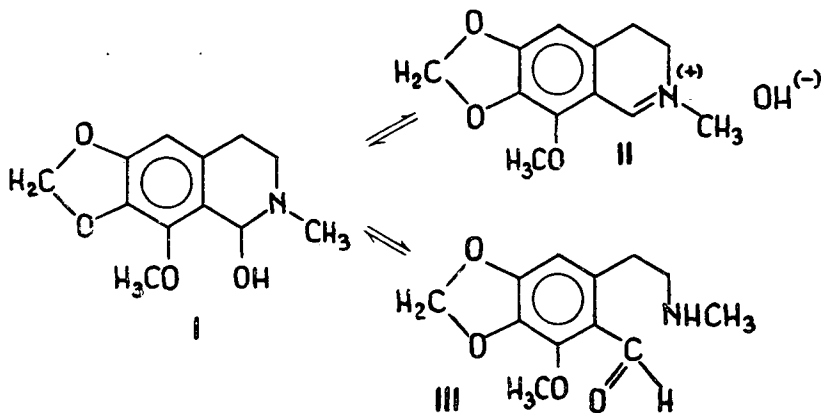


ADATOK A 2-SZUBSZTITUÁLT-6,7-DIMETOXI-3,4-DIHDRO-IZO-KINOLINOK PSZEUDOCIANIDJAINAK KÉMIAJÁHOZ

Írta: KÓBOR JENŐ és NAGY PÁL

Ismeretes, hogy a heterociklusos kvaterner ammónium-sók számos nukleofil reagens hatására a nitrogénnel szomszédos szénatomon addíciós átalakulásra készíthetők. A képződő termékekben a nukleofil csoport kicserélésére is több példa ismert [1—5]. Mivel a folyamat geminális bifunkciós terméket eredményez, annak stabilitását, valamint a kicserélődési folyamat reverzibilitását a nukleofil csoport jellege döntően befolyásolja. Bár a fent jelzett folyamatokban keletkező termékek szerkezetét és kémiai sajátosságait számos preparatív szerves kémiai és fizikai kémiai módszerrel alaposan tanulmányozták, a nukleofil átalakításokkal nyert anyagok szerkezeti viszonyaira vonatkozó vélemények eltérőek. Így a heterociklusos kvaterner ammónium-sókból alkáli-hidroxiddal felszabadítható bázisok szerkezetét illetően, általánosan az a nézet alakult ki, hogy e vegyületeknél a gyűrűs kvaterner ammónium-hidroxid, a pszeudobázisos aminokarbinol és a nyíltláncú aminoaldehyd forma áll egymással egyensúlyban. Ennek alapján e vegyületcsoport egyik tipikus és legtöbbet vizsgált képviselőjét a kotarnint — amely a megfelelően szubsztituált 3,4-dihidro-izo-kinolinium-sókkal származásilag rokon —, mint az I, II, III szerkezeti képletekkel ábrázolható vegyületek egyensúlyi rendszerét tekintették.



E feltételezett egyensúlyi rendszerben az I az III formák egymással protoméria és elektroméria (tautoméria) viszonyban állnak, míg II és I-nek disszociált formája, ahol a disszociáció során keletkező mezomer kation — minthogy benne a pozitív töltés megoszlik a nitrogén és az 1-es helyzetű szénatom között — a hidroxilionnal kovalens kötést is képezhet [6—10].

Az utóbbi másfél évtizedben BEKE, SZÁNTAY és munkatársaik [11, 12] a kotarnin és vele analóg vegyületek körében sokirányú és mélyreható vizsgálatokat

folytattak. Kimutatták, hogy a feltételezett hármass rendszerben az aniotropia ($I \rightleftharpoons II$) és kationotropia ($I \rightleftharpoons III$) egymás ellen működő folyamatok. Minél polárisabb az aminokarbinolban a C—OH kötés, annál kevésbé valószínű, hogy a hidrogén proton alakban gyűrűfelynyitás közben az oxigénről a nitrogénre vándorol. A pszeudobázisos aminokarbinolokban az egymás ellen ható erők figyelembevételével arra a meggyőződésre jutottak, hogy a feltételezett hármass tautomer rendszer csak sajátos szerkezeti adottságok és kísérleti körülmények között, ritka kivételként állhat elő. Így a különböző nukleofil reagensek hatására keletkező termékek gyűrűs szerkezetűek és a nukleofil reagensek hatására bekövetkező átalakulásokban is a gyűrűs forma vesz részt, vagy az I forma szubsztitúciója, vagy poláris közegben a mezomer kation (II) addíciós reakciója útján.

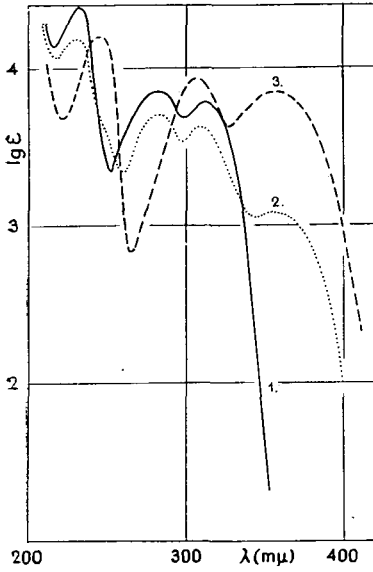
A 3,4-dihidro-izo-kinolinium-sók nukleofil reagensek hatására bekövetkező átalakulását tanulmányozva korábban vizsgáltuk a 2-szubsztituált-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-sók és belőlük alkáli-cianiddal képződő pszeudocianidok *Grignard*-reakciót, lítium-alumínium-hidrides redukciós és hidrolitikus átalakulásait. Az azometin kötésű szénatomon bekövetkező alkilcsoport addíció, illetve a cián \rightarrow alkil kicserélődés alapján, preparatív eszközökkel adatokat szereztünk a nitrogénhez kapcsolódó csoportnak az addíciós és kicserélődési folyamatokra gyakorolt hatására [13—15]. A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidrokloridból kálium-cianid hatására keletkező 1-cián-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin származékából pedig a kalikotomin alkaloid elvileg új szintézisét dolgoztuk ki, amellyel a heterociklusos pszeudocianidok szintetikus célra történő alkalmazási lehetőségére mutatunk rá [13, 16].

Mint arra már utaltunk, a kvaterner 3,4-dihidro-izo-kinolinium-sóknál és más analóg heterociklusos rendszereknél a nukleofil reagensek hatására reverzibilisen képződő termékek szerkezetét széleskörűen tanulmányozták. HANTZSCH és KALB vezetőképeségi méréssel [3], DOBBIE és munkatársai [17], SKINNER és más szerzők [11, 18, 19, 20] ultraibolya spektroszkópiai vizsgálatokkal igazolták, hogy nem poláris oldószerben a nukleofil csoportot kovalensen kötő forma megmarad, vizes oldatban, vagy egyéb poláris oldószerben pedig a kovalens kötésű és abból disszociációval kialakult ionos formákból álló, egyensúlyi rendszer jön létre. Az egyensúlynak az oldószer polaritásával és a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituens elektronaffinitásával történő eltolódását is alaposan tanulmányozták. Ezek a vizsgálatok elsősorban a heterociklusos pszeudobázisos aminokarbinolok fentebb ismertetett szerkezeti problémák tisztázását célozták.

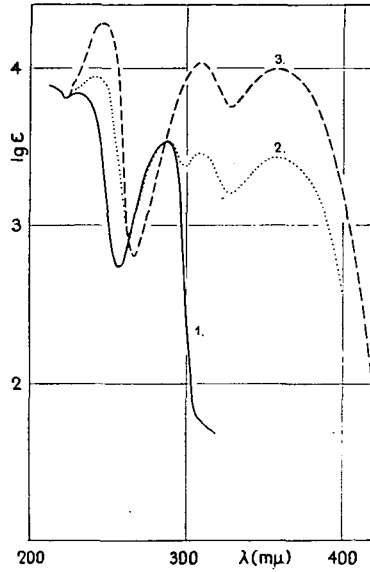
A pszeudocianidokra vonatkozóan, az említett egyensúly helyzetét befolyásoló kölcsönhatásokra, azok mértékére kevés adattal rendelkezünk. Ezért a pszeudocianidok preparatív célra történő felhasználása érdekében, illetve az N-szubsztituens és a C₁-en levő ciáncsoport kölcsönhatásának tanulmányozása céljából, spektroszkópiai módszerrel vizsgáltuk a 2-szubsztituált-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium pszeudocianidoknál (IV, V) az $I \rightleftharpoons II$ -vel analóg egyensúlyi folyamatot.

Kísérleti eredmények

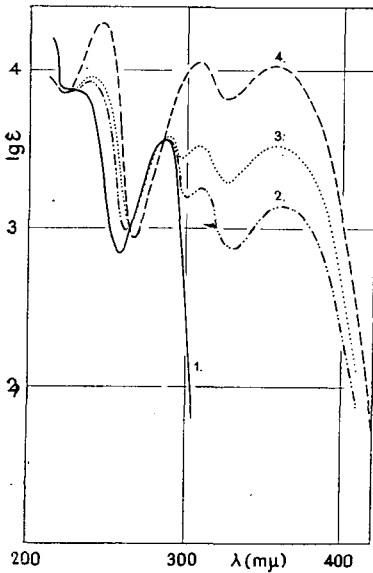
Meghatároztuk a IVa—d és Va—d vegyületek ultraibolya elnyelési görbéit abs. etanolban, etanol-hexán és különböző vízkoncentrációjú víz-etanol oldószer-elegyekben. A mérési eredményeket az 1—4. ábrán tüntettük fel. Az Vb—d vegyületeknél — elméleti és kísérleti adatok alapján feltételezve, hogy 90% víz-etanol elegyben teljes a disszociáció —, a mért extinkcióból a I⁻-ionra vonatkozó elnyelési értéket levontuk, s így a disszociáció során keletkező kationok elnyelési görbéit nyertük.



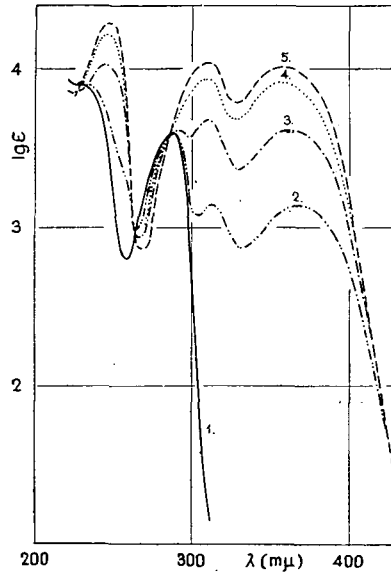
1. ábra. A IVa vegyület elnyelési görbéje abs. etanolban (1.), 90% víz-etanolban (2.), és az Va vegyületé 90% víz-etanolban (3.)



2. ábra. A IVb vegyület elnyelési görbéje 90% hexán-etanolban (1.), 90% víz-etanolban (2.), és az Vb vegyületé 90% víz-etanolban (3.)

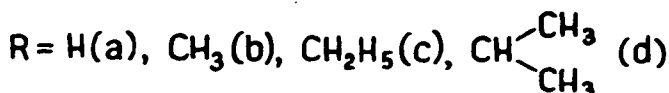
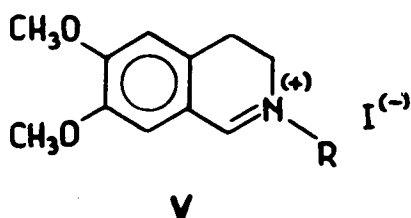
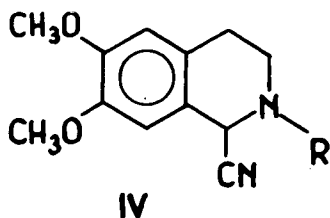


3. ábra. A IVc vegyület elnyelési görbéje 90% hexán-etanolban (1.), 50% víz-etanolban (2.), 90% víz-etanolban (3.), és az Vc vegyületé 90% víz-etanolban (4.)

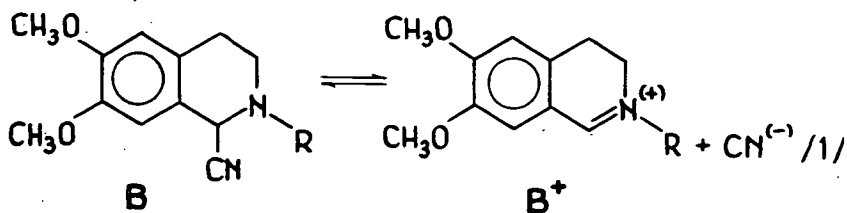


4. ábra. A IVd vegyület elnyelési görbéje 90% hexán-etanolban (1.), abs. etanolban (2.), 50% víz-etanolban (3.), 90% víz-etanolban (4.), és az Vd vegyületé 90% víz-etanolban (5.)

A görbék jól definiált izobesztikus pontjai (kivéve az 1. ábrát) arra engednek következtetni, hogy a IV b—d vegyületek poláris oldószerrel készült oldatában olyan egyensúlyra vezető folyamat játszódik le, melynek során ugyanolyan kation kelet-



kezik mint a megfelelő Vb—d vegyületek elektrolitos disszociációjakor. Irodalmi adatok [3, 11, 12, 19] és korábbi vizsgálataink szerint [13] e folyamat az alábbi módon írható fel:



Az 1. sz. görbék a B anyag, az 1., 2. ábra 3.; 3. ábra 4.; 4. ábra 5. görbék a B⁺-kationok és a közbeső görbék a B és B⁺ komponensek különböző arányú elegyeinek fényelnyelését reprezentálják. (A CN⁻-ion elnyelése a vizsgált hullámhossztartományban elhanyagolható). Az 1—4. ábrák alapján megállapítható, hogy a B⁺-kationok viszonylagos koncentrációja annál nagyobb, minél polárisabb az alkalmazott oldószer. Ugyanazon oldószerben vizsgálva a folyamatot azt tapasztaltuk, hogy a hígítás növelésével a [B⁺] nő (nagyobb mértékű a disszociáció). A IVa vegyület (1. ábra) a IVb—d vegyületektől eltérően viselkedik, melynek értelmezéséhez további vizsgálatok szükségesek.

A feltételezett (1) egyensúly igazolása céljából meghatároztuk a IVb—d vegyületek extinkcióját különböző mennyiségű kálium-cianid hozzáadásával és megállapítottuk, hogy a preparatív vizsgálatok eredményeinek megfelelően, a [CN⁻] növelésével nő a B-forma koncentrációja. 90% víz-etanol oldószerben változó kálium-cianid koncentráció mellett, a 362 mμ-nál mért extinkcióból meghatároztuk az (1) folyamatnak megfelelő egyensúlyi állandókat is, amely — az alkalmazott 1.10⁻³ mól/lit. koncentrációban a B-formára vonatkozó aktivitási koefficiens 1-nek véve — a következő alakban írható fel:

$$K = \frac{[B^+][CN^-] \gamma_{\pm}^2}{[B]_0 - [B^+]} \quad (2)$$

Miután 362 mμ-nál a B-forma moláris extinkciós koefficiense nullának tekinthető (1—4. ábra),

$$[B^+] = \frac{\varepsilon[B]_0}{\varepsilon_B^+} \quad (3)$$

ahol $[B]_0$ a kiindulási koncentráció, ε az adott CN^- -ion koncentrációjú elegy és ε_B^+ a B^+ -kation 362 $m\mu$ -nál mért moláris extinkciós koefficiense. Az utóbbi értékeket az V. b—d vegyületek 90% víz-etanol-elegyben mért extinkciójából számítottuk (2—4. ábrák). A $[CN^-]$ -t első közelítésként a $[B^+]$ és $[KCN]$ összegéből nyertük, majd a tényleges értéket a CN^- -ion hidrolízisének figyelembevételével számítottuk ki. A hidrolízis fok (δ) megállapításához $K_h = 2 \cdot 10^{-5}$ hidrolízisállandó értéket használtunk. A közepes aktivitási koefficienseket a Debye-Hückel-féle elmélet szerint a

$$-\log \gamma_{\pm} = \frac{A\sqrt{J}}{1 + \sqrt{J}} \quad (4)$$

egyenlettel határoztuk meg, ahol 25 °C-on 90% víz-etanol elegyben $A = 0,5448$. Az extinkció méréseket 25 °C-ra termosztált oldatokkal, zárt küvetákban végeztük. A vizsgálatokhoz minden esetben frissen készített oldatokat (a kálium-cianid oldat koncentrációját argentometriásan is ellenőriztük) és kétszer desztillált vizet használtunk.

A mérési eredményeket az 1—3. táblázatokban gyűjtöttük össze.

1. táblázat

A IVb vegyületre 90% víz-etanol elegyben meghatározott egyensúlyi állandók
 $[B]_0 = 1 \cdot 10^{-3}$ mól/lit. $\varepsilon_B^+ = 9800$ (362 $m\mu$) $t = 25$ °C

[KCN] mól/lit.	ε	δ	γ_{\pm}^2	K
0	1650	$2,90 \cdot 10^{-1}$	$9,68 \cdot 10^{-1}$	$(2,34 \cdot 10^{-5})$
$2 \cdot 10^{-4}$	900	$2,30 \cdot 10^{-1}$	$9,59 \cdot 10^{-1}$	$2,18 \cdot 10^{-5}$
$4 \cdot 10^{-4}$	570	$1,88 \cdot 10^{-1}$	$9,49 \cdot 10^{-1}$	$2,18 \cdot 10^{-5}$
$1 \cdot 10^{-3}$	240	$1,30 \cdot 10^{-1}$	$9,25 \cdot 10^{-1}$	$2,06 \cdot 10^{-5}$
$2 \cdot 10^{-3}$	130	$9,48 \cdot 10^{-2}$	$8,98 \cdot 10^{-1}$	$2,20 \cdot 10^{-5}$
$4 \cdot 10^{-3}$	65	$6,82 \cdot 10^{-2}$	$8,61 \cdot 10^{-1}$	$2,16 \cdot 10^{-5}$
átlag:				$2,15 \cdot 10^{-5}$

2. táblázat

A IVc vegyületre 90% víz-etanol elegyben meghatározott egyensúlyi állandók
 $[B]_0 = 1 \cdot 10^{-3}$ mól/lit. $\varepsilon_B^+ = 10\,200$ (362 μ m) $t = 25$ °C

[KCN] mól/lit.	ε	δ	γ_{\pm}^2	K
0	2720	$2,39 \cdot 10^{-1}$	$9,60 \cdot 10^{-1}$	$7,09 \cdot 10^{-5}$
$2 \cdot 10^{-4}$	1950	$2,02 \cdot 10^{-1}$	$9,53 \cdot 10^{-1}$	$7,03 \cdot 10^{-5}$
$4 \cdot 10^{-4}$	1480	$1,74 \cdot 10^{-1}$	$9,44 \cdot 10^{-1}$	$7,22 \cdot 10^{-5}$
$1 \cdot 10^{-3}$	780	$1,27 \cdot 10^{-1}$	$9,24 \cdot 10^{-1}$	$7,20 \cdot 10^{-5}$
$2 \cdot 10^{-3}$	410	$9,42 \cdot 10^{-2}$	$8,97 \cdot 10^{-1}$	$6,94 \cdot 10^{-5}$
$4 \cdot 10^{-3}$	220	$6,81 \cdot 10^{-2}$	$8,61 \cdot 10^{-1}$	$7,11 \cdot 10^{-5}$
átlag:				$7,10 \cdot 10^{-5}$

3. táblázat

A IVd vegyületre 90% víz-etanol elegyben meghatározott egyensúlyi állandók

 $[B]_0 = 5 \cdot 10^{-4}$ mól/lit. $\epsilon_B + = 10\ 200$ (360 m μ) $t = 25\ C^\circ$

(KCN) mól/lit.	ϵ	δ	γ_{\pm}^2	K
0	7900	$2,03 \cdot 10^{-1}$	$9,53 \cdot 10^{-1}$	$1,01 \cdot 10^{-3}$
$2 \cdot 10^{-4}$	7200	$1,73 \cdot 10^{-1}$	$9,44 \cdot 10^{-1}$	$1,04 \cdot 10^{-3}$
$4 \cdot 10^{-4}$	6600	$1,53 \cdot 10^{-1}$	$9,36 \cdot 10^{-1}$	$1,05 \cdot 10^{-3}$
$1 \cdot 10^{-3}$	5040	$1,18 \cdot 10^{-1}$	$9,18 \cdot 10^{-1}$	$9,86 \cdot 10^{-4}$
$2 \cdot 10^{-3}$	3640	$9,13 \cdot 10^{-2}$	$8,94 \cdot 10^{-1}$	$9,84 \cdot 10^{-4}$
$4 \cdot 10^{-3}$	2400	$6,73 \cdot 10^{-2}$	$8,51 \cdot 10^{-1}$	$1,00 \cdot 10^{-3}$
átlag:				$1,01 \cdot 10^{-3}$

Meghatároztuk az egyensúlyi állandókat kálium-klorid hozzáadásával konstans ionerősség mellett is. Az egyensúlyi állandók lényegében azonosnak adódtak az 1—3. táblázatban közölt értékekkel, de kismértékben csökkentek a $[KCN]/[KCl]$ arány növelésével. Feltehető, hogy a kálium-klorid némileg befolyásolja a közeg pH-ját, s így a CN^- -ion hidrolízisét is.

A kísérleti eredmények (2—4. ábrák) alapján tehát megerősíthető, hogy a 2-szubsztituált-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinok pszeudocianidjainak oldatában, az (1)-el leírható egyensúlyi rendszer létezik. Az alkalmazott oldószér polaritásának növelésével (az aminokarbinolokhoz hasonlóan) az egyensúly a felsőnyíl irányába tolódik. A különböző kálium-cianid-koncentráció mellett meghatározott egyensúlyi állandók konstansnak tekinthetők, s ez szintén megfelel az (1) folyamatnak. A nitrogénen levő szubsztituenseknek az egyensúlyi állandóra kifejtett hatását vizsgálva megállapítható, hogy a $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$ sorrendben az egyensúly mindinkább a disszociált forma irányába tolódik, ami összhangban van a vizsgált szubsztituensek pozitív induktív effektusa növekvő sorrendjével.

IRODALOM

- [1] W. ROSER: Ann., 249. 156. 1888; 254. 334. 1889.
- [2] M. FREUND: Ber., 22. 2329. 1889; 36. 1527. 1903.
- [3] A. HANTZSCH, M. KALB: Ber., 32. 3109, 1899; 33. 2201. 1900.
- [4] N. HOPE, R. ROBINSON: J. Chem. Soc., 99. 2114. 1911.
- [5] F. L. PYMAN: J. Chem. Soc., 95. 1746. 1909.
- [6] J. GADAMER: J. Prakt. Chem., 84. 817. 1911.
- [7] R. C. ELDERFIELD: Heterocyclic Compounds. IV, J. Wiley, New York, 1952. 231—233., 261., 454—458., 462. o.
- [8] C. K. INGOLD: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. G. Bell and Sons, London, 1953. 575—580. o.
- [9] R. H. F. MANSKE, H. L. HOLMES: The Alkaloids. IV. Acad. Press., New York, 1954. 170., 173. o.
- [10] W. HÜCKEL: Theoretische Grundlagen der organischen Chemie. I. Acad. Vorlag., Leipzig, 1956. 265. o.
- [11] BEKE D., SZÁNTAY Cs., TÓKE L.: Magy. Kém. Folyóirat, 65, 66, 1960.
- [12] BEKE D., és munkatársai: Magy. Kém. Folyóirat, 69, 512. 1963. és a megelőző 25 közlemény.
- [13] KOCZKA K., KÓBOR J.: Szegedi Ped. Főisk. Évkönyve, 207, 1962.

- [14] KOCZKA K., KÓBOR J.: Szegedi Tanárképző Főisk. Tud. Közl., 159, 1965.
 [15] KÓBOR J., KOCZKA K.: Szegedi Tanárképző Főisk. Tud. Közl., 153, 1965.
 [16] KÓBOR J., KOCZKA K.: Szegedi Tanárképző Főisk. Tud. Közl., 179, 1969.
 [17] J. J. DOBBIE, A. LAUDER, CH. K. TINKLER: J. Chem. Soc., 83, 958, 1903.
 [18] B. SKINNER: J. Chem. Soc., 823, 1950.
 [19] R. COUFALIK, F. SANTAVY: Chem. Listy, 47, 1609, 1953.
 [20] N. J. LEONARD, C. W. LEUBNER: J. Amer. Chem. Soc., 71, 3408, 1949.

ДАнные К ХИМИИ 2-ЗАМЕЩЁННЫХ-6,7-ДИМЕТОКСИ-3,4-ДИГИДРО-ИЗО-ХИНОЛИНОВЫХ ПСЕВДОЦИАНИДОВ

Е. Кобор и П. Надь

Мы определили ультрафиолетовые кривые поглощения 2-замещённых 6,7-диметокси-1, 2, 3, 4-тетрагидро-1-циан-хиноли и соответствующих им 2-замещённых-6, 7-диметокси-3, 4-дигидро-изо-хинолиновых иодидов в смеси этанола, гексана-этанола и воды-этанола. Данные, полученные из эксперимента подтвердили предположение, что в равновесном процессе наблюдаемых псевдоцианидов, происходящем в растворе, полученном способом полярного растворительного вещества, создается такой же катион, чем при электролитной диссоциации соответствующей соли-кватернер. Этот катион — и рядом с ним ион CN^- — присутствует в данной системе в большей пропорции в зависимости от полярности употребления растворительного вещества. Помимо разных калий-цианидовых концентраций, мы определили константу равновесия процесса в 90 процентном водяно-этанольном растворительном веществе и измеряемые ценности показали правильно приблизительно постоянной. Наблюдая влияние субституентов, находящихся в азоте, на постоянную равновесия, мы определили, что в ряду $-CH_3$ ($K = 2,15 \cdot 10^{-5}$), $-C_2H_5$ ($K = 7,10 \cdot 10^{-5}$), $-CH(CH_3)_2$ ($K = 1,01 \cdot 10^{-2}$) равновесие движется всё больше по направлению к диссоциированной форме, и это соответствует возрастающему порядку позитивно-индуктивного эффекта наблюдаемых субституентов.

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER PSEUDOZYANIDE DER 2-SUBSTITUIERTEN-6,7-DIMETHOXY-3,4-DIHYDRO-ISOCHINOLINE

J. Kóbor und P. Nagy

Es wurden die UV-Absorptionskurven der 2-substituierten-6, 7-Dimethoxy-1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-zyan-isochinoline und der adäquaten 2-substituierten-6,7-Dimethoxy-3, 4-dihydroisochinolinium-jodide in absolutem Aethanol sowie in Hexan-Aethanol- und Wasser-Aethanolgemischen bestimmt. Die experimentellen Befunde bekräftigten die Vermutung, dass anlässlich des in den mit polaren Lösungsmitteln hergestellten Lösungen der untersuchten Pseudozyanide abspielenden Gleichgewichtsprozess ein ebensolches Kation entsteht wie bei der elektrolytischen Dissoziation der entsprechenden quaternären Salze. Dieses Kation — und neben ihm CH^- -Ionen — ist im System in um so grösserem Verhältnis zugegen, je polarer das angewandte Solvens. Bei verschiedenen Kalium-zyanid-Konzentrationen wurde in 90%igem Wasser-Aethanol als Lösungsmittel die Gleichgewichtskonstante des Prozesses bestimmt, wobei die gemessenen Werte sich mit guter Näherung als konstant erwiesen. Bei der Untersuchung der von den am Stickstoff befindlichen Substituenten auf die Gleichgewichtskonstante entfalteten Wirkung zeigte sich, dass das Gleichgewicht in der Reihenfolge $-CH_3$ ($K = 2,15 \cdot 10^{-5}$), $-C_2H_5$ ($K = 7,10 \cdot 10^{-5}$), $-CH(CH_3)_2$ ($K = 1,01 \cdot 10^{-2}$) immer mehr in Richtung der dissoziierten Form verschoben ist, was im Einklang mit der zunehmenden Reihenfolge des positiv indukativen Effekts der untersuchten Substituenten steht.