydrat abgesaugt. Schmp. 258~259° (u. Zers.) ((VI)-Chlorhydrat). Die Ausbeute: 8 g. Eine Mischprobe mit (VI)-Chlorhydrat aus (III) schmolz bei 258~259° (u. Zers.).

Die Mutterlauge wurde eingedampft und 6.78 g pulverige Substanz vom Schmp. 186~195° erhalten. 1.1 g der letzteren wurde mit NH₄OH behandelt und die frei gewordene Base in 10 ccm 25% AcOH gelöst. Andererseits wurden 5 g HgO in heissem AcOH gelöst und mit 3 Vol. H₂O verdünnt. Die beiden Lösungen wurden heiss vereinigt und in einem Rohr 5.5 Std. auf 150° erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde ammoniak-alkalisch gemacht, mit Benzol extrahiert, die Benzol-Lösung nach dem Trocknen mit K₂CO₃ eingedampft, der gelbe feste Rückstand (0.56 g) nochmals in Benzol gelöst, durch eine Al₂O₃-Säule chromatographisch gereinigt und 0.5 g farblose Nadeln vom Schmp. 70~100° erhalten. Die letzteren wurden weiter aus Benzol-Benzin und dann aus Benzin umkristallisiert und 0.1 g farblose Nadeln vom Schmp. 178~179° (VII) erhalten. Eine Mischprobe mit 7-Nitroisochinolin (VII) aus (III) schmolz bei 178~179°.

Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand in einer Lösung von Benzol-Benzin (1:2) gelöst, an eine Al₂O₃-Säule chromatographiert und mit demselben Lösungsmittel entwickelt. Von dem früheren ausfliessenden Teil (Schmp. 120~122°) wurden beim Umkristallisieren aus Benzin 0.1 g Nadeln (IX) vom Schmp. 123~124° erhalten. C₉H₉O₂N₂—Ber.: C, 62.07; H, 3.47. Gef.: C, 62.03; H, 3.29. U. V. λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 237.5 (4.36); 347 (3.44).

0.07 g Probe wurden mit Pd-Kohle (aus 50 mg. Kohle und 3 ccm 1% PdCl₂ bereitet) katalytisch reduziert. H₂-Aufnahme: ca. 28.8 ccm. Farblose schuppenförmige Kristalle (X) aus Benzol, Schmp. 214~215°.

2-Acetyl-7-nitro-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin (IV)—14.12 g (VI)-Chlorhydrat, 5 g geschmolzenes AcONa und 50 ccm Ac₂O wurden 2.5 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nadeln aus Benzol, Schmp. 84~85°. Die Ausbeute: 11.2 g.

2-Acetyl-7-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin—10.5 g (IV) wurden in 100 ccm EtOH gelöst und mit Pd-Kohle (aus 600 mg Kohle und 15 ccm 1% PdCl₂ bereitet) katalytisch reduziert. H₂-Aufnahme: ca. 3500 ccm. 8.71 g schwachgelbe Würfel aus Benzol, Schmp. 109~111°.

Nitrierung des 2-Methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolins (II)—10 g (II) wurden mit 6.8 ccm HNO₃ (d=1.35) und 20 ccm konz. H₂SO₄ ganz analog wie beim (I) nitriert und aufgearbeitet. Der mit CHCl₃ ausgezogene basische Teil wurde mit einer Mischung von 10 ccm konz. HCl und 90 ccm EtOH behandelt, das ausgeschiedene Salz abgesaugt, mit heissem EtOH gewaschen und 10 g Chlorhydrat vom Schmp. 254° (u. Zers.) erhalten. Die Mutterlauge des letzteren ergab beim Eindampfen 3.6 g Chlorhydrat vom Schmp. 180~190°.

24.1 g Chlorhydrat vom Schmp. 254° (u. Zers.) wurden auf 500 ccm EtOH suspendiert und mit 1.2 g Pd-Kohle (10% Pd) katalytisch reduziert. H₂-Aufnahme: ca. 7.43 L. Die klare Reaktionslösung wurde vom Katalysator abfiltriert, eingedampft, der Rückstand in kleiner Menge H₂O gelöst, Natron-alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt ergab bei der Destillation 15.56 g farbloses Öl vom Sdp₅ 136~138°, welches bei Eiskühlung kristallinisch erstarrte (Schmp. 65~75°). Das letztere ergab beim Umkristallisieren aus Benzin 10.2 g farblose Prismen (XI) vom Schmp. 90~92°. C₁₀H₁₄N₂—Ber.: C, 74.03; H, 8.70; N, 11.91. Gef.: C, 73.75; H, 6.66; N, 11.71.

Die Mutterlauge obiger Base wurde eingedampft, der ölige Rückstand in Chlorhydrat übergeführt, mit heissem EtOH gewaschen und das unlöslich bleibende Chlorhydrat aus MeOH umkristallisiert. Schmp. 293~295° (u. Zers.). Das letztere wurde mit 5% NaOH zersetzt, wobei die ausgeschiedene ölige Base kristallinisch erstarrte (2.75 g, Schmp. 40~42°). Beim Umkristallisieren der letzteren aus Benzol-Benzin wurden 1.8 g farblose rhombische Blättern (XII) vom Schmp. 76~77° erhalten. C₁₀H₁₄N₂—Ber.: C, 74.03; H, 8.70; N, 17.27. Gef.: C, 73.80; H, 8.02; N, 17.47. Bei einer Mischprobe mit (XI) schmolzes bei 49~57°.

2-Methyl-7-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin (XIII)—2.66 g (XI) wurden in einer Mischung aus 4 g konz. H₂SO₄ und 30 ccm H₂O gelöst und bei 0~2° mit einer Lösung von 1.24 g NaNO₂ diazotiert. Die Reaktionslösung wurde nun auf 40 ccm siedender 10% H₂SO₄ eingetropft (heftige N₂-Entwicklung) und dann noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde Natron-alkalisch gemacht und mit Äther nicht phenolische Substanz ausgezogen (0.08 g).

Die Natron-alkalische H₂O-Schicht wurde mit NH₄Cl gesättigt, über Nacht stehengelassen und der ausgeschiedene kristallinische Niederschlag (2.43 g, Schmp. 165~167°) aus Aceton umkristallisiert. Farblose rhombische Prismen (XIII) vom Schmp. 168~169°. Chlorhydrat: Würfel aus EtOH, Schmp. 243~245°. Benzoat: Blättchen aus wasserhaltigem EtOH, Schmp. 96~97°.

2-Methyl-6-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin (XIV)—0.22 g (XII) wurden ganz analog wie beim (XI) diazotiert, zersetzt und weiter aufgearbeitet. 0.16 g Prismen (XIV) vom Schmp. 183~184°. Eine Mischprobe mit (XIII) schmolz unter 150°.

Chlorhydrat: Prismen aus EtOH, Schmp. 251~252°.

Zusammenfassung

Die Nitrierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (I) und seinem 2-Methyl- bzw. 2-Acetyl-derivate (II bzw. III) wurde unter milder Bedingung untersucht. (I) und (II) ergaben dabei ausser dem 7-Nitroderivat, dem Hauptprodukt, noch eine kleine Menge 6-Nitroderivat. Aus (III) konnte man ausser dem 7-Nitroderivat nur ein Mononitroderivat des 2-Acetyl-1-oxo-tetrahydroisochinolins rein isolieren.

(Eingegangen am 26. April, 1958)