

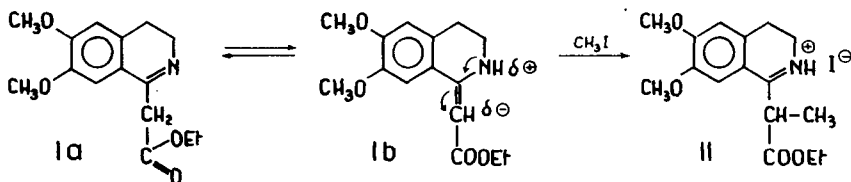
## VIZSGÁLATOK AZ IZO-KINOLIN SORBAN

### Az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin halogénezett szénhidrogén adduktumainak vizsgálata

Írta: KÓBOR JENŐ

Korábban már beszámoltunk arról [1], hogy szintézis-analógia alapján feltételezett szerkezetű 1-(etoxikarbonil-metil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin (Ia) metil-jodidos reakciója a 3,4-dihidro-izo-kinolin bázisoktól eltérő módon megy végbe. Míg valamennyi addig vizsgált 1-szubsztituált-3,4-dihidro-izo-kinolin proton-akceptor nélkül metil-jodiddal a nitrogénen bekövetkező alkilezéssel kvaterner 3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodidot eredményezett, addig az 1-(etoxikarbonil-metil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin különböző oldószerben és hőmérsékleten megkísérelt kvaternerezése során a reakció izolálható főterméke nem a várt N-metil-kvaterner származék volt. A metilezési folyamatban bizonyítottan C-metilezés és hidrojodid képződés játszódott le, vagyis a vizsgált rendszer nukleofil központja a gyűrűbezárt nitrogén helyett a gyűrű 1-es helyzetű szénatomjához kapcsolódó és etoxikarbonil-csoportot viselő szénatom. Csak a reakciótermékből felszabadított bázis ismételt metil-jodidos kezelésével lehetett N-metil kvaterner származékhoz eljutni.

A reakció mechanizmusához feltételezhető volt, hogy az etoxikarbonil-csoport negatív induktív hatása következtében fokozottan acid jellegűvé vált metilén-csoport protonját az akceptor nitrogén köti meg. Az így előállt enamin szerkezetű, mezomer állapotú tautomer Ib forma vesz részt az alkilezési folyamatban és eredményezi



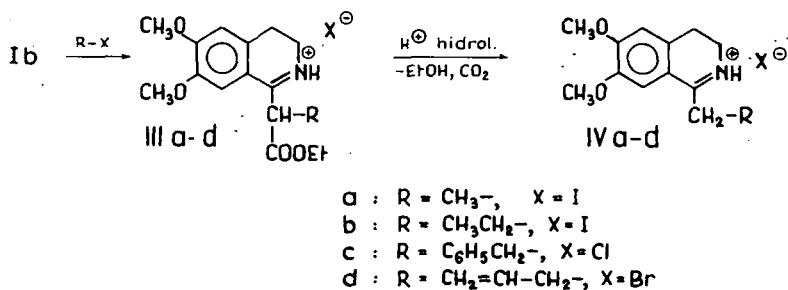
a II anyagot. Az Ib formának ez a nukleofil aktivitása analóg a  $\beta$ -dimetil-amino-krotonészter — általában az  $\alpha$ ,  $\beta$ -telítetlen tercier aminok (enaminok) — C-alkilálásával [2].

Openshaw és Whittaker korábbi spektroszkópiai vizsgálataik alapján [3] arra a következtetésre jutottak, hogy mind az 1-(etoxikarbonil-metil)-, mind pedig az azzal analóg 1-(ciano-metil)-3,4-dihidro-izo-kinolint (Ia; COOEt helyett CN) már alapállapotban is inkább a vele tautomer 1-(szubsztituált-metilén)-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinoknak kell tekintenünk (Ib). Az Ia endociklusos kettős kötésű forma csak sokképződéskor valószínűsíthető. Az exociklusos kettős kötéssel rendelkező bázis (Ib) ultraibolya spektrumának savas közegben történt tanulmányozása alapján a szubsztituált-metilén szénatom eltérő bázicitását a ciano- és etoxikarbonil-csoportok eltérő I-hatásával magyarázták. Az etoxikarbonil csoportnak a ciano-

csoportnál gyengébb *I*-hatásával értelmezhető egyrészt az 1-etoxikarbonil származék először általunk észlelt C-alkilezése, másrészt az a tény, hogy Kiss és társai [4] az 1-(ciano-metilén)-6,7-dimetoxi-tetrahydro-izo-kinolin (Ib; COOEt helyett CN) esetében azonos körülmények között megkísérelt metilezése eredménytelen maradt. Annak eldöntése, hogy a sztérikus és elektromos kölcsönhatás milyen szerepet játszik abban, hogy a monometilezett vegyület (II bázisa) további metilezésekor a nukleofil szerepet a nitrogén veszi át, további vizsgálatokat igényel.

A C-metilezési reakció bizonyítása után a továbbiakban vizsgáltuk az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin (I) különböző halogénezett szénhidrogének hatására végbemenő átalakulásait, valamint a képződött termékek és az alapvegyület savas hidrolízisét.

Különböző primer halogénezett szénhidrogének hatására (etil-jodid, benzil-klorid, allil-bromid) a metil-jodidos reakcióhoz hasonló — a kettős kötés újra-



rendeződésével — C-alkilezési átalakulás játszódott le. A folyamat eredményeként 1-(etoxikarbonil-szubsztituált-metil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidro-haloid (IIIb-d) képződött. Szerkezetüket az etil-jodidos reakció esetében (I → IIIb) az N-( $\alpha$ -etoxikarbonil-butiril)-homo-veratril-amidből megvalósított szintézissel, általában a savas hidrolízist követő azonosítással bizonyítottuk. Megjegyezni kívánjuk, hogy az I vegyület szekunder és terciér alkil-jodidokkal megkísérelt alkilálási reakciói nem vezettek eredményre. Így izo-propil-jodid alkalmazásánál a reakcióelegy feldolgozásakor azonosítható terméként a kiindulási anyag Ia tautomer terciér amin hidrojodidját tudtuk izolálni.

A vizsgált kiindulási bázis (I) és a halogénezett szénhidrogénekkal belőle képződött termékek (IIIa-d) ásványi sav hatására (a sóképzésen túl) mélyreható változást szenvednek. Híg vizes sósavval melegítve az észtercsoport hidrolízisét követő dekarboxilezéssel az etoxikarbonil-csoport eliminálódása megy végbe és a C<sub>1</sub>-en — a halogénezett szénhidrogén szénláncánál egy metilénecsoporttal megnövelt — szénhidrogéncsoporttal szubsztituált 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-izo-kinolint eredményeznek. A képződött termékek szerkezetét (IVa-d) ismert 1-szubsztituált-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-, ill. 1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin bázisok és sókkal történt azonosítással bizonyítottuk.

Fenti vizsgálatok további adatokat szolgáltatnak az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin halogénezett szénhidrogének hatására bekövetkező C-alkilezésére. Az alkilezést követő hidrolitikus átalakítás pedig az 1-alkil(aralkil, alkenil stb.)-3,4-dihidro-izo-kinolinok készítésének újabb módszerét jelentik. A kapott termékek összehasonlító spektroszkópiai vizsgálatokat tesznek lehetővé a szubsztituált 1-(etoxikarbonil-metilén)-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolinok (Ia = Ib) tautomer egyensúly tanulmányozására.

## Kísérleti rész

1. Szubsztituált 1-(etoxikarbonil-metil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinok készítése I bázisból halogénezett szénhidrogénekkal

1-(1-Etoxikarbonil-2-fenil-etil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (IIIc)

11,08 g (0,04 mól) 1-(etoxikarbonil-metilén)-6, 7-dimetoxi-1, 2, 3, 4-tetrahidro-izo-kinolin (I) 20 ml etanos oldatához fölös mennyiségű (6,5 g; 0,051 mól) benzil-kloridot adunk, majd a reakcióelegyét négy órán át visszafolyáson tartjuk. Vákuumban történő szárazra szivatas után a maradékot (15,3 g) etanol-éterből kristályosítjuk. 166 °C-on bomlással olvadó, citromsárga kristályok. Termelés 11,7 g (72,6%).

Analízis  $C_{22}H_{26}NO_4Cl$  (403,89):

Számított: C: 65,41%, H: 6,47%, Cl: 8,78%.

Talált: C: 65,70%, H: 6,55%, Cl: 8,76%.

A fenti sósavas sóból felszabadított bázis éterből (1 g 5 ml) kristályosítva 103—104 °C-on olvad. Halványsárga kristályok.

1-(1-Etoxikarbonil-2-vinil-etil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrobromid (IIIId)

5,55 g (0,02 mól) I bázis 30 ml etanos oldatához 3,6 g (0,03 mól) allil-bromidot elegyítünk és forraljuk négy órán keresztül. Az oldat bepárlása után visszamaradó kristályos anyagot etanol-éterből kristályosítjuk. 5,3 g (67%) 137—138 °C-on olvadó citromsárga termék izolálható. A belőle felszabadított bázis halványsárga olaj, amelyből hidrogén-bromiddal a 137—138 °C-on olvadó kristályos 1-(1-etoxikarbonil-2-vinil-etil)-6, 7-dimetoxi-3, 4-dihidro-izo-kinolin-hidrobromid alakítható vissza.

Analízis  $C_{18}H_{24}NO_4Br$  (398,3):

Számított: C: 54,27%, H: 6,07%

Talált: C: 54,04%, H: 6,22%

1-(1-Etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrojodid (IIIb)

3 g I bázis és 2 ml etil-jodid 8 ml etanos elegyének 25 órai forralása után a narancsvörös oldatból sárga kristályok alakjában izolálható. Termelés 0,6 g (12,7%), op.: 130—132 °C. Az N-( $\alpha$ -etoxikarbonil-butiril)-homo-veratril-amidból ciklohexid-ratálással előállított bázis hidrojodidjával (op.: 131—133 °C) depresszió nélkül olvad.

Analízis  $C_{17}H_{24}NO_4I$  (433,28):

Számított: C: 47,12%, H: 5,58%.

Talált: C: 47,41%, H: 5,72%.

2. Az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin izo-propil-jodidos reakcióterméke

11,08 g (0,04 mól) I vegyület és 7,5 g (0,044 mól) izo-propil-jodid 20 ml absz. etanos oldatát 20 órán át forraljuk. Bepárlás után a maradékból 10,7 g sárga kristályos anyag nyerhető ki, amely etanol-éterből ismételt kristályosítva 142—143 °C-on olvad. A belőle felszabadított bázis (op.: 83—85 °C), illetve annak hidrokloridja (op.: 165 °C) a kiindulási I bázis ill. sósavval alkotott sójával olvadáspont-depressziót nem mutat, vagyis az alkilezési folyamat során hidrojodid sóképzés ment végbe.

3. 1-(1-Etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrojodid (IIIb) készítése N-( $\alpha$ -etoxikarbonil-butiril)-homo-veratril-amidból

4,5 g (0,025 mól) homo-veratril-amin éa 9,4 g (0,1 mól) etil-malonsav-dietil-észter elegyét olajfürdőn 5 órán át 140—145 °C-on visszafolyáson tartjuk. Az etil-

malonsavészter felesleget vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó nyers N-( $\alpha$ -etoxikarbonil-butiril)-homo-veratril-amid (8 g) 25 ml száraz kloroformos oldatához 5 ml foszfor-oxid-kloridot adunk és két órán át vízfürdőn visszafolyatjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, majd a maradékot 60 ml vízben oldjuk, kálium-karbonáttal lúgosítjuk és háromszor 30 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot szárítás után bepároljuk, narancsvörös olaj (3,2 g, 42%). Hidrojodidja acetone-éterből ismételt kristályosítva op.: 132—133 °C. Az I bázis etil-jodidos reakcióelegyből izolált termékkel (IIIb) keverve depresszió nélkül olvad.

4. I bázis és halogénezett szénhidrogénekkal átalakított származékainak (IIIa-d) savas hidrolízise (IIIa-d  $\rightarrow$  IVa-d)

A vizsgálandó anyag hatszoros mennyiségű 2 n sósavas oldatát két órán át forraljuk, majd az oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott termék azonosítása bázis, vagy a megfelelő só alakban történt.

1-Metil-6,7-dihidro-izo-kinolin (IVa; R=H) I bázisból

Az I bázis sósavas hidrolízisterméke etanoból kristályosítva 197—198 °C-on, a belőle felszabadított és éterből kristályosított bázis 103—105 °C-on olvad. Az N-acetil-homo-veratril-aminből ciklodehidratálással nyert 1-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal (op.: 104—106 °C) és annak sósavas sójával olvadáspont-depressziót nem ad.

1-Etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin (IVa) IIIa-ból

Az I-ből metil-jodidos reakcióval kapott 1-(1-etoxi-karbonil-etil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrojodid (IIIa) (készítését lásd [1]) hidrolízis termékéből elkészített sósavas só (op.: 188—189 °C) az autentikus 1-etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrojodiddal megegyező, azzal olvadáspont-depressziót nem ad. Az I bázis kétszer metilezett származékának (IIIa-ból elkészített bázis metojodidja) (készítését lásd [1]) savas hidrolizátumából az 1-etil-2-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin képződött, melyet pikrát alakban (op.: 148—149 °C) azonosítottunk.

1-n-Propil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin (IVb) IIIb-ből

Az I vegyület etil-jodidos terméke (IIIb) hidrolizálva 1-n-propil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint eredményez, amit pikrát (op.: 174—175 °C) és sósavas só (op.: 174—175 °C) alakban azonosítottunk.

1-( $\beta$ -Fenil-etil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin IIIc-ből

Az I bázisból benzil-kloriddal kapott termék (IIIc) savas hidrolizátumát (op.: elhúzódó 90—98 °C) vízben oldjuk és lúgosítás után az oldatot éterrel extraháljuk. Szárítás után az étert bepároljuk és a maradékot acetoneban oldva metil-jodiddal kvaternerezük. Az így kapott terméket (op.: 120—124 °C) metanolban kevés víz jelenlétében nátrium-bór-hidriddel redukáljuk és az oldat bepárlása után a maradékot éterrel extraháljuk. A szárított éter lepárlása után visszamaradó anyag éterből kristályosítva 74—76 °C-on olvad. Fehér tús kristályok. Hidrobromidja etanoból kristályosítva 191—193 °C-on olvad. A más úton előállított 1-( $\beta$ -fenil-etil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin irodalmi [5—7] op.-ja: 73—75, ill. 74—75 °C, hidrobromidja 191 °C-on olvad.

1-(3-butenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin (IVd) IIId-ből

Az I bázis allil-bromidos termékének (III d) sósavas hidrolizátuma acetoneból kristályosítva 157—158 °C-on olvad. Analízis adatai az 1-(3-butenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloridra megfelelő.

Analízis  $C_{15}H_{20}NO_2Cl$  (281,78):

Számított: C: 63,93% H: 7,15%.

Talált: C: 63,60% H: 6,9%.

## Összefoglalás

Vizsgáltuk az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6, 7-dimetoxi-1, 2, 3, 4-tetrahidro-izo-kinolin (I) reakcióját halogénezett szénhidrogénekkel és a kapott termékek savas hidrolízisét. Megállapítottuk, hogy a metil-jodidos reakcióhoz hasonlóan C-alkilezés történik és a IIIb-d termékek képződnek. Mind az alapvegyület, mind pedig halogénezett szénhidrogénekkal alkotott származékai savas hidrolízisekor az etoxikarbonil-csoport eliminálódása megy végbe az 1-es helyzetben szénhidrogéncsoportot tartalmazó 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinok (IVa-d) képződése közben.

Az analízisek elvégzéséért *dr. Lakosné dr. Láng Kornéliának*, a nyújtott technikai segítségért *Szűgyi László* technikusnak tartozom köszönettel.

## IRODALOM

- [1] KÓBOR J.: Szegedi Tanárképző Főiskola Tudományos Közl. 1967, 51.
- [2] SZMUSZKOVICZ, J.: *Advances in Organic Chemistry (Method and Results)*, Vol. 4. Enamines 1—115. J. Wiley Sons, N.Y. London, 1963.
- [3] OPENSHAW, H. T., WHITTAKER, N.: *J. Chem. Soc.* 1961, 4939.
- [4] KISS P., TAKÁCS K., HARSÁNYI K., KORONITS D.: Előadás: 1-cianometil-3,4-dihidro-izo-kinolin származékok. Magyar Kémikusok Egyesülete Szerves Kémiai Konferencia, Szeged, 1969, VIII. 21—23.
- [5] BROSSI, A., BESENDORF, H., PELLEMONT, B., WALTER, M., SCHNIDER, O.: *Helv. chim. Acta* 43, 1459, 1960.
- [6] RHEINER, A., BROSSI, A.: *Helv. chim. Acta*, 45, 2590, 1962.
- [7] KNABE, J., ROLOFF, H.: *Chem. Ber.* 97, 3452, 1964.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГАЛОНДИРОВАННЫХ УГЛЕВОДОРОДНЫХ АДДУКТОВ 1-(ЭТОКСИ-КАРБОНИЛ-МЕТИЛЕН)-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРА- ГИДРО-ИЗО-КИНОЛИНА

*Е. Кобор*

Автор рассматривал реакцию 1-(этоксикарбонил-метилэн)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изо-кинолина (I) с галондированными углеводородами и кислотную гидролизу полученных продуктов. Он определил, что в процессе реакции с алкилированием типа „С” образуются продукты IIIa—d. Как и основное соединение (I), так и дериваты, созданные с галондированными углеводородами, при кислотной гидролизе с элиминированием группы этокси-карбонила в положении C<sub>1</sub> даёт в результате 6,7-диметокси-3,4-дигидро-изо-кинолины, содержащие группу углеводорода.

## UNTERSUCHUNG DER HALOGENISIERTEN KOHLENWASSERSTOFFADDUKTE DES 1-(AETHOXYCARBONYL-METHYLEN)-6,7-DIMETHOXY-1, 2, 3, 4- TETRAHYDRO-ISO-CHINOLINS

Von

*J. Kóbor*

Verfasser hat die Reaktion des 1-(Aethoxycarbonyl-methylen)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-iso-chinolin (I) mit halogenisierten Kohlenwasserstoffen und die säurige Hydrolyse der erhaltenen Produkte untersucht und festgestellt, dass im Laufe der Reaktion mit C-Alkylierung die Produkte III a-d entstehen. Die säurige Hydrolyse sowohl der Grundverbindung (I) als auch ihrer mit halogenisierten Kohlenwasserstoffen gebildeten Derivate liefert — unter Eliminierung der Aethoxycarbonyl-Gruppe die in C<sub>1</sub>-Position eine Kohlenwasserstoffgruppe enthaltenden 6,7-Dimethoxy-3, 4-Dihydro-iso-chinoline (IV a-d.).