

152. Isochinoline

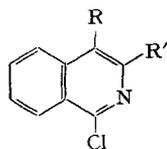
2. Mitteilung [1]

Die Alkoholyse von 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin
und von 1-Chlor-4-chlormethyl-3-methyl-isochinolinvon F.-H. Marquardt¹⁾

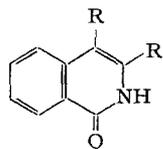
(24. V. 67)

Beim Versuch, 3-Hydroxymethyl-4-methyl-isocarbostryl (III d) durch Einwirkung von alkoholisch-wässriger Natronlauge auf 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin (I) darzustellen, hatte JONES [2] anstelle der erhofften Substanz ein nicht identifiziertes flüssiges Produkt erhalten, von dem er als einziges Merkmal eine Ätherbande bei 1110 cm^{-1} im IR.-Spektrum angab.

Durch längeres Kochen von I in Äthanol gelang es uns nun, als Hauptprodukt eine kristalline Substanz herzustellen, die im IR.-Spektrum neben der schon von JONES erwähnten Bande bei 1110 cm^{-1} auch eine starke Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} und eine NH-Bande bei 3350 cm^{-1} aufweist. Auf Grund dieser Carbonylbande, die schon von JONES bei verschiedenen anderen Derivaten des Isocarbostryls beobachtet worden war, sowie der auf die Formel $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ stimmenden Mikroanalyse, konnte diesem Produkt die Struktur des 3-Äthoxymethyl-4-methyl-isocarbostryls (III b) zugeordnet werden, womit auch das Vorhandensein der NH-Bande erklärt wäre.



	R	R'
I	CH_3	CH_2Cl
II	CH_2Cl	CH_3



	R	R'
III a	CH_3	CH_2OCH_3
III b	CH_3	$\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$
III c	CH_3	CH_2Cl
III d	CH_3	CH_2OH
IV a	CH_2OCH_3	CH_3
IV b	$\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	CH_3
IV c	CH_2Cl	CH_3

Bei der Umsetzung von I mit Methanol wurden je nach Reaktionsdauer Gemische von 3-Methoxymethyl-4-methyl-isocarbostryl (III a)¹⁾ und 3-Chlormethyl-4-methyl-isocarbostryl (III c)²⁾ oder aber das Methoxy-Derivat III a als einziges Produkt erhalten. So ergab beispielweise 5tägiges Kochen am Rückfluss nur III a, welches auf Grund der bei III b angeführten Überlegungen (Ätherbande bei 1100 cm^{-1} , Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} , NH-Bande bei 3300 cm^{-1}) identifiziert wurde. Bei wesentlich

¹⁾ Neue Adresse (gilt auch für Anfragen betr. Separata): CIBA PHARMACEUTICAL COMPANY, Summit, New Jersey, USA.

²⁾ Die Mikroanalyse stimmt mit dieser Struktur überein.

kürzerer Reaktionsdauer wurde jedoch neben IIIa als zweites Produkt IIIc isoliert, welches im IR.-Spektrum ebenfalls die für Isocarbostryle charakteristische Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} aufweist, während die Ätherbande fehlt.

Bei der analogen Behandlung von I mit Äthanol wurde IIIc nur in sehr niedriger Ausbeute erhalten. Selbst wenn die Reaktionsdauer so kurz gewählt wurde, dass ein Teil des Ausgangsmaterials I unverändert blieb, war der Anteil von IIIc im Reaktionsgemisch unbedeutend. In diesem Punkte unterscheiden sich demnach die Umsetzungen von I mit Methanol und mit Äthanol.

Die analogen Reaktionen von 1-Chlor-4-chlormethyl-3-methyl-isochinolin (II) mit Methanol und Äthanol verliefen viel schneller als jene mit I. Als Hauptprodukte wurden dabei 4-Methoxymethyl-3-methyl-isocarbostryl (IV a) und 4-Äthoxymethyl-3-methyl-isocarbostryl (IV b)²⁾ erhalten, die auf Grund ihrer IR.-Spektren (Ätherbande bei 1090 cm^{-1} und Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} für IV a und IV b, und NH-Bande bei 3300 cm^{-1} für IV a und 3350 cm^{-1} für IV b) identifiziert wurden. Es wurde ausserdem ein Nebenprodukt isoliert, jedoch in so kleiner Menge, dass keine Mikroanalyse durchgeführt werden konnte. Auf Grund seines IR.-Spektrums (Carbonylbande bei 1650 cm^{-1} , keine Bande bei 1100 cm^{-1}) und in Analogie zu IIIc nehmen wir an, dass es sich hierbei um 4-Chlormethyl-3-methyl-isocarbostryl (IV c) handelt.

Ich danke Herrn Dr. Kd. MEIER für seine Unterstützung bei der Abfassung des Manuskripts, sowie Herrn V. LUPP für die sorgfältige Durchführung der experimentellen Arbeit. Die Analysen wurden in unserem Mikroanalytischen Labor unter der Leitung von Herrn Dr. PADOWETZ durchgeführt.

Experimentelles³⁾. — *Behandlung von 1-Chlor-3-chlormethyl-4-methyl-isochinolin (I) mit Methanol.* — a) *Präparativer Ansatz:* Eine Lösung von 25 g I in 1 l Methanol wurde 80 Std. gekocht. Fraktionierte Kristallisation durch wiederholtes teilweises Einengen der Reaktionslösung ergab 3,84 g IIIc und 11,5 g IIIa.

IIIc: aus Methanol und aus Toluol umgelöst, Smp. $258\text{--}259^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ONCl}$	Ber. C 63,62	H 4,85	N 6,75	Cl 17,07%
	Gef. „ 63,69	„ 4,92	„ 6,87	„ 16,92%

IIIa: aus Methanol umgelöst, Smp. $157\text{--}158^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 70,91	H 6,45	N 6,89%	Mol.-Gew. 203,23
	Gef. „ 70,49	„ 6,42	„ 7,09%	„ 219

b) *Einfluss der Reaktionsdauer auf die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches:* Lösungen von 5 g I in 200 ml Methanol wurden eine bestimmte Zeit gekocht und die erhaltenen Produkte durch fraktionierte Kristallisation getrennt (die Mutterlauge enthielt jeweils, nach dem IR.-Spektrum beurteilt, praktisch nur noch IIIa). So wurden erhalten:

Reaktionsdauer	25 Std.	43 Std.	112 Std.
Isoliert			
{ IIIa	2,1 g	3,7 g	1,5 g
{ IIIc	2,1 g	4,4 g	—

³⁾ Die Darstellung der verwendeten Ausgangsmaterialien ist in der ersten Mitteilung dieser Serie [1] beschrieben. Die Smp. wurden im Apparat nach Dr. TOTTOLI bestimmt und sind korrigiert. Die IR.-Spektren wurden in 2-proz. Methylenchlorid-Lösungen auf einem INFRACORD-Spektrophotometer, Mod. 137, aufgenommen, wobei die Wellenlängen durch die Banden bei $3,42\ \mu$ und $9,75\ \mu$ des Polystyrols korrigiert wurden. Die Molekulargewichte wurden vaporometrisch bestimmt.

Behandlung von I mit Äthanol. – a) *Präparativer Ansatz:* Die Reaktion und Aufarbeitung wurden analog der Methanolyse von I durchgeführt, jedoch mit 88 Std. Reaktionszeit. Als Hauptprodukt wurden 15,2 g III b erhalten; aus Äthanol umgelöst, Smp. 151–153°.

$C_{13}H_{15}O_2N$	Ber. C 71,85	H 6,96	N 6,45%	Mol.-Gew. 217,2
	Gef. „ 71,88	„ 7,00	„ 6,47%	„ 235

Als Nebenprodukt wurden 0,65 g III c isoliert.

b) *Einfluss der Reaktionsdauer auf die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches:* Diese Untersuchung wurde analog den Methanolyse-Versuchen durchgeführt (die Mutterlaugen enthielten jeweils, nach den IR.-Spektren beurteilt, praktisch nur noch III b). Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Reaktionsdauer	12 Std.	22 Std.	67 Std.
Isoliert { I	3,3 g	1,6 g	–
III b	–	2,1 g	4,6 g
III c	–	0,4 g	–

Umsetzung von 1-Chlor-4-chlormethyl-3-methyl-isoquinolin (II). – a) *Mit Methanol:* Eine Lösung von 1 g II in 50 ml Methanol wurde 17,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Durch stufenweises Einengen des Reaktionsgemisches wurden insgesamt 0,83 g IV a, Smp. 214–215°, als einziges Produkt erhalten. Zur Analyse wurde dieses Produkt aus Methanol umgelöst.

$C_{12}H_{13}O_2N$	Ber. C 70,91	H 6,45	N 6,89%	Mol.-Gew. 203,23
	Gef. „ 70,84	„ 6,44	„ 6,89%	„ 225

b) *Mit Äthanol:* Eine Lösung von 1 g II in 50 ml Äthanol wurde 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde das Reaktionsprodukt durch stufenweises Einengen in Fraktionen kristallisiert. So wurden 0,71 g IV b erhalten; aus Äthanol umgelöst, Smp. 180–181°.

$C_{13}H_{18}O_2N$	Ber. C 71,86	H 6,96	N 6,45%	Mol.-Gew. 217,26
	Gef. „ 71,80	„ 7,00	„ 6,17%	„ 221

Die Mutterlauge der fraktionierten Kristallisation wurde abgedampft und der Rückstand in Essigester gelöst. Beim Stehen kristallisierten 0,05 g einer nicht weiter untersuchten Substanz von Smp. 234° (Zers.).

SUMMARY

Methanolysis and ethanolysis of 1-chloro-3-chloromethyl-4-methyl-isoquinoline yield respectively 3-methoxymethyl-4-methyl-isocarbostryl and 3-ethoxymethyl-4-methyl-isocarbostryl as main products, together with some 3-chloromethyl-4-methyl-isocarbostryl. By analogous reactions, 1-chloro-4-chloromethyl-3-methyl-isoquinoline yields 4-methoxymethyl-3-methyl-isocarbostryl and 4-ethoxymethyl-3-methyl-isocarbostryl.

Entwicklungs-Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Erste Mitteilung: F.-H. MARQUARDT & M. D. NAIR, *Helv. 50*, 1469 (1967).
[2] G. JONES, *J. chem. Soc.* 1960, 1896.