

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER HETEROZYKLISCHEN PSEUDOBASISCHEN AMINOKARBINOLE, XVII*

QUANTITATIVE BESTIMMUNG DER PSEUDOBASISCHEN AMINOKARBINOLE
UND IHRER DIMOLEKULAREN ÄTHER MITTELS KARL-FISCHER-LÖSUNG

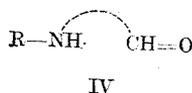
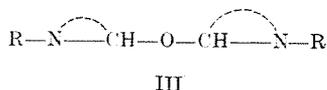
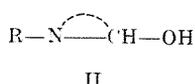
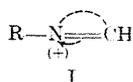
Von

D. BEKE, Cs. SZÁNTAY und M. B. BÁRCZAI

Institut für Organische Chemie, Technische Universität, Budapest

(Eingegangen am 17. Juni 1960).

Bekanntlich vermag das Kation (I) der aus quartären heterozyklischen Ammoniumsalzen freisetzbaren quartären Ammoniumhydroxyde — in Abhängigkeit von strukturellen Gegebenheiten und den Reaktionsbedingungen — an dem dem Stickstoff benachbarten Kohlenstoffatom mit einem Hydroxylion unter Bildung in Wasser schwer löslicher, undissoziierter Aminokarbinole (II) eine kovalente Bindung einzugehen; die Aminokarbinole andererseits können sich — wieder je nach den strukturellen Gegebenheiten und Reaktionsbedingungen — unter Wasserverlust in die dimolekularen Äther (III) oder unter Protonenwanderung und Ringaufspaltung in die isomeren Aminoaldehyde (IV) umwandeln [1—8].



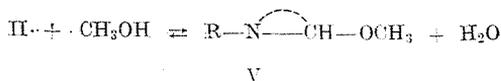
(Die punktierten Linien symbolisieren die nicht angezeigten Atome des Ringes bzw. des Ringsystems).

In den meisten Fällen läßt sich auf Grund des IR-Spektrums entscheiden, welcher der möglichen Molekelarten II—IV die Struktur der isolierten festen Base tatsächlich entspricht [9—12], doch war die Ausarbeitung einer schnellen und bequemen chemischen Methode wünschenswert, die sich außer zur Unterscheidung der einzelnen Formen voneinander auch zur quantitativen Bestimmung der Aminokarbinolform eignen würde.

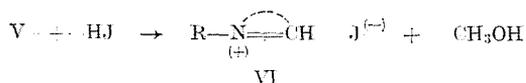
* XVI. Mitteilung: M. Kém. Folyóirat, im Druck, Liebigs Ann. Chem. **636**, 150 (1960).

Die Bestimmung der pseudobasischen Aminokarbinole durch alkalimetrische Titration läßt sich nicht durchführen, da ja für die Verbindungsgruppe eben die Erscheinung der »langsamen« und »abnormen« Neutralisation [4] charakteristisch ist; der p_H -Wert des Umschlagepunktes ist unsicher und ändert sich je nach der vorliegenden Verbindung. Da weiterhin wegen ihres basischen Stickstoffatoms auch die dimolekularen Äther (III) und die Aminolaldehyde (IV) Säure verbrauchen, ist auf diese Weise auch die Unterscheidung der Molekelarten II—IV nicht möglich. Aus ähnlichen Gründen läßt sich auch die gravimetrische Bestimmung in Form des Pikrolonats [13] nicht anwenden.

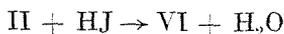
Demgegenüber fanden wir, daß sich das Karl-Fischer-Reagens sowohl zur Unterscheidung der Molekelarten II—IV, als auch zur quantitativen Bestimmung von II und III sehr gut eignet. Wir stellten fest, daß sich die pseudobasischen Aminokarbinole — im Gegensatz zu den gewöhnlichen Alkoholen — mittels Karl-Fischer-Lösung direkt (ohne Zugabe von Eisessig und BF_3) titrieren lassen, wobei sie pro Mol Aminokarbinol eine einem Mol Wasser äquivalente Menge des Reagens verbrauchen (s. Tabelle I). Vermutlich entsteht beim Lösen des Aminokarbinols in dem Methanol-Pyridin Gemisch sein Methyläther, und das dabei freigesetzte Wasser wird dann mit der Karl-Fischer-Lösung titriert:



Die bei der Reaktion mit dem Wasser aus dem Reagens entstehende Jodwasserstoffsäure ($SO_2 + J_2 + 2 H_2O = H_2SO_4 + 2 HJ$) setzt sich mit dem Methyläther zum entsprechenden Jodid um:

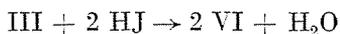
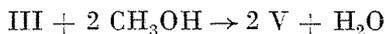


Natürlich vermag das Aminokarbinol auch direkt mit dem Jodwasserstoff unter Wasserabspaltung zu reagieren:



Bei der Bestimmung des 1-Hydroxy-2-(2',4'-dinitrophenyl)-1, 2-dihydroisochinolins [14] gelang auch die Isolierung des Jodids aus der titrierten Lösung. Unsere Vorstellungen über den Verlauf der Reaktion stützen sich weiters auch auf den Befund, daß sich dasselbe Jodid auch dann isolieren läßt, wenn man das besonders dargestellte 1-Methoxy-2-(2',4'-dinitrophenyl)-1, 2-dihydroisochinolin [14] in einem Pyridin-Methanol-Gemisch löst und die Lösung nach Zugabe eines Mol Wassers mit Karl-Fischer-Lösung titriert.

Die dimolekularen Äther der Aminokarbinole verbrauchen pro Mol ebenfalls eine einem Mol Wasser äquivalente Menge Karl-Fischer-Lösung, d. h. pro Heteroring halb soviel wie die entsprechenden Aminokarbinole (s. Tabelle II). Die der Bestimmung zugrunde liegenden Reaktionen sind vermutlich:



Die angegebene Methode gestattet, II von III auch dann zu unterscheiden, bzw. auch dann festzustellen, ob II durch III verunreinigt ist, wenn die prozentualen Zusammensetzungen von II und III sehr nahe zusammenfallen, wenn sich also aus dem Ergebnis der Elementaranalyse keine genügende Auskunft ergibt, und wenn ferner eine Molekulargewichtsbestimmung wegen der schlechten Löslichkeit oder der Zersetzlichkeit der Substanz Schwierigkeiten bereitet.

Aldehyde reagieren in Gegenwart von viel Pyridin mit der Karl-Fischer-Lösung [15, 16] überhaupt nicht. Dementsprechend verbrauchen unter den bei der Bestimmung der Aminokarbinole und ihrer Äther angewandten Bedingungen das 6-Methoxy-4,5-methylenedioxy-2-(β -dimethylaminoäthyl)-benzaldehyd (»N-Methylkotarnin«) [11], das »N-Benzoylkotarnin« [17], weiterhin die folgenden, prinzipiell auch in der zyklischen Aminokarbinolform denkbaren Verbindungen, u. zw. das 4,5-Dimethoxy-2-(β -N-benzoylaminoäthyl)-benzaldehyd [8], das 2-[β -N-(2',4'-dinitrophenyl)-aminoäthyl]-benzaldehyd [8], sowie das 4,5-Dimethoxy-2-[β -N-(2',4'-dinitrophenyl)-aminoäthyl]-benzaldehyd [8] gar kein oder höchstens eine innerhalb der Fehlergrenzen der Methode fallende Menge (maximal 3—4%) des Reagens; dieser Befund steht mit unseren früheren Feststellungen [8] hinsichtlich der Struktur der letzteren drei Verbindungen in vollem Einklang.

Versuchsteil

Verwendete Stoffe

Die in der Literatur bereits beschriebenen Stoffe wurden auf die in den zitierten Mitteilungen angegebene Art gereinigt, sodann im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Di-[2-phenyl-8-methoxy-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoly-(1)]-äther

Eine Lösung von 2 g 2-Phenyl-8-methoxy-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisochinoliniumbromid [18] in 20 ml Wasser wurde mit 20 ml Diäthyläther überschichtet, sodann unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 10 ml 2*n* Natronlauge versetzt. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt, mit Wasser

bromidionfrei gewaschen und über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Nach dem Eindampfen der farblosen Lösung bei 20°C im Vakuum verblieb eine weiße, mikrokristalline Substanz, die, im Gegensatz zum entsprechenden Aminokarbinol [18], in Hexan löslich ist und sich zwischen $80\text{--}120^\circ\text{C}$ langsam zersetzt. Dasselbe Produkt entstand auch beim Zerzetzen des Salzes mit Silberoxyd anstatt mit NaOH .

Analyse: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}_2$ (570,62)
 Berechnet: C: 70,33% H: 5,56%
 Gefunden: C: 70,25%, H: 5,89%

Ausführung der Bestimmungen

Für die Titration wurde 1 mMol der Substanz in einem Gemisch von 10 ml abs. Methanol und 20 ml abs. Pyridin gelöst. 1 ml der verwendeten Karl-Fischer-Lösung war einer Menge von 3—4 mg Wasser äquivalent. Bei Verbindungen, bei denen der Endpunkt der Titration wegen der intensiven Farbe des entstandenen Salzes direkt nicht festgestellt werden konnte, wurde die Dead-Stop-Methode angewandt.

Tabelle I

Aminokarbinol	Formel	Molekulargewicht	Einwage, mMol	Gefunden mMol
2-Methyl-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (9,19)	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ON}$	163,20	1,000	1,002
2-Methyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (19)	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$	223,26	..	0,978
Kotamin	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$	237,24	..	1,003
2-Phenyl-1-hydroxy-8-methoxy-6,7-methylen-dioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (18)	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$	299,32	..	0,997
1-Hydroxy-2-(2',4'-dinitrophenyl)-1,2-dihydroisochinolin (14)	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_3$	313,26	..	0,977
Sanguinarinbase (20)	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$	349,32	..	0,981

Isolierung des 2-(2',4'-Dinitrophenyl)-isochinoliniumjodids

Das 1-Hydroxy-2-(2',4'-dinitrophenyl)-1,2-dihydroisochinolin wurde wie oben angegeben titriert, sodann die Lösung im Vakuum zur Trockenen ver-

Tabelle II

Äther	Formel	Molekulargewicht	Einwage mMol	Gefunden mMol
Di-[1-methyl-1,2-dihydrochinolyl-(2)]-äther (4)	$C_{20}H_{20}ON_2$	304,38	1,000	0,990
Di-[1-methyl-6,8-dinitro-1,2-dihydrochinolyl-(2)]-äther (5)	$C_{20}H_{16}O_9N_6$	484,38	..	1,040
Di-[2-phenyl-8-methoxy-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl-(1)]-äther	$C_{34}H_{32}O_7N_2$	570,62	..	1,002
Molekülverbindung des dimolekularen Äthers des Sanguinarins mit 2 Mol Nitrobenzol (20)	$C_{40}H_{28}O_9N_2$ + 2 $C_6H_5O_2N$	926,85	..	0,980

dampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 0,8 mMol eines roten, bei 215° C schmelzenden kristallinen Körpers.

Analyse: $C_{15}H_{10}O_4N_3J$ (423,16)

Berechnet: C: 42,51%, H: 2,60%, 9,93%

Gefunden: C: 42,49%, H: 2,76%, N: 9,87%

Für die Ausführung der Mikroanalysen sei Dipl. Chem. Frl. Ilona Batta, für ihre wertvolle Hilfe bei der Ausführung der Versuche der Laborantin Frau Sándor Krakoviczer und für die Unterstützung dieser Arbeit der Ungarischen Akademie der Wissenschaften unser verbindlichster Dank ausgesprochen.

Zusammenfassung

Die pseudobasischen Aminokarbinole (II) und ihre dimolekularen Äther (III) lassen sich mittels Karl-Fischer-Lösung direkt titrieren, wobei sie pro Mol eine mit einem Mol Wasser äquivalente Menge des Reagens verbrauchen, d. h. die Äther halb soviel pro Heteroring wie die entsprechenden Aminokarbinole. Die mit den Aminokarbinolen isomeren, offenkettigen Aminoaldehyde (IV) reagieren unter den gleichen Bedingungen (in Gegenwart von viel Pyridin) mit Karl-Fischer-Lösung überhaupt nicht, so daß sich die angegebene Methode auch zur Unterscheidung der drei Molekelarten eignet.

Literatur

1. DECKER, H.: B. 25, 3326 (1892)
2. DECKER, H.: J. pr. (2) 47, 28 (1893)
3. ROSE, W.: Liebigs Ann. Chem. 282, 368 (1894)
4. HANTZSCH, A., KALB, M.: B. 32, 3109 (1899)
5. KAUFMANN, A., STRÜBIN, P.: B. 44, 680 (1911)
6. BEKE, D.: Periodica Polytechnica Ch. I, 51 (1957)
7. BEKE, D.: Acta Chim. Hung. 17, 463 (1958)
8. BEKE, D., SZÁNTAY, Cs., BÁRCZAI, M. B.: M. Kém. Folyóirat 65, 403 (1959); Acta Chim. Hung. 21, 153 (1959)

9. LEONARD, N. J., LEUBNER, G. W.: J. Amer. chem. Soc. **71**, 3408 (1949)
10. SCHNEIDER, W., MÜLLER, B.: Liebigs Ann. Chem. **615**, 34 (1958)
11. BEKE, D., KORBONITS, D., KORNIS, R. M.: M. Kém. Folyóirat **65**, 369 (1959); Liebigs Ann. Chem. **626**, 225 (1959)
12. BEKE, D., SZÁNTAY, Cs.: M. Kém. Folyóirat, im Druck; Liebigs Ann. Chem., **336**. 150 (1960)
13. MATTHES, H., RAMMSTEDT, O.: Fr. **46**, 565 (1907)
14. ZINCKE, TH., WEISSPFENNING, G.: Liebigs Ann. Chem. **396**, 103 (1913)
15. MITCHELL, J., SMITH, D. M.: Aquametry, S. 146, New York (1948)
16. EBERIUS, E.: Wasserbestimmung mit Karl-Fischer-Lösung, S. 112, Weinheim (1958)
17. ROSE, W.: Liebigs Ann. Chem. **254**, 334 (1889)
18. BEKE, D., HARSÁNYI, K., KORBONITS, D.: M. Kém. Folyóirat **63**, 265 (1957); Acta Chim. Hung. **13**, 377 (1958)
19. PYMAN, F. L.: J. chem. Soc. **95**, 1746, 1749 (1909)
20. BEKE, D., BÁRCZAI, M. B., TÓKE, L.: M. Kém. Folyóirat **64**, 125 (1958)

Prof. D. BEKE	}	Budapest XI. Gellért tér 4, Ungarn
Cs. SZÁNTAY		
M. B. BÁRCZAI		