

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER HETEROZYKLISCHEN, PSEUDOBASISCHEN AMINOCARBINOLE, XXII*

UNTERSUCHUNGEN ZUM NACHWEIS DER HYPOTHETISCHEN AMINOALDEHYD-
FORM AUF GRUND DER REAKTIONEN DER SEKUNDÄREN AMINOGRUPPE**

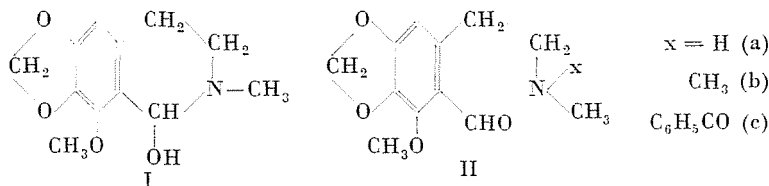
Von

C. S. SZÁNTAY, L. SZEGHY und D. BEKE

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 12. Januar 1962)

Im Laufe unserer Untersuchungen zum Nachweis der hypothetischen Aminoaldehyd-Form (IIa) des Cotarnins (I) benötigten wir zu Vergleichszwecken geeignete Modellverbindungen, die strukturell dem IIa zwar nahe verwandt sind, jedoch keine Möglichkeit zum Ringschluß bieten.



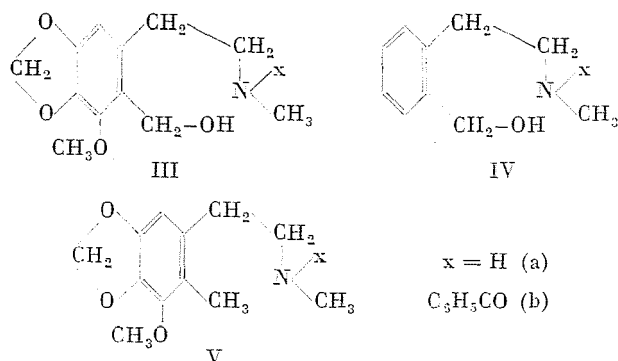
Mit der Herstellung des »N-Methylcotarnins« (IIb) gelangten wir zu einer derartigen Modellverbindung vom Aminoaldehyd-Typ (1), die sich vom IIa lediglich darin unterscheidet, daß sie an Stelle der sekundären Aminogruppe eine tertiäre enthält. In den mit dieser Verbindung und dem Cotarnin durchgeführten vergleichenden spektroskopischen [1, 2], polarographischen [3, 4], konduktometrischen [5] und reaktionskinetischen Untersuchungen [6] versuchten wir auf Grund des charakteristischen Verhaltens der Aldehydgruppe die allfällige Existenz des IIa nachzuweisen.

Zum Nachweis der hypothetischen Aminoaldehyd-Form auf Grund der Reaktionen der sekundären Aminogruppe setzten wir uns das Ziel, eine Modellverbindung herzustellen, in der die sekundäre Aminogruppe des IIa zwar unverändert vorhanden ist, die aber an Stelle der Aldehydgruppe eine funktionelle Gruppe enthält, die den Ringschluß unmöglich macht. Zu diesem Zweck stellten wir den Aminoalkohol IIIa her, der als Reduktionsprodukt des IIa aufgefaßt werden kann, sowie das im aromatischen Ring nicht substituierte Analogon dieser Verbindung, das 2-(β -Methylaminoäthyl)-benzylalkohol (IV).

* XXI. Mitteilung: M. Kém. Folyóirat, im Druck; Chem. Ber., im Druck.

** Vorliegende Mitteilung wurde unter Benutzung der Diplomarbeit von Ing. Chem. L. Szeghy (1960) zusammengestellt.

Durch katalytische Hydrierung des »N-Benzoylcotarnins« (IIc, 7) gelangten wir zum N-Benzoyl-Derivat des IIIa (IIIb). Als Nebenprodukt bildet sich auch Vb, doch können die beiden Verbindungen durch Umkristallisierung leicht von einander getrennt werden.* Den Aminoalkohol IIIa erhält man durch Kochen des IIIb mit Natriumhydroxid. Auf vollkommen ähnliche Weise war auch der Aminoalkohol IVa aus dem durch Benzoylierung des 1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins [8, 9] und nachfolgende Reduktion erhaltenen IVb zugänglich.

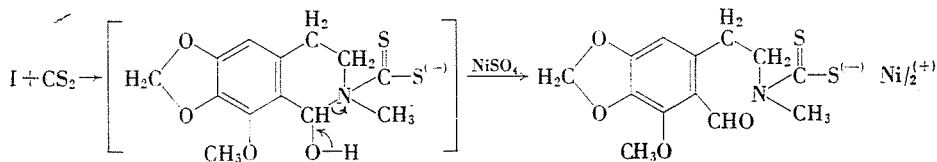


Da die Existenz der Aminoaldehyd-Form in wäßriger Lösung nur in alkalischem Medium vorstellbar ist, kam zum Nachweis der Aminoaldehyd-Form auf Grund der speziellen Reaktionen der sekundären Aminogruppe nur die im ammoniakalischen Medium angewandte »Schwefelkohlenstoff-Reagens Probe« (CS₂ + Ni-Salz) [10, 11], und die im sodaalkalischen Medium durchgeführte »Simon-Probe« (Nitroprussidnatrium + Acetaldehyd, 12) in Frage.

Mit Hilfe der Aminoalkohole IIIa und IVa stellten wir die Empfindlichkeit beider Proben fest. Mit dem »Schwefelkohlenstoff-Reagens« kann das IIIa und IVa in einer Konzentration von 10⁻³ Mol/Liter noch nachgewiesen werden, während der Nachweis in einer Konzentration von 10⁻⁴ Mol/Liter nicht mehr gelingt. Die »Simon-Probe« ist etwas empfindlicher; die positive Farbreaktion trat mit beiden Aminoalkoholen in einer Konzentration von 10⁻⁴ Mol/Liter noch auf und blieb nur in der nächstgrößeren Verdünnung aus.

Mit dem »Schwefelkohlenstoff-Reagens« lieferte auch das Cotarnin eine positive Reaktion, doch setzte die Ausscheidung des Niederschlags erst nach wesentlich längerer Zeit und mit weitaus geringerer Intensität ein als bei den zweifelsfrei sekundäre Aminogruppen enthaltenden Aminoalkoholen. Offenbar ist der Schwefelkohlenstoff — ähnlich wie andere elektrophile Reagenzien — fähig, den Ring aufzuspalten, wobei sich das aus der Aminoaldehyd-Form ableitbare dithiocarbaminsaure Nickelsalz bildet.

* Durch geeignete Wahl der Versuchsbedingungen läßt sich erreichen, daß sich als Hauptprodukt die Verbindung Vb bildet (siehe experimenteller Teil).



Die »Simon-Probe« fällt sowohl mit dem Cotarnin, als auch mit dem 1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin selbst bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-2}$ Mol/Liter negativ aus. Unter Berücksichtigung der Empfindlichkeit der Reaktion folgt hieraus, daß die Aminoaldehyd-Form (sofern sie überhaupt existiert) nur in einer Menge von weniger als 0,5% der Einwaage vorliegen kann.

In apolaren Lösungsmitteln, in denen die Dissoziation der Aminocarbinol-Form auf das quartäre 3,4-Dihydroisochinoliniumion und Hydroxylion sich in wesentlich geringerem Maße oder überhaupt nicht abspielt, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Aminoaldehyd-Form größer. Da jedoch die oben erwähnten Proben nur in wäßriger Lösung durchgeführt werden können, versuchten wir die eventuelle Existenz der Aminoaldehyd-Form in den mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln (Hexan, Äthylacetat, 80 Gew.% Dioxan + 20 Gew.% Wasser) hergestellten Lösungen des 1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins dadurch nachzuweisen, daß wir die Lösungen einer katalytischen Hydrierung unterzogen; enthalten diese Lösungen bedeutende Mengen der Aminoaldehyd-Form, so muß im Reduktionsprodukt außer dem 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin auch der Aminoalkohol IVa erscheinen, und zwar selbst dann, wenn die Reduktion der eventuell vorhandenen Aminoaldehyd-Form wesentlich langsamer vor sich geht als die des pseudobasischen Aminocarbinols — wie dies auf Grund der Hydrierungsgeschwindigkeit des 2-(β -Dimethylaminoäthyl)-benzaldehyds [13] vermutet werden konnte. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde das Lösungsmittel abdestilliert; der Rückstand lieferte jedoch weder mit dem »Schwefelkohlenstoff-Reagens« noch mit dem »Simon-Reagens« eine positive Reaktion, die Gegenwart beträchtlicher Mengen der Aminoaldehyd-Form erscheint also auch in den erwähnten organischen Lösungsmitteln als ausgeschlossen.

Experimenteller Teil

6-Methoxy-4,5-methylenedioxy-2-[β -(*N*-benzoyl-*N*-methylamino)-äthyl]-benzylalkohol (IIIb)

4 g »*N*-Benzoylcotarnin« (IIc) wurden in 150 ml Alkohol gelöst und in Gegenwart von 0,2 g 8%iger Palladiumkohle hydriert. Die Aufnahme von 1 Mol H_2 ging im Laufe von 3,5 Stunden vor sich. Nach Abfiltrieren der Lösung

vom Katalysator wurde das Filtrat eingedampft und der ölige Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 3,0 g (75%) einer je nach den Umständen der Kristallisation (Temperatur, Konzentration) bei 115 oder 130° C schmelzenden, farblosen, kristallinen Substanz (Dimorphismus).

Analyse:	C ₁₉ H ₂₁ O ₅ N (343,36)		
Berechnet:	C 66,46%	H 6,17%	N 4,08%
Gefunden:	C 66,50%	H 6,23%	N 4,15%

6-Methoxy-4,5-methylenedioxy-2-(β -methylaminoäthyl)-benzylalkohol (IIIa)

7,45 g IIIb wurden in einem Gemisch von 30 ml 40%iger Natronlauge und 30 ml Methylalkohol gelöst und auf dem Wasserbad 10 Stunden hindurch gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols im Vakuum wurde der Rückstand mit 30 ml Wasser verdünnt, und 4mal mit je 25 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden über K₂CO₃ getrocknet. Nach Abtreiben des Äthers blieben 3,8 g (72%) eines öligen Produktes zurück, das nach einigen Stunden zu einem bei 84–85° C schmelzenden kristallinen Stoff erstarrte. Der Schmelzpunkt änderte sich auch nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther oder Dioxan-Petroläther nicht.

Analyse:	C ₁₂ H ₁₇ O ₁ N (239,26)		
Berechnet:	C 60,23%	H 7,16%	N 5,85%
Gefunden:	C 60,25%	H 6,99%	N 5,93%

6-Methoxy-4,5-methylenedioxy-2-[β -(*N*-benzoyl-*N*-methylamino)-äthyl]-toluol (Vb)

a) 4 g IIc wurden in 120 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 1,0 g 8%iger Palladiumkohle hydriert. Nach ungefähr 1 Stunde waren zwei Moleküle H₂ verbraucht. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand aus Benzol-Petroläther 1 : 1 umkristallisiert. Die Ausbeute des bei 107° C schmelzenden, farblosen, kristallinen Produkts betrug 2,5 g (66%).

b) 0,5 g IIIb wurden in 25 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 0,5 g 8%iger Palladiumkohle hydriert. 1 Mol Wasserstoff wurde im Laufe von 50 Minuten verbraucht. Nach Verarbeitung des Reaktionsprodukts nach der unter a) beschriebenen Methode erhielten wir 0,3 g (64%) eines Stoffes, der mit dem unter a) beschriebenen Produkt in jeder Hinsicht identisch war.

Analyse:	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N (327,36)		
Berechnet:	C 69,71%	H 6,47%	N 4,28%
Gefunden:	C 69,94%	H 6,43%	N 4,49%

6-Methoxy-4,5-methylendioxy-2-(β -methylaminoäthyl)-toluol (Va)

5,95 g Vb wurden in einem Gemisch aus 25 ml 40%iger Natronlauge und 50 ml Methanol 10 Stunden hindurch gekocht. Nach Abdampfen des Methanols im Vakuum, Verdünnung des Rückstandes mit Wasser, Extraktion mit Äther, Trocknen des Äthers und Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 4 g (98%) eines öligen Produktes zurück, das in 25 ml abs. Äther gelöst und mit 3 ml mit HCl gesättigtem abs. Alkohol versetzt wurde. Es schieden sich 4,2 g (89%) eines bei 200—205° C schmelzenden salzsauren Salzes aus; der Schmelzpunkt erhöhte sich nach Umkristallisieren aus 25 ml abs. Alkohol auf 212—214° C.

Analyse:	$C_{12}H_{17}O_3N \cdot HCl$ (259,72)
Berechnet:	C 55,50% H 6,98% N 5,39%
Gefunden:	C 55,22% H 6,84% N 5,51%

2-[β -(N-Benzoyl-N-methylamino)-äthyl]-benzaldehyd

5 g 1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin wurden mit einer Lösung von 3 g Natriumhydroxyd in 15 ml Wasser versetzt und 7 g Benzoylchlorid unter Eiskühlung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf 2 Stunden hindurch bei Raumtemperatur geschüttelt, der ausgeschiedene feste Stoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äther umkristallisiert. Ausbeute: 6,9 g (84,4%) einer bei 74—80° C schmelzenden, farblosen, kristallinen Substanz, deren Schmelzpunkt durch nochmaliges Umkristallisieren aus Äther auf 80—81° C erhöht werden konnte.

Analyse:	$C_{17}H_{17}O_2N$ (267,31)
Berechnet:	C 76,38% H 6,41% N 5,24%
Gefunden:	C 76,57% H 6,77% N 5,23%

2-[β -(N-Benzoyl-N-methylamino)-äthyl]-benzylalkohol (IVb)

4 g 2-[β -(N-Benzoyl-N-methylamino)-äthyl]-benzaldehyd wurden in 30 ml Methylalkohol gelöst und nach der bei der Herstellung des IIb beschriebenen Methode hydriert. Das Rohprodukt lieferte nach Umkristallisieren aus Äther 3,0 g (75%) einer bei 59—60° C schmelzenden, farblosen, kristallinen Substanz.

Analyse:	$C_{17}H_{19}O_2N$ (269,33)
Berechnet:	C 75,81% H 7,11% N 5,21%
Gefunden:	C 75,82% H 7,03% N 5,30%

2- β -(Methylaminoäthyl)-benzylalkohol (IVa)

Nach der bei der Herstellung des IIIa beschriebenen Methode erhielten wir aus 0,77 g IVb 0,30 g (62,8%) eines aus Hexan in farblosen Nadeln kristallisierenden, bei 58° C schmelzenden Produkts.

Analyse:	C ₁₀ H ₁₅ ON (165,23)		
Berechnet:	C 72,69%	H 9,15%	N 8,48%
Gefunden:	C 72,49%	H 8,99%	N 8,15%

Die »Schwefelkohlenstoff-Reagens Probe«

Die Substanzen wurden in einem Gemisch von 30 Gew.% Wasser und 20 Gew.% Tetrahydrofuran gelöst; die Lösungen wurden mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung auf p_H = 10 eingestellt und sodann mit dem Reagens versetzt. Das Verhalten des Cotarnins und des Aminoalkohols IIIa mit dem Reagens geht aus Tabelle I hervor. Auf vollkommen ähnliche Weise verhielt sich auch das 1-Hydroxy-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin bzw. der Aminoalkohol IVa.

Tabelle I

Verhalten des Aminoalkohols IIIa und des Cotarnins gegenüber dem Schwefelkohlenstoff-Reagens

Konzentration (Mol/Liter)	IIIa	Cotarnin
10 ⁻²	Nach 15 sec starke Trübung, nach 1 min reichliche Niederschlagbildung	2 min hindurch blieb die Lösung wasserklar, dann trat mäßige Opaleszenz auf; nach 8 min starke Opaleszenz; nach 34 min Ausscheidung eines geringen Niederschlags
10 ⁻³	Nach 5 min starke Trübung nach 18 min Niederschlagbildung	Nach 30 min starke Opaleszenz
10 ⁻⁴	Keine Reaktion	Keine Reaktion

Die »Simon-Probe«

Die Untersuchungen wurden mit Lösungen durchgeführt, die nach der bei der »Schwefelkohlenstoff-Reagens Probe« bereits beschriebenen Methode hergestellt worden waren. 10⁻⁴ molare und konzentriertere Lösungen der Aminoalkohole IIIa und IVa lieferten mit dem Reagens eine blaue Farb-reaktion, die bei einer Konzentration von 5 · 10⁻⁵ Mol/Liter bereits ausblieb. Das Cotarnin und das 1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin lieferten auch in Konzentrationen von 5 · 10⁻² Mol/Liter keine Farb-reaktion.

Vergleichende Untersuchung der Hydrierungsgeschwindigkeit des 1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins (A) und des 2-(β -Dimethylaminoäthyl)-benzaldehyds (B)

Je 0,3 g der Substanzen wurden in den in Tabelle II angegebenen Lösungsmittelmengen gelöst, in Gegenwart von 0,1 g 8%iger Palladiumkohle hydriert, worauf die Halbwertszeit der Reaktion ($t_{1/2}$) festgestellt wurde.

Tabelle II

Lösungsmittel	$t_{1/2}$	
	A	B
50 ml Hexan	1 min	50 min
20 ml Äthylacetat	5,5 „	50 „
25 ml 80 Gew.% Dioxan + 20 Gew.% Wasser	1 „	4,5 „

Für die Durchführung der Mikroanalysen sei Frl. I. BATA und Frau K. ORMAI-SIMON, für seine wertvolle Hilfe in den experimentellen Arbeiten Herrn J. ROHÁLY gedankt. Der *Ungarischen Akademie der Wissenschaften* danken wir für die Unterstützung der Arbeit, der *Chemischen Fabrik Alkaloida* hingegen für die freundliche Überlassung des bei den Versuchen benötigten Cotarnins.

Zusammenfassung

Als zu Vergleichszwecken geeignete Modellverbindungen stellten wir im Laufe unserer auf den Nachweis der hypothetischen Aminoaldehyd-Form der heterozyklischen, pseudo-basischen Aminocarbinole abzielenden Untersuchungen den bisher unbekanntem 6-Methoxy-4,5-methyldioxy-2-(β -methylaminoäthyl)-benzylalkohol (IIIa) und dessen im Ring nicht substituiertes Analogon (IVa) her. Mit Hilfe dieser Verbindungen wurde die Empfindlichkeit der zum Nachweis sekundärer Aminogruppen im alkalischen Medium anwendbaren »Schwefelkohlenstoff-Reagens Probe« sowie der »Simon-Probe« festgestellt. Die mit dem Cotarnin (I) und dem 1-Hydroxy-2-methyl-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin durchgeführten vergleichenden Untersuchungen lieferten das Ergebnis, daß die hypothetische Aminoaldehyd-Form bei diesen Verbindungen weder in alkalischen Lösungen ($pH = 10$) noch in den mit apolaren organischen Lösungsmitteln bereitgestellten Lösungen in beträchtlichen Mengen vorhanden sein kann.

Literatur

1. BEKE, D., KORONITS, D., M. KORNIS, R.: *Magy. Kém. Folyóirat* **65**, 369 (1959); *Liebigs Ann. Chem.* **626**, 225 (1959)
2. LÁNG, L., B. BÁRCZAI, M., BEKE, D.: *M. Kém. Folyóirat* **67**, 364 (1961)
3. GYÖRBIRO, K.: *Per. Polytechnica Ch.* **3**, 267 (1959)
4. GYÖRBIRO, K.: *Per. Polytechnica Ch.* **4**, 61 (1960)
5. BEKE, D., SZÁNTAY, CS., TÓKE, L.: *M. Kém. Folyóirat* **66**, 55 (1960); *Per. Polytechnica Ch.* **3**, 177 (1959)

6. BEKE, D., SZÁNTAY, Cs., B. BÁRCZAY, M.: M. Kém. Folyóirat **67**, 108 (1961); Liebigs Ann. Chem. **636**, 150 (1960)
7. ROSER, W.: Liebigs Ann. Chem. **254**, 334 (1889)
8. PYMAN, F. L.: Soc. **95**, 1749 (1909)
9. LEONARD, N. J., LEUBNER, G. W.: Am. Soc. **71**, 3408 (1949)
10. DUKE, F. R.: Ind. eng. Chem. Anal. **17**, 196 (1945); Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl. Bd. **2**, p. 648. (Stuttgart, 1952)
11. NEBBIA, L., GUERRIERI, F.: La chimica e l'industria, **35**, 896 (1953)
12. FEIGL, F., ANGER, V.: Mikroch. Acta **1**, 138 (1937); Houben-Weyl l. c. (10)
13. LÁNG, L., B. BÁRCZAI, M.: M. Kém. Folyóirat, im Druck

Cs. SZÁNTAY

L. SZEGHY

Prof. D. BEKE

} Budapest, XI. Gellért tér 4. Ungarn.