

0 REAKCII 1-CHLÓR-6,7-DIMETOXYIZOCHINOLÍNU S HYDRAZÍNHYDRÁTOM

I. JEŽO, M. KARVAŠ, K. TIHLÁRIK

Oddelenie chémie prírodných látok Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied
v Bratislave

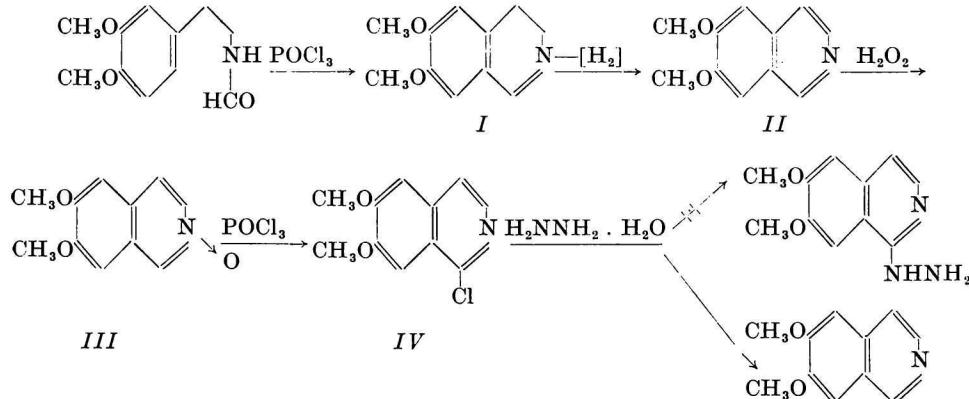
V rámci výskumu hypotenzívne účinných látok pripravili anglickí autori [1] niekoľko derivátov 1-hydrazinoizochinolínu, teda látky, ktorá je štrukturálne príbuzná 1-hydrazinoftalazínu (apresolín). Podľa ich zistenia spôsobujú soli 1-hydrazinoizochinolínu protrahované zníženie krvného tlaku, avšak hĺbka poklesu sa neuvádzajú.

Požadovaný produkt pripravili reakciou 1-chlórizochinolínu s hydrazínhydrátom v etanolovom prostredí pri 100—110°C a vzniknutý hydrochlorid 1-hydrazinoizochinolínu izolovali z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom.

V snahe pripraviť 1-hydrazino-6,7-dimetoxyizochinolín z príslušného 1-chlór-6,7-dimetoxyizochinolínu sme túto reakciu pri našich pokusoch použili, avšak sme zistili, že v danom prípade k tvorbe požadovaného produktu nedochádza a že i za miernejších podmienok (zahrievanie reakčnej zmesi vo vodnom kúpeli) sa tvorí výlučne 6,7-dimetoxyizochinolín, čiže dochádza k reduktívному odstráneniu chlóru z molekuly namiesto jeho nahradeniu hydrazínovou skupinou.

Na reakciu potrebný 1-chlór-6,7-dimetoxyizochinolín sme pripravili takto:

Z N-formylhomoveratrylamínu intramolekulovou cyklizáciou podľa Bischler—Napieralského vzniká pôsobením POCl_3 6,7-dimetoxy-3,4-dihydroizochinolín, ktorý dehydrogenizáciou za použitia Raneyovho niklu v roztavenom naftaléne prejde na 6,7-dimetoxyizochinolín. Ďalej, bežne používaná reakcia na prípravu N-oxydov [7], t. j. pôsobenie peroxydu vodíka v prostredí ľadovej kyseliny octovej vedie k tvorbe 6,7-dimetoxyizochinolín-N-oxydu, ktorý zahrievaním s POCl_3 poskytne napokon požadovaný 1-chlór-6,7-dimetoxyizochinolín. Reakčný postup možno schematicky znázorniť takto:



Produkt získaný reakciou hydrazínhydrátu s 1-chlór-6,7-dimetoxyizochinolínom sme definovali niekoľkými fyzikálno-chemickými konštantami, elementárnou analýzou a zmesnými bodmi topenia tak s bázou, ako aj hydrochloridom 6,7-dimetoxyizochinolínu, pričom tieto nevykazovali žiadnu depresiu. Vzhľadom na získané výsledky sme ďalší dôkaz zloženia získaného produktu nepovažovali za potrebný a ani sme ho neuskutočnili.

Experimentálna časť

Všetky body topenia a body varu sú nekorigované.

6,7-Dimetoxy-3,4-dihydroizochinolín (I)

Zmes 20,9 g (0,1 mól) N-formylhomoveratrylamínu (b. t. = 40 °C; b. v.₂ = 225 až 228 °C) [2], 250 ml toluénu a 50 g POCl₃ sa zahrieva 2 hodiny pod spätným chladičom. Po skončení reakcie a obvyklom spracovaní reakčnej zmesi sa získá 14,1 g, t. j. 74 % produktu s b. v.₂ = 169—170 °C; b. t. pikrát = 202—203 °C (etanol); b. t._{CH₃J} = 201 °C (r) (etanol). Literatúra [2] udáva b. t. pikrát = 204—206 °C; b. t._{CH₃J} = 202 °C (r).

6,7-Dimetoxyizochinolín (II)

Zmes 46,4 g (0,243 mól) I, 26,6 g Raneyovho niklu a 113 g naftálenu sa za silného miešania zahrieva 1 hodinu na 200 °C. Po skončení reakcie sa reakčná zmes rozpustí v éteri, katalyzátor sa odfiltruje, extrakt niekoľkokrát vyextrahuje zriedenou kyselinou soľnou a kyslé extrakty sa vákuove odparia do sucha. Odparok sa rozpustí v malom množstve vody, zalkalizuje zriedeným NaOH, vylúčený produkt sa vyextrahuje benzénom, extrakt sa vysuší bezvodou tuhou potašou, prefiltruje a k filtrátu sa pridá niekolko kvapiek sírouhlíka. Vylúčený produkt sa odsaje, filtrát odparí do sucha, odparok okyslí zriedenou kyselinou soľnou a vákuove odparí do sucha. Získaný produkt sa prekryštaluje najprv z etanolu, potom sa z neho uvoľní báza, ktorá sa vyextrahuje benzénom. Po odparení benzénu sa destilačný zvyšok prekryštaluje z éteru, čím sa získá 22 g, t. j. 47,5 % produktu s b. t. = 93—94 °C (éter); b. t._{HCl} = 216—218 °C (r) (etanol); b. t. pikrát = 225—226 °C (etanol); b. t._{CH₃J} = 223—224 °C (r) (etanol). Literatúra [3, 4, 5, 6] udáva b. t. = 93—94,5 °C; b. t._{HCl} = 208—210 °C (r), resp. 221 °C (r) (kor.); b. t. pikrát = 218 až 220 °C, resp. 225—226 °C; b. t._{CH₃J} = ca 256 °C (r) (kor.).

Pre C₁₁H₁₁O₂N · HCl ($M = 225,67$)

teoreticky	C = 58,54 %	H = 5,36 %	N = 6,20 %	Cl = 15,71 %
zistené	C = 58,63 %	H = 5,42 %	N = 6,22 %	Cl = 15,71 %

Pre C₁₁H₁₁O₂N · C₆H₅O₇N₃ ($M = 418,31$)

teoreticky	C = 48,81 %	H = 3,37 %	N = 13,40 %
zistené	C = 48,70 %	H = 3,20 %	N = 13,18 %

6,7-Dimetoxyizochinolín-N-oxyd (III)

Zmes 20 g (0,13 mól) II, 63 ml ľadovej kyseliny octovej a 10,5 ml 30 % peroxydu vodíka sa zahrieva 3 hodiny na 70 °C. Potom sa pridá opäť 7,3 ml peroxydu vodíka a zahrieva sa ďalších 9 hodín. Po ochladení sa roztok vákuove zahustí na 1/3 pôvodného objemu, destilačný zvyšok sa vyextrahuje chloroformom, extrakt sa rozotrie s vodnou pastou potaše, prefiltruje a filtrát vysuší tuhou potašou. Po odstránení nerozpustného podielu sa filtrát opäť vysuší tuhou potašou, prefiltruje a z filtrátu sa vyzráža hydrochlorid pridaním éterového chlorovodíka. Získaný produkt sa prekryštaluje z etanolu,

čím sa získá 20 g, t. j. 85 % hydrochloridu s b. t._{HCl} = 236 °C (r) (etanol); b. t. báza = = 105—106 °C (octan etylnatý); b. t. pikrát = 221—222 °C (r) (etanol); b. t._{1/2H₂PtCl₆} = = 226—227 °C (r) (etanol).

Pre C₁₁H₁₁O₃N · HCl ($M = 241,67$)

teoreticky	C = 54,67 %	H = 5,01 %	N = 5,79 %	Cl = 14,67 %
zistené	C = 54,21 %	H = 5,18 %	N = 5,87 %	Cl = 14,65 %

Pre C₁₁H₁₁O₃N · C₆H₃O₇N₃ ($M = 434,31$)

teoreticky	C = 47,01 %	H = 3,25 %	N = 12,90 %
zistené	C = 47,24 %	H = 3,52 %	N = 13,01 %

1-Chlór-6,7-dimetoxyizochinolín (IV)

Zmes 20 g (0,083 mól) III-HCl, 200 ml benzénu a 50 ml POCl₃ sa varí 2 hodiny pod spätným chladičom. Po skončení reakcie sa reakčná zmes ochladí, prídá sa 400 ml vody, benzénová vrstva sa oddelí, vodná vrstva sa zalkalizuje zriedeným NaOH a vylúčený produkt sa vyextrahuje chloroformom. Chloroformový extrakt sa vysuší najprv bezvodým síranom sodným, potom prefiltuje a odparí do sucha. Destilačný zvyšok, ktorý zakrátko stuhne, prekryštaluje sa z etanolu, čím sa získá 14 g, t. j. 76 % produktu s b. t. = = 140—141 °C (etanol); b. t. pikrát = 195—196 °C (r) (etanol); b. t._{1/2H₂PtCl₆} > 300 °C (r) (etanol).

Pre C₁₁H₁₀O₂NCl ($M = 223,65$)

teoreticky	C = 59,07 %	H = 4,51 %	N = 6,26 %	Cl = 15,85 %
zistené	C = 58,83 %	H = 4,63 %	N = 6,22 %	Cl = 15,86 %

Reakcia 1-chlór-6,7-dimetoxyizochinolínu s hydrazínhydriatom

A. 11,2 g (0,05 mól) IV, 25 g hydrazínhydriátu a 50 ml etanolu sa zahrieva 6 hodín v autokláve na 100—120 °C. Po skončení reakcie sa reakčná zmes väkuovo odparí do sucha, destilačný zvyšok sa rozpustí vo vode a zalkalizuje zriedeným NaOH. Vylúčený produkt sa vyextrahuje chloroformom, extrakt sa vysuší tuhou potašou a odparí do sucha. Destilačný zvyšok sa prekryštaluje z éteru, čím sa získá 6,9 g, t. j. 73 % produktu s b. t. = 93—94 °C (éter); b. t._{HCl} = 216—217 °C (r) (etanol); b. t. pikrát = 225—226 °C (r) (etanol); b. t._{1/2H₂PtCl₆} = 224 °C (r) (etanol).

Pre C₁₁H₁₁O₂N · C₆H₃O₇N₃ ($M = 418,31$)

teoreticky	C = 48,81 %	H = 3,37 %	N = 13,40 %
zistené	C = 48,61 %	H = 3,14 %	N = 13,40 %

B. 11,2 g (0,05 mól) IV, 15 ml etanolu a 25 g hydrazínhydriátu sa zahrieva 12 hodín vo vodnom kúpeli na 80 °C. Po skončení reakcie a spracovaní reakčnej zmesi ako v prípade ad A sa získá 5,9 g, t. j. 62 % produktu s b. t. = 93 °C (éter); b. t._{HCl} = 217—218 °C. (r) (etanol); b. t. pikrát = 224—226 °C (r) (etanol); b. t._{1/2H₂PtCl₆} = 222 °C (r) (etanol).

Pre C₁₁H₁₁O₂N · HCl ($M = 225,67$)

teoreticky	C = 58,54 %	H = 5,36 %	N = 6,20 %	Cl = 15,71 %
zistené	C = 58,75 %	H = 5,54 %	N = 6,09 %	Cl = 15,90 %

Pri oboch prípadoch sme stanovili zmesný bod topenia tak bázy, ako aj hydrochloridu získaného produktu s bázou a hydrochloridom 6,7-dimetoxyizochinolínu a nezistili sme žiadnu depresiu.

Dakujeme inž. J. Beichtovi, inž. K. Linekovi a inž. C. Pečiarovi za analýzy skúmaných látok.

Súhrn

Uskutočnili sme reakciu 1-chlór-6,7-dimethoxyisochinolínu s hydrazínhydrátom, pričom sme zistili, že namiesto očakávaného 1-hydrazino-6,7-dimethoxyisochinolínu vzniká výlučne 6,7-dimethoxyisochinolín, čiže dochádza k reduktívnomu odstráneniu chlórového atómu z molekuly na úkor tvorby požadovaného produktu.

О РЕАКЦИИ 1-ХЛОР-6,7-ДИМЕТОКСИЗОХИНОЛИНА С ГИДРООКИСЬЮ ГИДРАЗИНИЯ

И. ЕЖО, М. КАРВАШ, К. ТИГЛАРИК

Отдел химии натуральных веществ Химического института

Словацкой академии наук в Братиславе

Выходы

Осуществлена реакция 1-хлор-6,7-диметоксизохинолина с гидроокисью гидразиния и определено, что вместо ожиданного 1-гидразино-6,7-диметоксизохинолина получается только 6,7-диметоксизохинолин. Таким образом происходит восстановительное удаление атома хлора из молекулы за счет образования ожидаемого продукта.

Поступило в редакцию 6. 5. 1959 г.

ÜBER DIE REAKTION VON 1-CHLOR-6,7-DIMETHOXYISOCHINOLIN MIT HYDRAZINHYDRAT

I. JEŽO, M. KARVAŠ, K. TIHLÁRIK

Abteilung für Chemie der Naturstoffe des Chemischen Instituts an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Es wurde die Reaktion von 1-Chlor-6,7-dimethoxyisochinolin mit Hydrazinhydrat durchgeführt, wobei festgestellt wurde, das anstelle des erwarteten 1-Hydrazino-6,7-dimethoxyisochinolins ausschliesslich das 6,7-Dimethoxyisochinolin entsteht, bzw. dass es zu einer reduktiven Beseitigung des Chloratoms aus dem Molekül auf Kosten der Bildung des gewünschten Produktes kommt.

In die Redaktion eingelangt den 6. 5. 1959

LITERATÚRA

1. Brit. pat. 710 047 Ciba LTD (C. A. 1955, 7606a). — 2. Späth E., Epstein H., Ber. 59, 2796 (1926). — 3. Späth E., Polgar N., Monatsh. 51, 197 (1929). — 4. Rügheimer L., Schön P., Ber. 42, 2376 (1909). — 5. Dobson J. F., Perkin W. H. jr., J. Chem. Soc. 99, 137 (1911). — 6. Forsyth R., Kelly C. I., Pyman F. L., J. Chem. Soc. 127, 1969 (1925). — 7. Boeckelheide V., Linn W. J., J. Am. Chem. Soc. 76, 1288 (1954).

Do redakcie došlo 6. 5. 1959

Adresa autorov:

Dr. inž. Ivan Ježo, kandidát chemických vied, inž. Milan Karvaš, inž. Karol Tihlárik; kandidát chemických vied, Bratislava, Mlynské nivy 37, Chemický ústav SAV.