

Was die Antiseptika anlangt, so habe ich bereits einige Versuche mit den obenerwähnten stark bakteriziden Stoffen angestellt. Sie liefern klare, neutrale, farb- und geruchlose Lösungen, die sowohl gegenüber Licht-, Luft- und Temperatureinflüssen als auch gegenüber den Härtebildnern des Wassers unempfindlich sind. In Fällen, wo auch eine Unempfindlichkeit gegenüber OH-Ionen verlangt wird, wandelt man die stark wirkenden tertiären Amine in Salze von quartären Ammoniumbasen um. Die bakteriziden Fähigkeiten dieser Salze waren oft stärker ausgeprägt als bei den zugehörigen tertiären Aminen.

Die Synthese von guten Chemotherapeutika und Antiseptika ist deswegen eine besonders wichtige Aufgabe, weil das Pflanzenreich uns nur wenige brauchbare Waffen liefert zum Kampf gegen die gefährlichsten Feinde unserer Gesundheit, die pathogenen Protozoen und Bakterien.

Einige der in den Tabellen zusammengestellten Amine wirken nicht nur keimtötend, sondern auch stark spasmolytisch. Es zeigte sich, daß die spasmolytischen Fähigkeiten bei Verbindungen homologer Reihen oft in gleicher Weise zunehmen, wie die Basizität und die Löslichkeit in Wasser abnimmt. Ich werde über die neuen Spasmolytika, von denen manche viel günstiger wirken als Papaverin, später berichten.

Zum Schluß danke ich auch an dieser Stelle meinen Mitarbeitern, den Herren Peschke, Arp, Plüddemann und Middelhoff für ihre wertvolle Hilfe bei der Durchführung der zum Teil recht schwierigen präparativen Arbeiten.

849. Karl Kindler, Wilhelm Peschke und Gert Plüddemann:

Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von
pharmakologisch wichtigen Aminen.

XII. Mitteilung: Über Dihydro- und Tetrahydro-benzo-isochinoline
als Protozoengifte.

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hansische Universität.)

Eingegangen am 7. Oktober 1938.

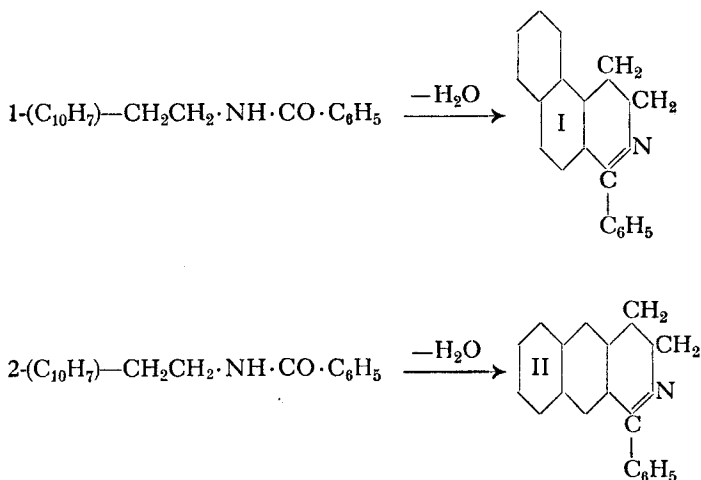
Wie wir früher¹⁾ berichtet haben, sind Derivate des (Naphthyl-2)-methylamins und des (Naphthyl-2)-äthylamins bei Protozoen sehr giftig. Das trifft nun auch, wie wir inzwischen fanden, zu für das

¹⁾ Kindler, „Über Amine in ihrer Bedeutung für die Chemotherapie“, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 272, 811 (1934); 276, 107 (1938); „Azidität, Basizität, Löslichkeit und physiologische Wirkung“, Vortr. a. d. 95. Vers. Deutsch. Naturf. u. Ärzte.

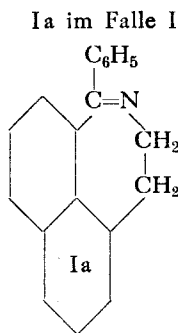
1-Phenyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-isochinolin (I) und das 1-Phenyl-3,4-dihydro-6,7-benzo-isochinolin (II), also für zwei Verbindungen, die einen Naphthalinring besitzen. Gleichfalls starke Protozoengifte sind die zugehörigen 1,2,3,4-Tetrahydroverbindungen, das 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-benzo-isochinolin (III) und das 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-benzo-isochinolin (IV).

Für die Synthese jener Verbindungen I und II haben wir einen Weg aufgefunden, der, wie wir vermuten, ganz allgemein für die Bereitung von 1-Alkyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-isochinolin und von 1-Alkyl-3,4-dihydro-6,7-benzo-isochinolin sich wird benutzen lassen. Solche Isochinoline waren bisher nicht oder nur schwer zugänglich.

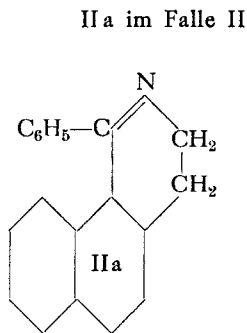
Wir gingen vom β -(Naphthyl-1)-äthylamin bzw. vom β -(Naphthyl-2)-äthylamin aus. Ihre N-Benzoylverbindungen werden durch Phosphoroxychlorid in die Dihydro-benzo-isochinoline I²⁾ und II²⁾ umgewandelt.



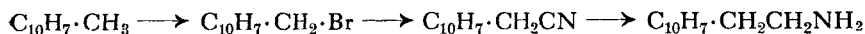
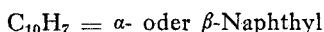
2) Es könnten auch entstehen oder mitentstehen:



und



Die zum Aufbau der Verbindungen I und II benötigten bekannten Naphthyl-äthylamine bereitet man nach der Vorschrift von F. Mayer und O. Schnecko³⁾ aus dem 1-Methyl- bzw. dem 2-Methylnaphthalin auf einem Wege, der durch die nachstehenden Formelbilder veranschaulicht sei:



Von den angedeuteten Umsetzungen verläuft die Hydrierung des (Naphthyl-1)-azetonitrils mit schlechter Ausbeute. Der Grund hierfür ist, wie wir vermuten, darin zu suchen, daß Mayer und Schnecko bei Abwesenheit von Säuren unter Verwendung von Nickel als Katalysator arbeiten. Hierbei müssen sich, entsprechend dem Mechanismus, den wir für die Hydrierung von Nitrilen aufgezeigt haben⁴⁾, neben den gewünschten primären Aminen auch die entsprechenden sekundären bilden. Ferner wird unter diesen Versuchsbedingungen, wie bereits Mayer und Schnecko festgestellt haben³⁾, die Hydrierung erschwert oder unmöglich gemacht, wenn das Nitril, was häufig der Fall ist, durch kleine Mengen schwer entfernbaren organischer Bromverbindungen verunreinigt ist.

Beide Störungen vermeidet man, wenn man die Hydrierung in eisessig-schwefelsaurer Lösung vornimmt und als Katalysator Palladium verwendet, das auf hochaktiver Kohle niedergeschlagen ist. Unter diesen Bedingungen erfolgt die Hydrierung bereits bei Zimmertemperatur und bei einem geringen Wasserstoffüberdruck, während Mayer und Schnecko bei 110 bis 200° und unter einem Druck von 20 Atm. hydrieren.

In der gleichen Weise wie das (Naphthyl-1)-azetonitril wird das (Naphthyl-2)-azetonitril zum gewünschten β -(Naphthyl-2)-äthylamin hydriert, ohne daß ein sekundäres Amin mitentsteht.

Aus ihm bereiteten wir, außer der Verbindung II, das 1-(3,4-Diäthoxyphenyl)-3,4-dihydro-6,7-benzo-isochinolin (V). Es ist ebenfalls für Protozoen stark giftig. Noch viel stärker giftig sind die Tetrahydroverbindungen von I und II, nämlich das 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-benzo-isochinolin (III) und 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-benzo-isochinolin (IV). Die Hydrierung des Isochinolinkerns erfolgt mit katalytisch angeregtem Wasserstoff bei Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat-Katalysator.

³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 1408 (1923).

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 431, 192 (1923); 485, 116 (1931); Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 271, 439 (1933).

Die synthetisierten Benzoisochinoline sind gegenüber Paramazien sämtlich viel giftiger als Chinin:

Nummer der Verbindung im Text	Relative Giftigkeit bei Paramazien, bezogen auf Chinin = 1000
I	2 000
II	2 400
III	7 500
IV	11 000
V	1 600

Versuchsteil.

1-Phenyl-3,4-dihydro-6,7-benzo-isochinolin.

1. (Naphthyl-2)-azetonitril.

Man erhält nur dann ein katalytisch gut hydrierbares (Naphthyl-2)-azetonitril, ausgehend vom 2-Methylnaphthalin, wenn das Ausgangsmaterial vollkommen schwefelfrei ist. Das war bei dem 2-Methyl-naphthalin des Handels nie der Fall. Zur Reinigung erhitzen wir es mit Natrium (auf 500 g 2-Methyl-naphthalin 30 g Natrium) unter kräftigem Rühren 8 Stunden auf 190°, filtrierten vom Natrium über Glaswolle und destillierten das Filtrat unter vermindertem Druck. Das so gereinigte 2-Methyl-naphthalin wurde nach der Vorschrift von F. Mayer und O. Schnecko⁵⁾ in das (Naphthyl-2)-azetonitril umgewandelt. Das destillierte Nitril wird vollkommen farblos erhalten, wenn man es unter Zuhilfenahme von wenig Kohle aus Petroläther (Sdp. 60 bis 95°) umkristallisiert. Es schmolz bei 81 bis 83°.

2. β -(Naphthyl-2)-äthylamin.

20 g medizinische Kohle⁵⁾ (DAB. VI) und 2 g Palladiumchlorür schüttelte man nach Zugabe von 300 ccm Wasser in einem starkwandigen Hydriergefäß solange unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm., bis das Palladiumchlorür vollständig reduziert war. Nunmehr saugte man ab, wusch den Katalysator einmal mit Alkohol und dann mehrfach mit Eisessig und spülte den Katalysator mittels 100 ccm Eisessig in das Reaktionsgefäß. Zu dem Katalysator gab man eine Lösung von 20 g (Naphthyl-2)-azetonitril in 200 ccm Eisessig und 12 g konz. Schwefelsäure. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur und einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. solange geschüttelt, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war.

Bei der Aufarbeitung wurde im Filtrat vom Katalysator die Schwefelsäure mit konz. Natronlauge neutralisiert, der Eisessig unter vermindertem Druck abgedunstet und der Rückstand mit 300 ccm 16%iger Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Chlorhydrat wurde beim Absaugen mehrfach mit Äther gewaschen. Das Filtrat vom Chlorhydrat wurde mit Äther gewaschen, darauf stark alkalisch gemacht und das abgeschiedene Amin in Äther gelöst. Diese ätherische Lösung wurde vereinigt mit der Lösung, die man erhielt, als man das feste Chlorhydrat mit 50%iger Kalilauge und Äther behandelte. Die mit festem Kaliumhydroxyd getrocknete ätherische Lösung ergab beim

⁵⁾ Bezogen von der Chem. Fabrik E. Merck.

Eindunsten einen Rückstand, der unter einem Druck von 19 mm bei 168 bis 169° siedete. Die Ausbeute betrug 66% d. Th. Mayer und Schnecko²⁾ fanden den Siedepunkt 174 bis 175° (25 mm).

3. N-Benzoyl- β -(naphthyl-2)-äthylamin.

Ein Gemisch von 4.3 g β -(Naphthyl-2)-äthylamin, 10 g Pyridin und 50 ccm Benzol wurde unter Umrühren mit einer Lösung von 4.5 g Benzoylchlorid in 50 ccm Benzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht, darauf Benzol und Pyridin unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit etwa 50 ccm Wasser versetzt. Beim Abdestillieren des Wassers unter vermindertem Druck kristallisierte das ölige Amid. Es wurde beim Absaugen nacheinander mit verdünnter Natronlauge, Wasser, verdünnter Salzsäure und nochmals Wasser gewaschen, bei 100° unter vermindertem Druck getrocknet und aus Xylol umkristallisiert. Schmp. 142 bis 143°. Mayer und Schnecko²⁾ fanden den Schmp. bei 140 bis 141°. Ausbeute 87% d. Th.

4. 1-Phenyl-3,4-dihydro-6,7-benzo-isochinolin.

Eine Lösung von 7 g N-Benzoyl- β -(naphthyl-2)-äthylamin in 180 ccm Xylol wurde nach Zugabe von 16 ccm Phosphoroxychlorid 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Bereits nach kurzem Erhitzen färbte sich die Lösung gelbbraun und trübte sich nach etwa 15 Minuten. Beim Stehen über Nacht schieden sich ein dunkelbraunes Öl und dunkle Kristalle ab.

Bei der Aufarbeitung wurde das Xylol und das unveränderte Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand mit etwa 100 ccm Wasser versetzt. Durch Abdestillieren des Wassers wurden die letzten Reste Xylol entfernt. Nunmehr wurde der Rückstand solange mit verdünnter Salzsäure ausgezogen, bis diese sich nicht mehr gelb färbte. Die vereinigten Auszüge wurden filtriert und mit überschüssigem Ammoniak versetzt. Hierbei fiel das gewünschte Amin als ein dickes, an den Gefäßwandungen haftendes Öl aus. Von ihm wurde abdekantiert und das Öl in verdünntem, siedendem Alkohol gelöst. Beim Erkalten der Lösung schied sich das Amin in farblosen Kristallen ab, die bei 127 bis 128° schmolzen. Durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol änderte sich der Schmelzpunkt nicht. Die Ausbeute an Amin betrug 56% d. Th.

5.125 mg Sbst.: 16.600 mg CO₂, 2.630 mg H₂O. — 6.45 mg Sbst.: 0.3038 ccm N (22°, 770 mm).

C₁₆H₁₅N (257.13). Ber.: C 88.67. H 5.88. N 5.45.
Gef.: C 88.34. H 5.74. N 5.57.

1-(3,4-Diäthoxyphenyl)-3,4-dihydro-6,7-benzo-isochinolin.

1. N-(3,4-Diäthoxybenzoyl)- β -(naphthyl-2)-äthylamin.

Zu einer Lösung von 1.7 g β -(Naphthyl-2)-äthylamin in 50 ccm Benzol gab man eine Lösung von 2.7 g 3,4-Diäthoxybenzoylchlorid

(frisch destilliert) in 50 ccm Benzol. Zu der auf 40° erwärmten, klaren Lösung gab man nach und nach 1 g geglühtes Kalziumoxyd. Nach beendetem Eintragen erhitzte man 1 Stunde zum Sieden, filtrierte heiß ab, engte auf 25 ccm ein und fällte das entstandene Amid durch Zusatz von etwa 25 ccm Petroläther (Sdp. 60 bis 95°). Nach dem Trocknen verrieb man das rohe Amid mit verdünnter Kalilauge und wusch es beim Absaugen nacheinander mit verdünnter Salzsäure und Wasser. Schmp. 144 bis 146°—. Ausbeute 97% d. Th.

2. 1-(3,4-Diäthoxyphenyl)-3,4-dihydro-6,7-benzo-isochinolin.

3.7 g N-(3,4-Diäthoxybenzoyl)- β -(naphthyl-2)-äthylamin und 8 ccm Phosphoroxychlorid wurden in 120 ccm trockenem Xylol gelöst und die Lösung 4 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde das Lösungsmittel und das unverbrauchte Phosphoroxychlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe des etwa gleichen Volumens Äther solange mit verdünnter Salzsäure behandelt, als sich eine gelblichgrüne Lösung bildete. Die vereinigten salzsauren Lösungen wurden filtriert und unter Rühren in eine wässrige Lösung von Natriumbikarbonat gegossen. Das sich abscheidende Amin schmolz nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol bei 148 bis 149°. Die Ausbeute betrug 83% d. Th.

5.000 mg. Sbst.: 14.605 mg CO₂, 3.020 mg H₂O. — 9.360 mg Sbst.: 0.346 ccm N (24°, 765 mm).

C₂₃H₂₃NO₂ (345.19). Ber.: C 79.95. H 6.72. N 4.06.

Gef.: C 79.69. H 6.76. N 4.28.

1-Phenyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-isochinolin.

1. (Naphthyl-1)-azetonitril.

Die Bereitung dieses Nitrils erfolgte nach den Angaben von Mayer und Schnecko²⁾. Da das Nitril auch nach sorgfältiger Destillation, unter Verwendung eines Fraktionieraufsatzes, noch stark bromhaltig war, wurde es mit Petroläther (Sdp. 60 bis 95°) gewaschen und erneut destilliert. Sdp. 195 bis 197° (20 mm). Das so gereinigte Nitril enthielt noch kleine Mengen von Bromverbindungen. Sie stören, wie sich gezeigt hat, die katalytische Hydrierung nicht.

2. β -(Naphthyl-1)-äthylamin.

Der zur Hydrierung des (Naphthyl-1)-azetonitrils benötigte Katalysator wurde in der gleichen Weise bereitet wie bei der Hydrierung des (Naphtha-2)-azetonitrils. Angewandt wurden 3 g Palladiumchlorür und 10 g Kohle. Mit diesem Katalysator wurde eine Lösung von 8 g Nitril in 200 ccm Eisessig und 4.8 g konz. Schwefelsäure hydriert. Innerhalb von etwa 16 Stunden wurde die berechnete Menge Wasserstoff abgenommen. Nunmehr wurde von der Kohle

abgesaugt und die Kohle mit etwa 200 ccm Eisessig ausgekocht. Im Filtrat schieden sich beim Erkalten 2 g weiße Blättchen ab, die bei 263° nach vorangegangenen Sintern schmolzen. Es liegt das Sulfat des β -(Naphthyl-1)-äthylamins vor. Aus dem essigsauen Filtrat wurde die Base in der üblichen Weise mit Kaliumhydroxyd in Freiheit gesetzt und in Äther gesammelt; in die getrocknete ätherische Lösung leitete man trockenen Chlorwasserstoff ein und schied aus dem erhaltenen Chlorhydrat die Base erneut mit Kalilauge ab. Sie siedete unter einem Druck von 20 mm bei 178 bis 181°. Ausbeute 64% d. Th.

3. N-Benzoyl- β -(naphthyl-1)-äthylamin.

Eine Lösung von 3.1 g Benzoylchlorid in 40 ccm Benzol ließ man in ein Gemisch von 3.4 g β -(Naphthyl-1)-äthylamin, 40 ccm Benzol und 8 g Pyridin einfließen. Nach dreistündigem Kochen am Rückflußkühler wurden etwa 50 ccm Wasser zugesetzt, dann die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Äther und verdünnter Salzsäure geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde solange mit verdünnter Salzsäure gewaschen, bis sich eine Probe der sauren Ausschüttelung auf Zusatz von Lauge nicht mehr trübte. Nunmehr wurde die ätherische Lösung nacheinander mit Soda und mit Wasser gewaschen, mit Chlorkalzium getrocknet, auf ein kleines Volumen eingeeengt und das Amid mit Petroläther (Sdp. 60 bis 95°) gefällt. Schmp. 96°. Nach Mayer und Schnecko²⁾ schmilzt das Amid bei 97°. Die Ausbeute betrug 97% d. Th.

4. 1-Phenyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-isochinolin.

1 g N-Benzoyl- β -(naphthyl-1)-äthylamin wurde gelöst in einem Gemisch von 15 ccm trockenem Xylol und 1 ccm Phosphoroxychlorid. Die Lösung färbte sich beim Erhitzen zum Sieden bereits nach 2 Minuten gelb und nach weiteren 2 Minuten trat eine Trübung auf; nach insgesamt 10 Minuten schied sich ein Öl ab. Nach dreistündigem Kochen ließ man erkalten, versetzte das Reaktionsgemisch mit etwa 20 ccm 16%iger Salzsäure, schüttelte durch und trennte das Xylol von der wässrigen Lösung. Diese wurde filtriert und das gelöste Amin mit Natriumbikarbonat gefällt. Da das Amin nicht kristallisierte, wurde es in Äther gesammelt und die ätherische Lösung nach dem Trocknen mit Pottasche eingedunstet. Die benzolische Lösung des Rückstandes wurde mit überschüssiger Pikrinsäure versetzt. Dabei schieden sich leuchtend gelbe Kristalle ab, die bei 198° zu sintern begannen und bei 200 bis 202° schmolzen.

4.975 mg Sbst.: 11.295 mg CO₂, 1.720 mg H₂O.

C₂₅H₁₈N₄O₇ (486.18). Ber.: C 61.71. H 3.73.

Gef.: C 61.89. H 3.87.

Das Pikrat wurde mit Natronlauge und Äther geschüttelt, die ätherische Lösung nach dem Trocknen mit Pottasche eingedunstet und die letzten Spuren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck

entfernt. Dabei kristallisierte das freie Amin. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 78 bis 80°.

5.062 mg Sbst.: 16.480 mg CO₂, 2.730 mg H₂O.

C₁₉H₁₅N (257.13). Ber.: C 88.67. H 5.88.

Gef.: C 88.84. H 6.04.

Mit Hilfe dieser Kristalle gelang es bei einem zweiten Versuche, das bei der beschriebenen Aufarbeitung erhaltene ölige Produkt schon in wässrig-alkoholischer Lösung zum Kristallisieren zu bringen.

1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,6-benzo-isochinolin.

0.3 g 1-Phenyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-isochinolin wurden in 70 ccm Methanol gelöst und mit 1 g Bariumsulfat-Katalysator (0.1 g Palladium auf 0.9 g Bariumsulfat) bei einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach beendigter Hydrierung (Dauer etwa 1 Stunde) wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Dabei kristallisierte ein Nebenprodukt aus vom Schmp. 203 bis 204°. Von ihm wurde abfiltriert und das Filtrat eingedunstet. Das dabei zurückbleibende Öl wurde mit 10 ccm 16%iger Salzsäure angerieben, wobei das Chlorhydrat des gewünschtenamins sofort auskristallisierte. Es wurde mit konz. Kalilauge und Äther geschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Es hinterblieb ein fester Rückstand, der aus wässrigem Alkohol umkristallisiert wurde. Die Kristalle wurden unter vermindertem Druck bei 70° getrocknet. Das Amin schmolz bei 103 bis 104°.

5.304 mg Sbst.: 17.055 mg CO₂, 3.240 mg H₂O.

C₁₉H₁₇N (259.14). Ber.: C 87.98. H 6.61.

Gef.: C 87.77. H 6.84.

1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-benzo-isochinolin.

1.5 g 1-Phenyl-3,4-dihydro-6,7-benzo-isochinolin wurden in 70 ccm Methanol gelöst und mit 1 g Bariumsulfat-Katalysator unter denselben Bedingungen wie beim 1-Phenyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-isochinolin hydriert. Auch die Aufarbeitung geschah wie beim vorstehenden Versuch. Es wurde auch hier ein kristallisiertes Nebenprodukt gewonnen (Schmp. 229 bis 230°). Das gewünschte Amin wurde aus wässrigem Alkohol umkristallisiert und unter vermindertem Druck bei 100° getrocknet. Es schmolz bei 124 bis 125°.

5.010 mg Sbst.: 16.160 mg CO₂, 3.060 mg H₂O. — 88.712 mg Sbst.: 0.432 ccm N (24°, 757 mm).

C₁₉H₁₇N (259.14). Ber.: C 87.98. H 6.61. N 5.40.

Gef.: C 88.04. H 6.84. N 5.60.