

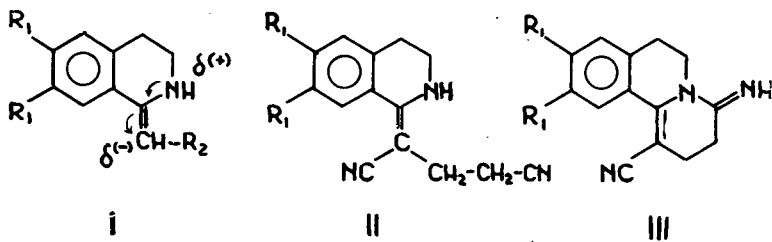
VIZSGÁLATOK AZ IZO-KINOLIN SORBAN
Az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
izo-kinolin akril-nitril adduktjának vizsgálata

Írta: KÓBOR JENŐ és SOHÁR PÁL

Előző közleményeinkben [1, 2] beszámoltunk az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (Ia) halogénezett szénhidrogének hatására bekövetkező átalakulásáról. Bizonyítottuk, hogy a tanulmányozott rendszer nukleofil központja nem a gyűrűbezárt nitrogén, hanem az izo-kinolinváz 1-es helyzetű szénatomjához kapcsolódó és az etoxikarbonil-csoporttal szomszédos szénatom. Az Ia-vegyületnél észlelt C-alkilezés analóg az 1-es helyzetben benzil-csoporttal szubsztituált kvaterner-izo-kinolinium sókból lúg hatására előálló izo-bázisok C-metilézésével [3] és általában az α, β -telítetlen tercier aminok (enaminok) C-alkilezésével [4].

Az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin metilén-csoportjának nukleofil aktivitását kiaknázva a meglévő izo-kinolin gyűrűhöz 1,2-helyzetben csatlakozó új hattagú ciklus kialakítását tűztük ki célul.

OPENSHAW és WHITTAKER [5] megállapították, hogy az 1-(ciano-metilén)-tetrahidro-izo-kinolinok (Ib) és akril-nitril reakciója erélyes körülmények mellett a metilén-csoportban bekövetkező kondenzációval ciano-etil-származékokat (II) eredményez, melyek sav, vagy bázis katalízissel benzo-kinolizin származékokká (III) ciklizálhatók. Ha az 1-szubsztituált izo-kinolinok (Ib) akril-nitriles reakcióját nátrium-etoxid alkoholos oldatában végezték, úgy közvetlenül kapták a megfelelő benzo-kinolizin (III) származékokat. Azt tapasztalták, hogy alkoholos nátrium-etoxidban



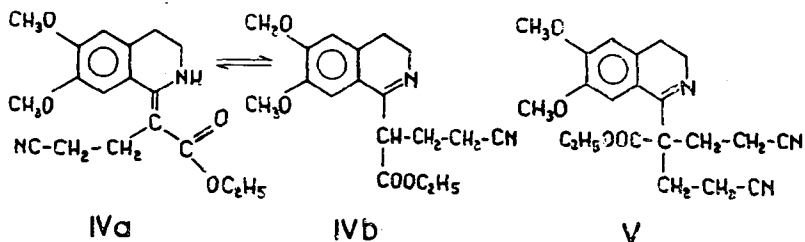
a : $R_1 = \text{CH}_3\text{O}$, $R_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$
 b : $R_1 = \text{CH}_3\text{O}$ vagy H , $R_2 = \text{CN}$

1. ábra

az 1-(etoxikarbonil-metilén)-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (Ia, $R_1 = \text{H}$) akril-nitril addíciója az 1-(ciano-metilén)-származékokhoz (Ib) viszonyítva nehezebben megy végbe.

Figyelembevételül az 1-(szubsztituált-metilén)-tetrahidro-izo-kinolinok (Ia, Ib) — korábban protonálódási és alkilezési folyamatokban észlelt, a ciano- ill. etoxi-kar-

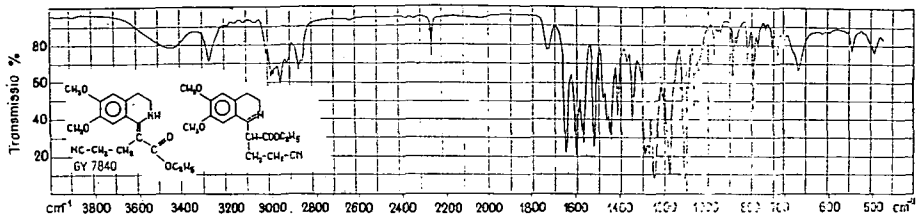
bonil-csoportok eltérő $-I$ hatásával értelmezhető — nukleofil aktivitását [5, 6], bázis katalízis nélkül vizsgáltuk az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (Ia) akril-nitriles reakcióját. Azt tapasztaltuk, hogy a ciano-metilén-származékokhoz (Ib) viszonyítva az akril-nitril addíció enyhébb körülmények között jó termeléssel végbemegy. Hosszabb hevítésnél a reakcióelegyből a



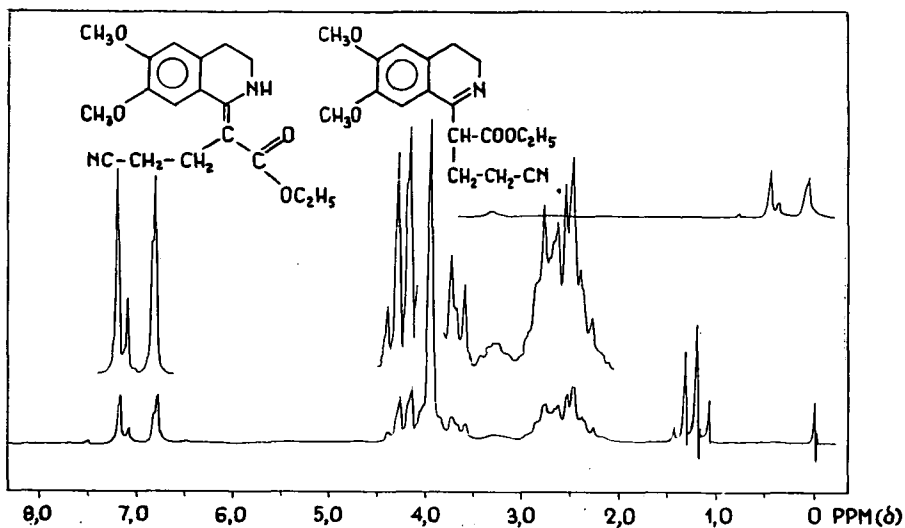
2. ábra

mono(ciano-etil)-vegyület (IV) mellett a di(ciano-etil)-származék (V) is izolálható. A kapott ciano-etil-származékok szerkezetét (IV, V) spektroszkópiai adatok támasztják alá.

Az IR és NMR spektrumok (3. és 4. ábra) egyaránt azt valószínűsítik, hogy



3. ábra



4. ábra

IV-vegyület a felvételi körülmények között két tautomer szerkezettel jellemezhető, s az egység a gyűrűn kívül C=C kettős kötést tartalmazó IVa forma javára van eltolva. Mivel az analóg abszorpciók túlságosan közel vannak egymáshoz, a tautomer arányt nem sikerült meghatározni, az azonban megállapítható, hogy a konjugált IVa forma van túlsúlyban. Az sem kizárt, hogy emellett IVa tautomer cisz- és transz izomerjei is egyidejűleg jelen vannak, bár a transz izomer előfordulása a cisz formát stabilizáló kelátszerkezet miatt kevésbé valószínű. Azt, hogy a IV szerkezettel jellemezett anyag legalább két komponens keveréke a $\nu\text{C}=\text{O}$ IR-sáv és a δCH_3 , δOCH_2 ill. δArH NMR-jelek felhasadása bizonyítja. A IVa \rightleftharpoons IVb tautomer egyensúly kialakulását és a IV szerkezetet valószínűsítő IR és NMR adatok:

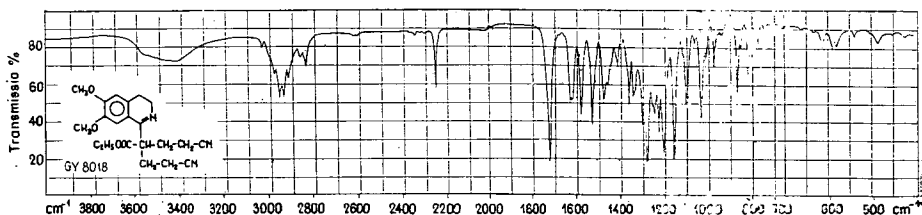
IR νNH (exo C=C kötés): 3260; $\nu\text{C}\equiv\text{N}$: 2240; $\nu\text{C}=\text{O}$: 1730, gyenge (nem konjugált: endo C=N kötés) és 1635, erős (kelát: konjugált exo C=C kötés). Metoxisávok: 2840, 1165; észtersávok: 1235, 1095; aromás sávok: 1590, 1510, 785; $\nu\text{C}=\text{N}$: 1555 cm^{-1} .

NMR δCH_3 , triplett: 1.20 és 1.33; δOCH_3 : 3.92; δOCH_2 : 4.20 és 4.25; δArH 6.78 és 6.81 ill. 7.08 és 7.18 ppm.

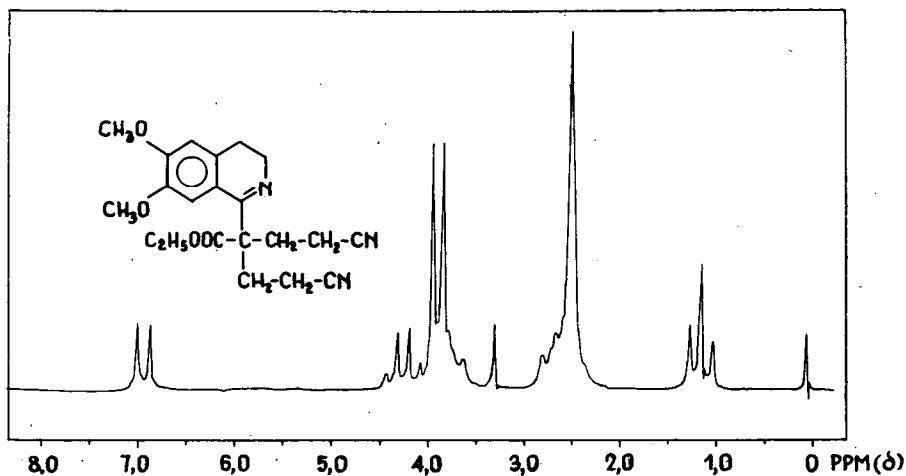
Az V vegyület egységes, endociklusos C=N kötést tartalmazó szerkezetét alátámasztó fontosabb spektrumadatai az alábbiak:

IR (5. ábra) $\nu\text{C}\equiv\text{N}$: 2250; $\nu\text{C}=\text{O}$ (észter); 1710; metoxisávok 2830, 1190; észtersávok: 1270, 1145; aromás sávok: 1615, 1600, 1515, 860; $\nu\text{C}=\text{N}$ sáv: 1565 cm^{-1} .

NMR (6. ábra) δCH_3 , triplett: 1.09 ($J=7$ Hz); δCH_2 (10 H, C-metiléncsoportok) $\sim 2,5$ ppm; δOCH_3 (6 H): 3.78 és 3.88; $\delta\text{NCH}_2 \sim 3,75$, triplett; δOCH_2 , kvartett: 4.20; δArH : 6,80 és 6.94 ppm (2 H).



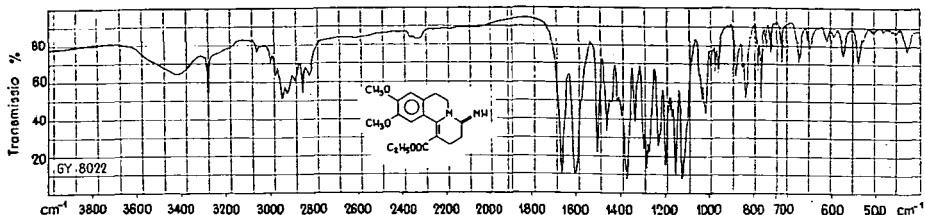
5. ábra



6. ábra

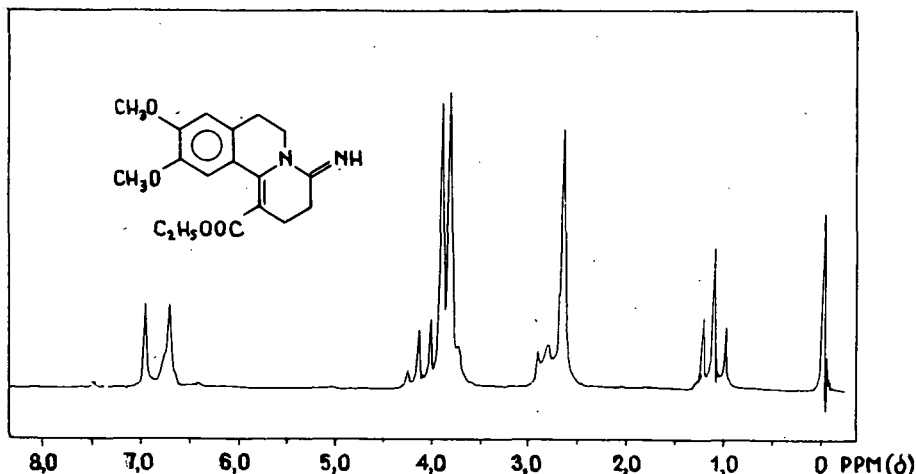
Megjegyezzük, hogy a mono(ciano-etil)-származéknak (IV) nincs jól definiált olvadáspontja. A többször megismételt előállítás során nyert anyagok olvadáspontja kb. 10 °C szórást mutat, ill. a nagyobb olvadáspontú anyagoknál állás közben olvadáspont-csökkenés tapasztalható. Az eltérő olvadáspontú anyagok között sem spektroszkópai, sem kromatográfai vizsgálattal nem tudtunk különbséget tenni.

A mono-(ciano-etil)-vegyület (IV) nátrium-etoxid alkoholos oldatában szobahőmérsékleten az 1-(ciano-metilén)-vegyületek mono(ciano-etil)-származékaihoz (II) hasonlóan, de azoknál gyengébb termeléssel VI-amidin képződéssel ciklizálódik. Ez a termék (VI) akkor is képződik, ha a mono(ciano-etil)-vegyület (IV) híg sósavas oldatát rövid időn át forraljuk. A VI gyűrűs amidin szerkezetet az alábbi IR és NMR adatok (v. ö. 7. és 8. ábrákkal) támasztják alá.



7. ábra

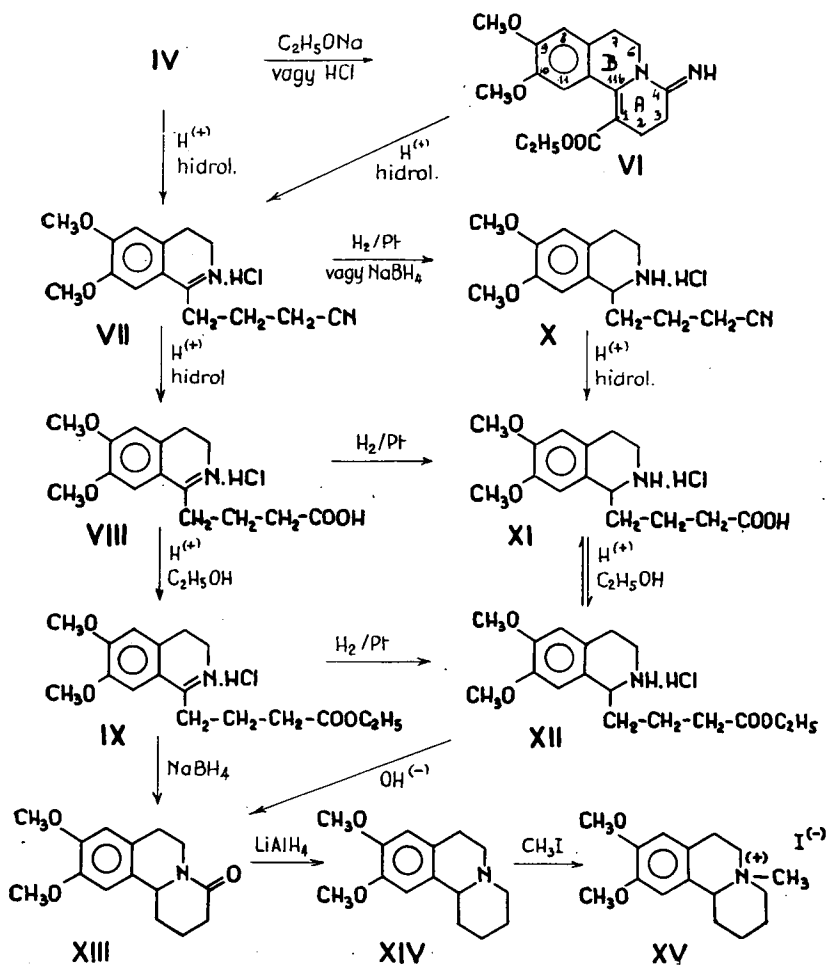
IR ν NH (monomer): 3300 cm^{-1} ; ν C=O (konjugált észter): 1675 cm^{-1} ; ν C=N (amidin): 1615 cm^{-1} ; ν C—O (észter és metoxi-csoportok): 1290, 1275, 1240, 1210, 1165, 1135 cm^{-1} .



8. ábra

NMR δ CH₃ (etil, 3 H), tripllett: 1.13 ($J=7$ Hz); δ CH₂ (4H, „A” gyűrű), szingulett: 2.67; δ ArCH₂ (2H, „B” gyűrű), tripllett: 2.83 ($J=6$ Hz); δ NCH₂ (2H, „B” gyűrű), tripllett: 3.84 ($J=6$ Hz); δ OCH₃ (3—3H), szingulett: 3.83 és 3.92; δ CH₂ (etil, 2H), kvartett: 4.12 ($J=7$ Hz); δ ArH (1H, 8-as), szingulett: 6.73; δ ArH (1H, 11-es), szingulett: 6.98 ppm.

Mind a mono(ciano-etil)-származék (IV), mind pedig a belőle ciklizációval létrejött amidin (VI) savas hidrolízissel mélyreható szerkezeti változást szenved. Megegyezésben az 1-(etoxikarbonil-metilén)-tetrahydro-izo-kinolinnal (Ia) és metilén szénatomján alkilcsoporttal szubsztituált származékaival, savas hidrolíziskor az etoxikarbonil-csoport eliminálódik. A mezomer enamín szerkezetet stabilizáló etoxikarbonil-csoport lehasadása következtében a tautomer egyensúly az exociklusos kettőskötésű forma kizárólagos előfordulásának megfelelő állapot felől eltolódik az endociklusos kettőskötésű 3,4-dihydro-izo-kinolin forma irányába. A reakció körül-



9. ábra

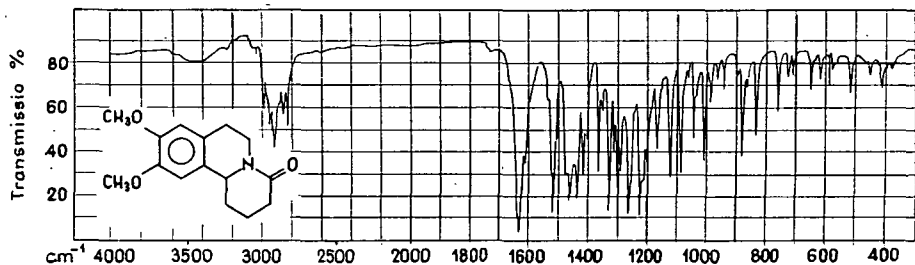
ményeitől (hőfok, reakcióhő) és a reakcióelegy feldolgozásmódjától (lásd: kísérleti rész) függően a mono(ciano-etil)-addukt (IV) hidrolízisével különböző 1-szubsztituált-6,7-dimetoxi-3,4-dihydro-izo-kinolin származékokhoz (VII—IX) jutottunk. A szerkezetek kémiai és spektroszkópai módszerekkel történő megállapítása, valamint az e vegyületek között fenálló genetikai összefüggések tisztázásával lehetőség nyílt

arra, hogy a hidrolitikus átalakítás során a VI—IX származékok valamelyikének képződési arányát megnöveljük. Az izolált termékek szerkezetéről és a közöttük fennálló kapcsolatokról a 9. ábra, fontosabb, a feltételezett szerkezetet igazoló spektrumadataikról az 1. táblázat nyújt áttekintést.

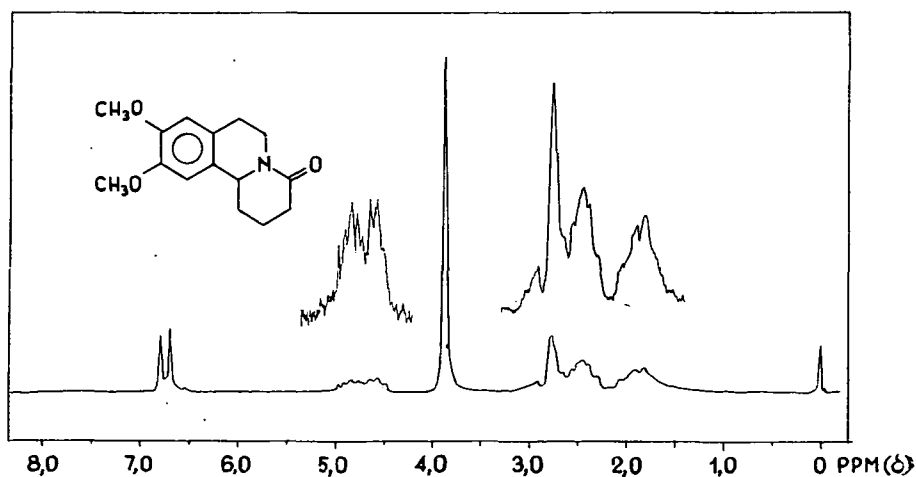
A képlettáblázatban közölt reakcióúton előállított XII vegyület [1—(3-etojikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid] lúgos oldatából éteres extrakcióval neutrális karakterű anyag izolálható, melynek XIII szerkezetét az elemi összetétel és a spektroszkópiai adatok egyaránt alátámasztják. Keletkezése a δ -helyzetű amino- és etoxikarbonil-csoportok között végbemenő intramolekuláris kondenzációval értelmezhető. A XIII-as termék egy lépésben is képződik, ha az 1-(3-etojikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint (IX bázist), vagy hidrogén-kloridját nátrium-bór-hidriddel redukáljuk. Utóbbi módszer megegyezésben mások korábbi tapasztalataival [7—9] igen előnyös hasonló jellegű átalakítások megvalósítására.

A XIII szerkezetet bizonyító spektrumadatok (10. és 11. ábra) a következők. IR-spektrum: 1635 cm^{-1} ; amid-I sáv. A XIII prekuzóira, vagyis a XII ill. IX izo-kinolin-észterekre jellemző, s az észter-, NH-, ill. C=N-csoportoktól származó sávok nem jelentkeznek.

NMR spektrum: δCH_2 (1, 2, 3, 7 és az egyik 6-os, 9H): 90—190 Hz (összeolvadt multipllett); δOCH_3 (9, 10), szingulett: 3.84 ppm (6 H); δCH (11b) és δCH_2 (6-os



10. ábra



11. ábra

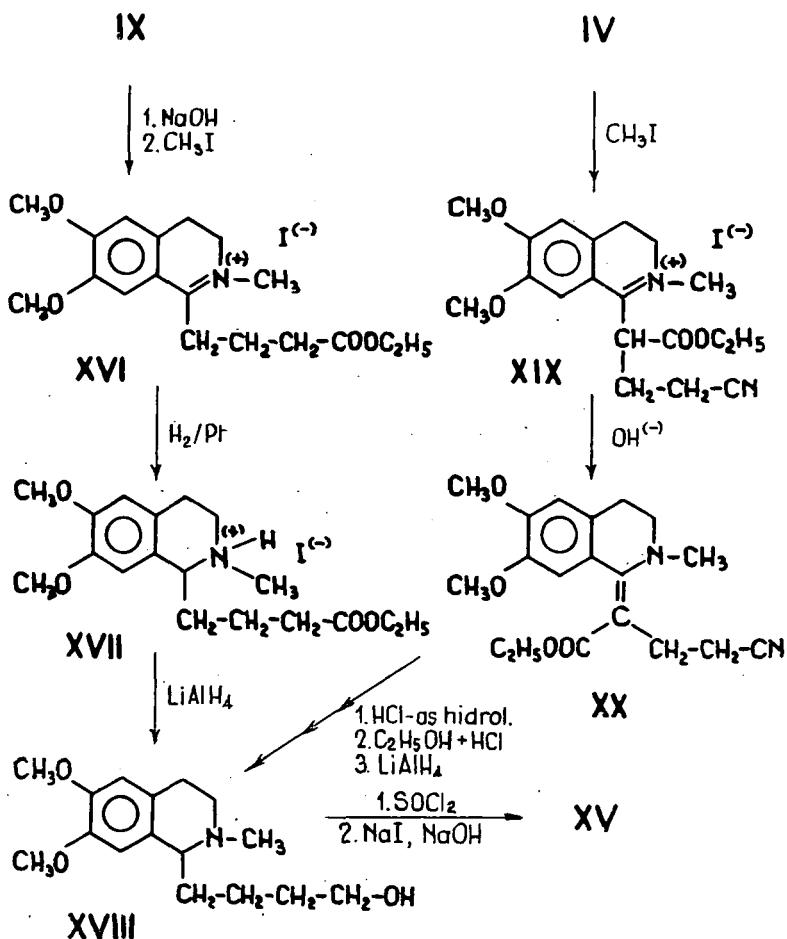
1. táblázat
A VII—IX vegyületeknek a szerkezetbizonyítás szempontjából
döntő spektroszkópai adatai

Vegyület		VII	VIII	IX
Az IR sávok frekvenciája cm ⁻¹ -ben (KBr pasztillában)	$\nu\text{N}+\text{H}$	3100—2400	3300—2300 ^a	3100—2400
	$\nu\text{C}=\text{N}$	2240	—	—
	$\nu\text{C}=\text{O}$ (sav)	—	1735	—
	$\nu\text{C}=\text{O}$ (észter)	—	—	1700
	$\nu\text{C}=\text{N}^+$	1665	1650	1650
	$\beta\text{N}+\text{H}$	1570	1560	1550
	$\nu\text{C}-\text{O}$	1300, 1290, 1280, 1230	1300, 1285, 1275, 1220, 1210,	
	$\nu\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}_{\text{Ar}}$	1160, 1070 1615, 1520	1150, 1070 1605, 1505	1590, 1520, 1490
Az NMR jelek kémiai eltolódása (δ), ppm-ben ($\delta_{\text{TMS}}=0$) CDCl ₃ -as (VII és IX) ill. D ₂ O-s (VIII) oldatban	δCH_3 (etil, 3 H)	—	—	1,25 triplétt (J=7 Hz)
	δCCH_2 (2H)	~2,1 multiplétt	~2,2, multiplétt	~2,15, multiplétt
	$\delta\text{CH}_2\text{CN}$ (2H)	~2.55, triplétt	—	—
	$\delta\text{CH}_2\text{CO}$ (2H)	—	2,75, triplétt (J=6 Hz)	2.60, triplétt (J=6 Hz)
	$\delta\text{CH}_2\text{C}$ (4H)	~3.3 ^b	~3.25 ^b	~3,2 ^b
	δNCH_2 (2H)	~3.8 triplétt ^c	4.05, triplétt ^c	~3.9, triplétt ^d
	δOCH_3 (6H)	3,90 és 3,95 ^e	4,00 és 4.10 ^e	4,03
	δCH_2 (etil, 2H)	—	—	4.15, kvartétt ^d
$\delta\text{Ar H}$ (2H)	7,20 és 7,50 ^e	7,23 és 7,52 ^e	6.95 és 7.65 ^e	

- a. A νOH (sav) sávval összeolvadva.
 b. Két triplétt összeolvadva.
 c. δOCH_3 jelekkel összeolvadva.
 d. Egymással és a δOCH_3 jellel összeolvadva.
 e. Két szingulett.

egyik H): 260—310 Hz (összeolvadt multipliett); δ_{ArH} (8, 11), szingulett: 6.60 és 6,67 ppm (1—1H).

A XIII vegyület szerkezetét bizonyítja továbbá az a tény is, hogy lítium-alumínium-hidrides redukciójával, ill. azt követő metilezéssel a CHILD és PYMAN [10] által más úton már előállított 9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizin-hidrokloridhoz (XIV) ill. metojodidhoz (XV) jutottunk.



12. ábra

Fenti vizsgálatokat kiegészítve a kvaterner 1-szubsztituált-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolínium-sókból (XVI, XIX) „fordított” úton is elkészítettük a hidrogénezett benzo-kinolizin kvaterner só (XV). Az átalakítás reakciósorozatáról a 12. ábra nyújt áttekintést.

Kísérleti rész

1. Az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin reakciója akril-nitrillel

a. Ia → IV

18 g (0,065 mól) 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (Ia) 15 ml (12 g, 0,226 mól) akril-nitriles oldatát 3 órán át vízfürdön visszafolyatjuk. Az akril-nitril felesleget csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó vöröses barna olajat 30 ml éterrel elkeverjük és lehűtjük. Az akril-nitriles addukt állás közben kristályosan kiválik. A nyers terméket (21 g) éterben (500 ml) oldjuk, derítés után az oldatot 40 ml-re betöményítjük. Az oldatból 17,3 g (80,6%) világossárga kristályos termék nyerhető. Olvadáspontja elhúzódó: 96—99 °C.

Analízis C₁₈H₂₂N₂O₄ (330,20):

Számított: C: 65,41 %, H: 6,71 %, N: 8,48 %

Talált: C: 65,33 %, H: 6,76 %, N: 8,34 %

Más kísérletek során ettől eltérő, változatosan (91—93, 98—99, 98—102, 102—104, 104—106 °C) olvadó termékek voltak izolálhatók. Elemi analízisértékük az 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinra számított értéknek megfelelőnek bizonyultak. Vékonyréteg-kromatográfias vizsgálat alapján különbséget tenni közöttük nem tudtunk. (Adsorbens: szilikagél; futtató oldószer; benzol-metanol 6:4 elegye; R_f=0,4). A magasabb olvadáseértéket mutató anyagoknál állás közben olvadáspont-csökkenés volt észlelhető.

Spektroszkópiai vizsgálatok alapján (lásd 000 old.) a termék az 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-1,2,3,4-tetrahidro-(IVa) és az 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilén)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-izo-kinolin (IVb) egyensúlyi elegyből állónak tekinthető.

b. Ia → V

9,5 g (0,0343 mól) 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin 20 ml (16 g, 0,3 mól) akril-nitriles oldatát 7 órán át vízfürdön hevítjük. Lehűtve az oldatból 12 g kristályos termék izolálható. A kristályos terméket 20 ml forró etanolba visszük, a nem oldódó anyagot szűrjük (5 g, op.: 164 °C). Az etanolos oldatból lehűtve 7 g, világossárga 100—104 °C-on olvadó anyag válik ki. Ismételten kristályosítva (10 ml) etanoból op.: 105—107 °C. Álláskor az op.: 98—100 °C-ra esik vissza. Analízis adatai az 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinra (IV) megfelelő.

A 164 °C-on olvadó termék 170 ml forró etanolos oldatából lehűléskor 3,1 g, 166—167 °C-on olvadó anyag izolálható. Fehér por. Analízis adatai az 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-1,2'-cianoetil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinra (V) megfelelő.

Analízis C₂₁H₂₅N₃O₄ (383,23):

Számított: C: 65,75 %, H: 6,57 %, N: 10,96 %.

Talált: C: 65,47 %, H: 6,22 %, N: 10,84 %.

2. 1-Etoxikarbonil-3,4,6,7-tetrahidro-4-imino-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]kinolinin (VI)

a. Bázis-katalízissel IV → VI

0,8 g nátrium 20 ml száraz etanolos oldatához 3,3 g (0,01 mól) 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (IV) 15 ml eta-

nolos oldatát csepegtetjük a reakcióelegy állandó rozogatása közben. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A párolási maradékot 50 ml jeges vízben oldjuk és háromszor 30 ml benzollal extraháljuk. (A vizes oldat feldolgozását lásd alább).

A benzolos oldatot vízzel (kétszer 15 ml) mossuk, majd háromszor 80 ml 0,25 n ecetsavval extraháljuk. Az ecetsavas oldatot kálium-hidroxiddal lúgosítjuk. A kiváló kristályos terméket szűrjük, vízzel mossuk és szárítás után éterből (160 ml) kristályosítjuk. Halványsárga, tűs kristályok. 1,5 g, 45%. Op.: 128—129, 5 °C.

Analízis $C_{18}H_{22}N_2O_4$ (330,19):

Számított: C: 65,41%, H: 6,71%, N: 8,48%.

Talált: C: 65,84%, H: 6,87%, N: 8,66%.

A vizes oldatot szobahőmérsékleten 1 napi állás után derítjük, majd sósavval megsavanyítva vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot kevés etanollal felveszszük, a nátrium-kloridot kiszűrjük és újra bepároljuk. Etanolos oldatából éter hozzáadására 1 g 166—168 °C-on olvadó világossárga kristályos anyag válik ki, amely az 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin savas hidrolízisével kapott 1-(3-ciano-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloriddal (VII) megegyező, azzal olvadáspont-depressziót nem adó anyag.

b. Sav-katalízissel IV--VI

9,9 g (0,03 mól) 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolint (IV) 50 ml 10%-os sósavoldattal 30 percig forraljuk, majd az oldatot vákuumban bepároljuk. A szárazra szivatást etanollal háromszor megismételjük, végül a maradékot 10 ml etanolban oldjuk. Az alkoholban nem oldódó ammónium-kloridot kiszűrjük (0,3 g). Az alkoholos oldatból éter hozzáadásra további 0,2 g ammónium-klorid válik ki. Az alkohol-éteres oldatból állás után 4,5 g 172—186 °C hőmérsékleten elhúzódva, bomlás közben olvadó kristályos anyag izolálható. (Az anyalúg feldolgozását lásd alább). Mivel az olvadáspont ismételt átkristályosítás után is kb. 10 °C intervallumban elhúzódó maradt, ezért 2 g anyag vizes oldatát 30%-os kálium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Lúgosítás hatására az oldatból tűs kristályok válnak ki. Ennek 300 ml éteres oldatát 90 ml-re bepárolva 1,2 g 128—129 °C-on olvadó, világossárga tűs kristályok izolálhatók. Ismételt kristályosítás után az op.: 128—129,5 °C. Az 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin nátrium-etilátos kezelésével kapott 1-(1-etoxikarbonil-3,4,6,7-tetrahydro-4-imino-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]kinolizinnel (VI) megegyező, azzal keverve depresszió nélkül olvad. Analízis adatai is azzal egyezők:

Analízis $C_{18}H_{22}N_2O_4$ (330,19):

Számított: C: 65,41%, H: 6,71%, N: 8,48%.

Talált: C: 65,63%, H: 6,77%, N: 8,57%.

Sósavas sója (VI.HCl) (etanol-éterből) tűs kristályok, op.: 200—201 °C (bomlással). A nátrium-etilátos ciklizációval nyert amidin-hidrokloriddal (200—201 °C) megegyező.

A fenti éteres anyalúg bepárlásával további 0,2 g amidin (VI) (op.: 127—129 °C) izolálható. Az éter bepárlása után, rosszul kristályosodó olaj marad vissza. Sósavas sója 166—169 °C-on olvad (0,3 g). A termék a más körülmények között nyert 1-(3-ciano-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloriddal (VII) egyező.

A vizes anyalúg teljes bepárlása után nem kristályosodó gyanta marad vissza. Savas hidrolízisével 3,5 g 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid képződik. (A kísérleti körülményeket lásd 4. b pont alatt).

3. Az 1-etoxikarbonil-3,4,6,7-tetrahydro-4-imino-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]kinolizin-hidroklorid (VI.HCl) savas hidrolízise (VI→VII, VIII, IX)

0,5 g amidin-hidroklorid (VI.HCl) 15 ml 10%-os sósavas oldatát 6 órán át visszafolyáson tartjuk. Az oldat bepárlása után a maradékot kevés etanollal felveszszük, a nem oldódó ammónium-kloridot kiszűrjük. Az alkoholos oldathoz étert adva a hidrolízis során képződött összes ammónium-klorid eltávolítható. Az oldatból további éter hozzáadására 0,2 g 191—3 °C-on bomlással olvadó termék izolálható, mely etanol-éterből kristályosítva 193—5 °C-on bomlással olvad. A termék az 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin (IV) hidrolízisével kapott 1-(3-karboxi-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloriddal (VIII) (op.: 194—6 °C) megegyező.

Az alkohol-éteres anyalúgot szárazra pároljuk. A maradékhoz 4 ml acetont adva felmelegítjük és szűrjük. Az acetonban nem oldódó anyag (0,1 g) 160—164 °C-on olvad. Etanol-éterből kristályosítva op.: 167—169 °C. Az 1-(3-ciano-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloriddal (VII) egyező anyag. Az acetonos oldatból 0,3 g 125—126 °C-on olvadó 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (IX) nyerhető ki. Fehér tús kristályok.

4. 1-(1-Etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin (IV) savas hidrolízise

a. 1-(3-Ciano-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (VII) (IV→VII)

13,2 g 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin (IV) 65 ml 2 n sósavas oldatát forraljuk egy órán keresztül. A narancssárgás oldatot derítjük, majd vákuumban (kb. egy óra alatt) szárazra pároljuk. A szárazra párolást kétszer 10 ml etanollal megismételjük. A visszamaradó anyagot kb. 20 ml etanolban felveszszük, a nem oldódó ammónium-kloridot (0,5 g) szűrjük. Az alkoholos oldatot ismét bepároljuk és az ammónium-klorid eltávolítása céljából absz. etanolban oldjuk és az oldathoz étert adunk: A kivált anorganikus só t szűréssel eltávolítjuk. Az oldathoz enyhe zavarosodásig étert adunk és állni hagyjuk. A kristályokat szűrjük, etanolos éterrel mossuk. A 4,7 g, 160—164 °C-on olvadó termék olvadáspontja ismételt kristályosítással (etanol-éterből) 168—169 °C-ra emelkedik. Halványsárga por. Analízise az 1-(3-ciano-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloridra (VII) megfelelő.

Analízis $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ (294,63):

Számított: C: 61,09%, H: 6,49%, Cl: 12,03%, N: 9,51%

Talált: C: 60,98%, H: 6,46%, Cl: 11,98%, N: 9,29%

A fenti sósavas sóból felszabadított bázis petroléterből kristályosítva 83—84 °C-on olvad.

Analízis: $C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258,16):

Számított: C: 69,72%, H: 7,02%, N: 10,85%.

Talált: C: 69,79%, H: 7,27%, N: 10,98%.

b. 1-(3-Karboxi-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (VIII) és etilésztere (IX) (IV→VIII, IX)

Az a. pontban leírt reakció során képződött 1-(3-ciano-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid izolálása után visszamaradó alkohol-éteres anyalúgból további egységes terméket nem sikerült kinyerni. Ezért az anyalúgot bepároljuk, 25 ml 10%-os sósavval elegyítve 6 órán át visszafolyáson tartjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A szárazra párolást etanollal többször megismételjük. A visz-

szamaradó anyagot etanolban felvesszük (20 ml) és az ammónium-klorid (0,92) kiszűrése után az alkoholos oldatot éterrel elegyítjük. Az oldatból álláskor 3,3 g 192—4 °C-on bomlással olvadó anyag válik ki. Etanolból ismételtlen kristályosítva 197—198 °C-on bomlással olvad. Világossárga kristályok. Az analízis az 1-(3-karboxi-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloridra (VIII) megfelel.

Analízis $C_{15}H_{20}ClNO_4$ (313, 63):

Számított: C: 57,39%, H: 6,42%, Cl: 11,36%, N: 4,46%.

Talált: C: 57,63%, H: 6,57%, Cl: 11,39%, N: 4,21%.

A fenti anyag kinyerése után az alkohol-éteres anyalúgot bepároljuk és a maradékot acetonban oldjuk (50 ml). Az acetonos oldatot (kevés nem oldódott anyagot tartalmaz) derítjük és 15 ml-re betöményítjük. Álláskor tús kristályos anyag válik ki. Szűrjük (2,5 g), tús kristályok. Op.: 118—123 °C. Anyalúgból még 0,5 g hasonló olvadásiértékű kristály nyerhető. Acetonból ismételtlen kristályosítva 127—128 °C-on olvad. Fehér tük. Az analízis 1/2 molekula kristályvizet tartalmazó 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloridra (IX) megfelel.

Analízis $C_{17}H_{24}ClNO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (350,66):

Számított: C: 57,32%, H: 7,18%, Cl: 10,11%, N: 3,99%.

Talált: C: 57,82%, H: 7,67%, Cl: 9,87%, N: 3,99%.

A fenti sóból felszabadított és éter-petroléterből kristályosított bázis (IX-bázis) 73—74 °C-on olvad.

Analízis $C_{17}H_{23}NO_4$ (305,19):

Számított: C: 66,84%, H: 7,59%, N: 4,59%.

Talált: C: 66,54%, H: 7,49%, N: 4,71%.

Hidrokloridja (acetonból) előbb 109—114 °C-on olvad. Ismételt kristályosítás után 128 °C-on olvadó tús kristályok.

5. 1-(3-karboxi-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid (XI)

a. VIII → XI

1 g 1-(3-karboxi-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (VIII) 10 ml 90%-os alkoholos oldatát 0,09 g előhidrált Adams-féle PtO_2 katalizátor jelenlétében hidrogénezzük légköri nyomáson, szobahőmérsékleten. A számított mennyiségű (77 ml) hidrogén felvétele után (20 perc) a reakcióelegyet még 10 percig rázatjuk, majd szokásos módon feldolgozzuk. A bepárlás után visszamaradt kristályos anyagot (1 g) etanolból kristályosítva 212 °C-on olvad.

Analízis $C_{15}H_{20}ClNO_4$ (315,64):

Számított: C: 57,02%, H: 7,02%.

Talált: C: 57,18%, H: 7,10%.

b. X → XI

0,4 g 1-(3-ciano-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid (X) 10 ml 10%-os sósavas oldatát 6 órán át visszafolyatjuk. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot etanolban felvesszük. A képződött ammónium-kloridtól kissé zavaros oldatot derítjük, majd az oldatot betöményítjük. 0,3 g 212 °C-on olvadó kristályos termék izolálható, amely az a. pontban kapott anyaggal keverve depresszió nélkül olvad.

c. XII → XI

A fenti folyamatokban képződött termékkel minden tekintetben egyező, azzal

olvadáspont-depressziót nem mutató anyag nyerhető az 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid (XII) savas hidrolízisével. Op.: 212°, termelés 95%.

6. 1-(3-Etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid (XII)

a. IX → XII

6 g 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (IX) 60 ml alkoholos oldatát 0,1 g Adams-féle PtO₂ katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten, légköri nyomáson hidrogénezzük. A számított hidrogén felvétele után a reakcióelegyet még 20 percig rázatjuk. A katalizátort kiszűrve az oldatból 5 g 173—175°C-on olvadó kristályos anyag nyerhető. Ismételt kristályosítás után (etanolból) op.: 175—176°C. Fehér, tús kristályok.

Analízis C₁₇H₂₆ClNO₄ (343,68):

Számított: C: 59,35%, H: 7,62%.

Talált: C: 59,61%, H: 7,64%.

b. XI → XII

1,4 g 1-(3-karboxi-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid (XI) 20 ml száraz etanolos szuszpenzióját jégűtés közben száraz sósavgázzal telítjük. A sósavgáz bevezetése közben az anyag teljesen oldatba megy. Az oldat éjjelen át jégszekrényben áll, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyag etanolból kristályosítva 174—6°C-on olvad és az a. pontban leírt úton nyert anyaggal keverve nem mutat depressziót.

7. 1-(3-Ciano-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid (X)

a) 2 g 1-(3-ciano-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (VII) 20 ml 90%-os alkoholos oldatát Pt-katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 1 mól hidrogén felvétele után a redukálást megszakítjuk és az oldatot a szokásos módon feldolgozzuk. 1 g 187—188°C-on olvadó termék izolálható.

Analízis C₁₅H₂₁ClN₂O₂ (296,65):

Számított: C: 60,67%, H: 7,13%, N: 9,44%.

Talált: C: 60,48%, H: 7,25%, N: 9,22%.

b) 0,8 g 1-(3-ciano-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid 10 ml metanol és 1 ml víz elegyéhez 20 perc alatt 0,4 g nátrium-bór-hidridet adagolunk a reakcióelegy állandó rázogatósa közben. Az oldatot még 10 percig melegítjük, 100 ml vízzel elegyítjük és háromszor 20 ml éterrel extraháljuk. Szárítás után az étert desztilláljuk. A maradékot kevés etanolban oldjuk, az oldatot etanolos sósavval savanyítjuk és éter hozzáadásával kristályosítjuk. 0,3 g, az a. úton kapott termékkel depresszió nélkül 184—186°C-on olvadó anyag.

8. 4-Oxo-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizin (XIII)

a. XII → XIII

3 g 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidroklorid (XII) 10 ml vizes oldatát nátrium-hidroxiddal lúgosítjuk, majd az oldatot háromszor 30 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot ligandított nátrium-szulfáton szárítjuk. Néhány órai állás után az étert lepároljuk, majd vákuumban jól leszívátjuk. A visszamaradó olajos állományú anyagot száraz éterben oldjuk és hűtéssel kristályosítjuk. Összesen 1,5 g (66%) 93—94°C-on olvadó fehér kristályos anyag izolálható. Oldata neutrális, kb. 40 ml éter oldja. A visszamaradó nem kristályos anyag bázisos jellegű, éterben jól oldódik. A 93—94°C-on olvadó anyag analízise a 4-oxo-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizinre (XIII) megfelelő.

Analízis $C_{15}H_{19}NO_3$ (261,16)

Számított: C: 68,92%, H: 7,33%, N: 5,36%.

Talált: C: 68,62%, H: 7,21%, N: 5,46%.

b. IX–XIII

0,8 g dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (IX) 4 ml metanolos oldatához 20 perc alatt részletekben 0,3 g nátrium-bór-hidridet adagolunk, a reakcióelegy gyakori összerázása közben. A reakcióelegyet ezután 30 percig melegítjük. Jeges hűtés közben 10 ml vízzel elegyítjük és éterrel (háromszor 20–20 ml) extraháljuk. Az egyesített éteres oldatot vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az étert lepároljuk. A visszamaradó anyag (0,5 g) éterből kristályosítva 91–93 °C-on olvad. Ezzel meg-egyező termék képződik a IX-es anyag bázisából a fent leírt körülmények mellett végrehajtott kísérlettel. A kapott anyagok az a. pontban leírt termékkel keverve olvadáspont-depressziót nem adnak.

9. 9,10-Dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo [a] kinolizin-hidroklorid (XIV. HCl)

0,8 g lítium-alumínium-hidrid 80 ml abszolút éteres szuszpenzióját 2 órán át kevertetjük. 10 perc alatt 1,4 g 4-oxo-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizin (XIII) 80 ml száraz éteres oldatát adagoljuk hozzá és a reakciókeveréket 3 órán át enyhe melegítés közben kevertetjük. Jeges hűtés közben a keveréket vizes metanollal bontjuk, majd szűrjük. A fém-hidroxidokból álló szüredéket kb. 100 ml éterrel mossuk. Az egyesített éteres oldatok bepárlása után visszamaradt szintelen olajat (1 g) 2 ml etanolban oldjuk és sósavas alkohollal savanyítjuk. Éter hozzáadására a nyers 9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizin-hidroklorid (XIV.HCl) sárga por alakjában válik ki. Olvadáspontja elhúzódó 222–226 °C. Irodalmi [10] op.: 235–237 °C. Etanol-éterből kristályosítva 225–227 °C-on bomlással olvad.

Analízis $C_{15}H_{22}ClNO_2$ (283,64):

Számított: C: 63,46%, H: 7,81%.

Talált: C: 63,21%, H: 7,96%.

10. 1-(1-Etoxikarbonil-3-ciano-propil)-2-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodid (XIX)

5,2 g (0,01575 mól) 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (IV) 20 ml benzolos oldatát 3,5 ml metiljodiddal elegyítjük. Az oldatot 12 órán át vízfürdőn visszafolyatjuk. Az oldat aljára lerakódó olajos termék fokozatosan megszilárdul. Szűrjük, acetonnal mossuk, 5,2 g (70%). Citrom-sárga kristályok, op.: 154 °C. Etanolból kristályosítva 154–155 °C-on olvad.

Analízis: $C_{19}H_{25}IN_2O_4$ (472,12):

Számított: C: 48,29%, H: 5,35%.

Talált: C: 48,40%, H: 5,62%.

11. 1-(1-Etoxikarbonil-3-ciano-propilidén)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (XX)

13 g (0,0257 mól) 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propil)-2-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodidot (XIX) elporítjuk és kb. 15 ml vízbe szuszpendáljuk, majd 20 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldattal jól eldörzsöljük. Az anyag narancs-sárgára színeződik. Az így kapott masszát benzollal (180 ml) extraháljuk. A benzolos oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. Narancs-sárga kristályok. 9,1 g (99%), op.: 144 °C. Éter, benzol, etanol oldja. Kristályosítva

etanolból 144—145 °C-on olvad. Hidrogén-jodiddal a 154—155 °C-on olvadó kiindulási anyaggá alakítható.

Analízis $C_{19}H_{24}N_2O_4$ (344,22):

Számított: C: 66,23%, H: 7,02%,

Talált: C: 66,39%, H: 6,93%.

12. 1-(3-Etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodid (XVI)

5 g 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloridból (IX) felszabadított bázis 30 ml acetonos oldatához 3 ml metil-jodidot adunk. Az oldat sárgára színeződik, majd abból kristályok válnak ki. Az oldatot 30 percig melegítjük. Lehűlés után 5 g világossárga, apró kristályok szűrhetők ki. Op.: 171 °C. Az anyalúgból bepárlás után további 0,8 g kristályos termék izolálható. Termelés 88%. 0,4 g 15 ml acetonból kristályosítva, op.: 171 °C.

Analízis $C_{18}H_{26}INO_4$ (447,11):

Számított: C: 48,31%, H: 5,86%,

Talált: C: 48,47%, H: 5,78%.

13. 1-(3-Etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidrojodid (XVII)

5,2 g 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodid (XVI) 80 ml 90%-os etilalkoholos oldatát 0,1 g előhidrált ADAMS-féle PtO_2 katalizátor jelenlétében légköri nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén (kb. 280 ml) felvétele után (10 perc) a reakcióelegyet még 10 percig rázatjuk, majd a katalizátort kiszűrjük és az oldatot bepároljuk. A visszamaradó anyag jól oldódik etanolban, benzolban, acetonban. Kevés etanolban oldjuk és éter hozzáadásával kristályosítjuk. Op.: 114—120 °C. 5,2 g fehér kristályos anyag. Kétszer ismételt átkristályosítás után op.: 119—121 °C.

Analízis $C_{18}H_{28}INO_4$ (449,13):

Számított: C: 48,09%, H: 6,28%.

Talált: C: 47,69%, H: 6,36%.

14. 1-(4-Hidroxi-butil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (XVIII)

a. XVII → XVIII

4 g 1-(3-etoxikarbonil-propil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinium-hidrojodidból (XVI) felszabadított bázis (kristályosítása éterből nem járt eredménnyel), 80 ml száraz éteres oldatát 1,5 g lítium-alumínium-hidrid 80 ml absz. éteres szuszpenziójához adagoljuk (20 perc). A szilárd anyag csomósan összeáll. A reakciókeveréket három órán át enyhe forralás mellett kevertetjük, majd jeges vizes hűtés közben metanol-víz eleggyel bontjuk. A fém-hidroxidokból álló csapadékot szűrjük, éterrel mossuk. Az egyesített éteres oldatot bepároljuk és a visszamaradó anyagot (2,5 g) 5 ml száraz éterben oldjuk. Hűtésre fehér kristályok válnak ki. 1,9 g, op.: 73—75 °C. Az olvadáspont ismételt kristályosítás után nem változik.

Analízis $C_{16}H_{25}NO_3$ (279,15):

Számított: C: 68,77%, H: 9,00%.

Talált: C: 68,73%, H: 9,15%.

Hidrokloridja etanol-éterből kristályosítva 131—134 °C-on olvad, higroszkópos.

b. XX → XVIII

9 g 1-(1-etoxikarbonil-3-ciano-propilidén) -6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (XX) 30 ml 8%-os sósavas oldatát 10 órán át visszafolyatjuk. Az olda-

tot vákuumban szárazra pároljuk. A szárazra párolást etanollal többször megismételjük. A visszamaradó anyagot etanolban felvesszük, az ammónium-kloridot kiszűrjük (1,2 g). Az etanos oldatot ismét bepároljuk, majd a maradékot etanol-éterből kristályosítjuk. 2,2 g 197—198 °C-on olvadó termék válik ki. Az anyalóg bepárlása után a maradékot acetonban oldjuk. Olajos réteg elkülönülése közben 2,4 g 198 °C-on olvadó anyag válik ki. Etanorból kristályosítva az olvadáspontérték nem változik.

4 g fenti anyag 40 ml absz. etanos oldatát jéghűtés közben száraz sósavgázzal telítjük és az oldatot éjjen át jégszekrényben állni hagyjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk és a visszamaradó anyag aceton-éterből kristályosítva (3,2 g) 106—107 °C-on olvad. (Ismételt kristályosítás után az op.: 107—108 °C). Az így kapott anyag etanos oldatát légköri nyomáson és szobahőmérsékleten platina katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. 1 mól hidrogén felvétele után a hidrogénfogyasztás megáll. A reakcióelegy feldolgozása után a nyers terméket kristályosítás nélkül lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk.

1 g lítium-alumínium-hidrid 50 ml száraz éteres szuszpenziójába visszük a fenti hidrogénezett nyers termékből felszabadított bázis (2,5 g) 80 ml éteres oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át melegítés közben kevertetjük, majd hűtés közben víz-metanol eleggyel bontjuk. Az éteres oldatot bepárolva 2,2 g, 74—75 °C-on olvadó, vékonyréteg-kromatográfiailag egységes, és az a. pontban leírt módon kapott anyaggal megegyező, 1-(4-hidroxi-butil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (XVIII) nyerhető.

15. *1,10-Dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizin-metajodid (XV)*
a. *XIV → XV. „Direkt” kvaternerezés*

0,55 g hexahidro-benzo-kinolizin-hidrokloridból (XIV. HCl) felszabadított bázis 4 ml acetons oldatához feleslegben vett (0,5 ml) metil-jodidot adva, melegedés közben azonnal megkezdődik a metajodid kiválása. A reakcióelegyet egy napig szobahőmérsékleten tartjuk, majd szűrjük. A nyers termék (0,8 g) világossárga por. Háromszor 2 ml acetonnal mossuk. Op.: 230—235 °C. Irodalmi [10] op.: 236 °C.

Analízis C₁₆H₂₄INO₂ (389,1):

Számított: C: 49,35%, H: 6,21%, I: 32,61%.

Talált: C: 49,22%, H: 6,39%, I: 32,84%.

b. *1-(4-Hidroxi-butil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinből XVIII → XV. „Fordított” kvaternerezés*

2,18 g 1-(4-hidroxi-butil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolint hűtés közben 3,5 ml tionil-kloriddal elegyítjük, majd 30 percen át melegítjük. A tionil-klorid felesleget vákuumban lepároljuk. A szárazra párolást benzollal többször megismételjük. A termék benzolban is jól oldódik. (Kristályosítása nem járt eredménnyel).

A kapott nyers terméket 10 ml acetonban oldjuk. Hozzáadunk 3,1 ml 10%-os nátrium-hidroxidot tartalmazó metanolt. A kivált csapadékot szűrjük és a szűrletet 1,17 g nátrium-jodid 5 ml acetonos oldatával elegyítjük. Néhány perc múlva megindul a kristálykiválás. Egy napi állás után a kristályokat szűrjük. 2,9 g, drappos kristályok. Kevés (2 ml) acetonnal mossuk. Op.: 226—232 °C (elhúzódó). Az anyalóg bepárlódása után még 0,15 g az előbbivel egyező tulajdonságú termék nyerhető. A kapott termék a XIV → XV „direkt” úton előállított anyaggal op.-depressziót nem mutat.

Összefoglalás

Vizsgáltuk az 1-(etoxikarbonil-metilén)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin akril-nitril adduktjának (IV) átalakulásait. Megállapítottuk, hogy a mono(ciano-etil) vegyület (IV) híg vizes sósavval rövid ideig melegítve gyűrűzárással benzo-kinolizin származékká (VI) alakul. Erélyesebb savas hidrolízissel 1-szubsztituált-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin származékká alakul. Az így kapott 1-(3-etoxikarbonil-propil)-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid katalitikus hidrogénezésével előáll tetrahidro-izo-kinolin-származék (XII) lúgos közegben keto-kinolizin-származékká (XIII) ciklizál. Ennek lítium-alumínium-hidrides redukálása 9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]kinolizint (XIV) eredményez. Utóbbi vegyület metoiodidját (XV) „fordított” úton is szintetizáltuk.

A szerzők köszönetet mondanak Dr. Lakosné, Dr. Láng Kornéliának és Dr. Bartókné Bozóki Gizellának a mikroanalízisek elvégzéséért. Szügyi Lászlónak a nyújtott technikai segítségét köszönik meg.

IRODALOM

- [1] KÓBOR J.: Szegedi Tanárképző Főiskola Tudományos Közleményei, 1967, 51.
- [2] KÓBOR J.: Szegedi Tanárképző Főiskola Tudományos Közleményei 1970, 197.
- [3] HAMILTON, E. E. P., ROBINSON, R.: J. Chem. Soc. 109, 1029, (1916).
- [4] SZMUSZKOVICZ, J.: Advances in Organic Chemistry (Method and Results). Vol. 4. Enamines 1—115. J. Wiley Sons, N. Y. London 1963.
- [5] OPENSHAW, H. T., WHITTAKER, N.: J. Chem. Soc. 1961, 4939.
- [6] KISS P., TAKÁCS K., HARSÁNYI K., KORBONITS D.: Az 1-ciano-metil-3,4-dihidro-izo-kinolin származékok. Előadás, Magyar Kémikusok Egyesülete Szerves Kémiai Konferencia, Szeged, 1969, VIII. 21—23
- [7] LEONARD, N. J., BEYLER, R. E.: J. Am. Chem. Soc. 70, 2298, 1948.
- [8] LEONARD, N. J., BEYLER, R. E.: J. Am. Chem. Soc. 72, 1316, 1950.
- [9] BIJAN PRASUN DAS, AHINDRA CHANDRA DAS GUPTA, SIBANI SANKAR CHAKRAVORTI, U. P. BASU: Indian J. Chem. 7, 674, 1969.
- [10] CHILD, R., PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. 1931, 36.

ИССЛЕДОВАНИЕ АДДУКТА 1-(ЭТОКСИКАРБОНИЛА-МЕТИЛЕНА)-6,7-ДИМЕТОКСИ-1, 2, 3, 4-ТЕТРАГИДРО-ИЗО-КИНОЛИНА АКРИЛА-НИТРИЛА

Е. Кобор и П. Шохар

Авторы наблюдали превращения аддукта (IV) 1-(этоксикарбонила-метилена)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изо-кинолинаакрила-нитрила. Они определили, что нагревая не долго соединение (IV) моно (цианозиль) жидкой водяной соляной кислотой при закрывании кольца, превращается в дериват (VI) бензо-кинолизина. При более сильной кислотной гидролизе превращается в дериват 1-замещённый-6,7-диметокси-3,4-дигидро-изо-кинолина. Дериват, тетрагидро-изо-кинолина (XII) полученный с каталитическим гидрированием гидрохлорида 1-(3-этоксикарбонила-пропила)-дигидро-изо-кинолина, полученного вышеописанным путём, в щёлочной среде циклизуется в дериват keto-кинолизина (XIII). Литинистая-алюминиевая-гидридная редукция этого даст в результате кинолизин 9, 10-диметокси-1, 2, 3, 4, 6, 7-гексагидро-11bH-бензо (a) кинолизин (XIV). Методиод последнего соединения (XV) синтезировали и „обратным” путём.

UNTERSUCHUNG DES AKRYL-NITRIL-ADDUKTS DES 1-(AETHOXYKARBONYL-METHYLEN)-6,7-DIMETHOXY-1, 2, 3, 4-TETRAHYDRO-ISOCHINOLIN

J. Kóbor und S. Sohár

Untersuchung der Umwandlungen des Akryl-nitril-Addukts des 1-(Aethoxykarbonyl-methylen-6,7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin (IV) ergab, dass die Mono (Cyanoethyl)-Verbindung (IV) nach kurzfristiger Erwärmung mit verdünnter Salzsäure unter Ringschluss in ein Benzochinolizinderivat (VI) übergeht. Bei energischerer Säurehydrolyse erfolgt Umwandlung in 1-substituiertes 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin. Das durch katalytische Hydrogenisierung des so erhaltenen 1-(3-Aethoxykarbonyl-propyl)-dihydro-isochinolin-hydrochlorid resultierende Tetrahydro-isochinolin-Derivat (XII) zyklisiert in alkalischem Medium zu Keto-chinoizin (XIII), dessen Reduzierung mit Lithium-aluminium-hydrid 9,10-Dimethoxy-1, 2, 3, 4, 6, 7-Hexahydro-11bH-benzo[a]chinoizin (XIV) ergibt. Das Methojodid der letzteren Verbindung (XV) wurde auch auf „umgekehrtem“ Wege synthetisiert.