

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER HETEROZYKLISCHEN PSEUDOBASISCHEN AMINOKARBINOLE, XV*

DER DISSOZIATIONSGRAD DES KOTARNINS UND EINIGER ANALOGEN
VERBINDUNGEN

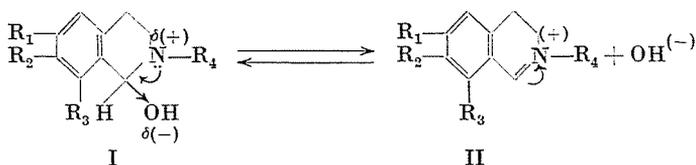
Von

D. BEKE, Cs. SZÁNTAY und L. TÓKE

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 7. Mai 1959)

In früheren Mitteilungen dieser Reihe (1–4) wurde schon wiederholt darauf hingewiesen, daß die eventuelle prototrope Umlagerung der heterozyklischen pseudobasischen Aminokarbinole — deren bekanntesten und am häufigsten untersuchten Vertreter das Kotarnin (Ia) darstellt —, in die isomeren offenkettigen Aminoaldehyde (III, $R_4 = H$) von der Polarität der C—OH Bindung, bzw. in Lösung von dem Grad der Dissoziation abhängt. Je polarer die C—OH Bindung, bzw. in je höherem Maße das Aminokarbinol in Lösung in das mesomere Kation (II) und in ein OH-Ion dissoziiert ist, um so weniger wahrscheinlich wird es offenbar zu einer unter Ringspaltung verlaufender Wanderung des Wasserstoffs vom Sauerstoff zum Stickstoff kommen; das allenfalls abgespaltene Proton wird nicht durch das Stickstoffatom verminderter Elektronendichte, sondern durch ein OH-Ion gebunden. Auf die Polarität der C—OH Bindung, bzw. auf das Ausmaß der Dissoziation hingegen muß unter sonst gleichen Umständen der an den Stickstoff gebundene Substituent entscheidenden Einfluß ausüben.

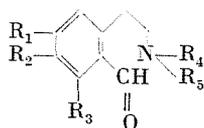


$R_1 + R_2 = CH_2O_2$, $R_3 = CH_3O$, $R_4 = CH_3$ (a, Kotarnin), C_2H_5 (b), $CH_3CH_2CH_2$ (c),
(CH_3)₂CH (d), (CH_3)₃C (e), $C_6H_5CH_2$ (f)
 C_6H_5 (g), $p-CH_3C_6H_4$ (h), $p-CH_3OC_6H_4$ (i),
 $p-ClC_6H_4$ (j), $p-BrC_6H_4$ (k)

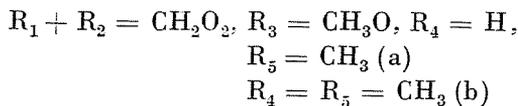
$R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$ (l)

$R_1 = R_2 = CH_3O$, $R_3 = H$, $R_4 = CH_3$ (m)

* XIV. Mitteilung: Magyar Kémiai Folyóirat, im Druck.



III



Elektronenabstoßende Substituenten werden die Polarität der C—OH Bindung erhöhen und damit die anionische Dissoziation der OH-Gruppe erleichtern; derartige Substituenten festigen also die C—N und die O—H Bindung und stabilisieren somit die zyklische Form. Stark elektronenanziehende Substituenten müssen dagegen die C—N und die O—H Bindung lockern und die C—OH Bindung festigen, mithin die Aufspaltung des Ringes und die Wanderung des Wasserstoffes vom Sauerstoff zum Stickstoff ermöglichen; in diesen Fällen erweist sich meist nur die azyklische Aminoaldehydform als stabil [5,4]. Natürlich können Substituenten am aromatischen Ring in o- oder p-Stellung zum Karbinol-Kohlenstoffatom auf die Polarität der C—OH Bindung ebenfalls einen bedeutenden Einfluß ausüben [6].

Um die Wirkung von Substituenten am Stickstoffatom sowie am aromatischen Ring auf die Polarität der C—OH Bindung untersuchen zu können, bestimmten wir den Dissoziationsgrad des Kotarnins und einiger verwandter Aminokarbinole. Die Bestimmungen wurden teils durch Messung der elektrischen Leitfähigkeit, teils mittels spektrophotometrischer Messungen ausgeführt. Letztere ermöglicht der Umstand, daß das Kotarninium-Ion (IIa) sowie seine Analoga (IIb—k), die statt der Methylgruppe verschiedene an den Stickstoff gebundene Alkyl-, Aralkyl- und Arylgruppen enthalten, farbig sind, während die nicht dissoziierten Aminokarbinole (Ia—k) im sichtbaren Spektrum nicht absorbieren (die Pseudobasen sind in festem Zustande, sowie in apolaren Lösungsmitteln gelöst, völlig farblos).

Verwendete Stoffe und angewandte Methodik

Das *Kotarnin* wurde über die aus ihm leicht zu erhaltbare Hydrokotarnin-l-sulfonsäure [7] gereinigt, worauf das so erhaltene Produkt im Soxhlet-Apparat mittels absol. Äthers extrahiert wurde. Man erhält das *Kotarnin* in ganz reinen, farblosen durchsichtigen und gut ausgebildeten Kristallen.

Die *Kotarninanaloga* wurden aus ihren in unseren früheren Mitteilungen [8—11] beschriebenen Salzen durch Lösen der Salze in der zehnfachen Menge Wasser, Überschichten der wäßrigen Lösung mit Äther und Zutropfen von 2n Lauge zu der eisgekühlten Lösung gewonnen (im Falle der am Stickstoff durch aliphatische Reste substituierten Derivate wurde statt des Äthers

Chloroform verwendet). Die freigesetzte Base ging in die organische Phase über, die mittels Wasser ionenfrei gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und zur Trockenen verdampft wurde. An den so gewonnenen Basen wurden die Messungen noch am gleichen Tage vorgenommen.

Leitfähigkeitswasser: $\kappa = \text{max. } 2 \cdot 10^{-6}$.

Wäßrige Lauge: 0,1 n NaOH, dargestellt durch Verdünnen konzentrierter, karbonatfreier Lauge mit Leitfähigkeitswasser.

Dioxan: Absol. Dioxan wurde 6 Stunden in Gegenwart von Natrium gekocht und hierauf sorgfältig fraktioniert.

45%iges wäßriges Dioxan: Gemisch von 45 g Dioxan und 55 g Leitfähigkeitswasser.

Die *Leitfähigkeitsmessungen* wurden unter Verwendung eines kalibrierten Konduktometers (Frequenz: 1000 Hz) ausgeführt, als Nullinstrument diente ein eingebautes Milliampereometer. Die benutzte *Astonsche* Leitfähigkeitszelle [12] wurde während der Messungen mit einem Thermostaten auf einer Temperatur von $25 \pm 0,05^\circ \text{C}$ gehalten. Nach Vermischen der in Wasser, bzw. in wäßrigem Dioxan gelösten Salze mit einer äquivalenten Menge Lauge wurde mittels Leitfähigkeitsmessungen festgestellt, daß sich das Gleichgewicht sehr schnell, noch vor Beginn der Messung (in etwa 60–90 Sekunden nach Vermischen der Komponenten) einstellt. Die durch *Hantzsch* und *Kalb* beschriebenen Anomalien beim Vermischen von Kotarnin und NaCl [13] wurden hier nicht beobachtet.

Für die *photometrischen Messungen* wurde ein Pulfrichscher Photometer von Zeiss mit den Filtern S_{42} und S_{47} benutzt. Die untersuchten Substanzen wurden auch in diesem Fall in Leitfähigkeitswasser, bzw. in damit hergestelltem wäßrigem Dioxan gelöst. Durch Messung der Absorption der Salzlösungen wurde festgestellt, daß das *Beersche* Gesetz bei den untersuchten Konzentrationen gültig ist.

Meßergebnisse

1. *Kotarnin.* Die Leitfähigkeit des Kotarnins wurde schon durch *Hantzsch* und *Kalb* untersucht, doch interessierten sich diese Forscher nur für die zeitliche Änderungen der Leitfähigkeit, weshalb sie keine Berechnungen des Dissoziationsgrades vornahmen. Wir führten unsere Messungen bei denselben Verdünnungen wie *Hantzsch* und *Kalb* aus, um die erhaltenen Werte mit den von ihnen gewonnenen vergleichen zu können. Die von uns gemessenen Leitfähigkeitswerte (λ_0 in Tabelle 1) sind durchwegs höher als die von ihnen angegebenen: die Unterschiede schreiben wir dem wesentlich höheren Reinheitsgrad des von uns verwendeten Kotarnins zu, da die Leitfähigkeit des Kotarnins erfahrungsgemäß mit dem Reinheitsgrade steigt.

Der Dissoziationsgrad läßt sich aus den in Tabelle 1 angegebenen äquivalenten Leitfähigkeitswerten folgendermaßen berechnen: Durch Subtraktion der aus der Literatur [14] für die gleiche Temperatur und Verdünnung bekannten Äquivalentleitfähigkeit (λ_2) des Chlorid-Ions von der gemessenen Äquivalentleitfähigkeit (λ_1) des Kotarniniumchlorids erhält man die Äquivalentleitfähigkeit des Kotarninium-Ions (λ_3); addiert man hierzu nun die durch Interpolation aus den Werten [15] für gleiche Temperaturen, jedoch andere Verdünnungen berechnete Äquivalentleitfähigkeit (λ_4) des OH^- -Ions, so erhält man den entsprechenden Wert (λ_5) der Äquivalentleitfähigkeit des Kotarniniumhydroxids. Aus diesem sowie aus der gemessenen Äquivalentleitfähigkeit (λ_6) des Kotarnins läßt sich der Dissoziationsgrad ($100 \cdot \lambda_6 / \lambda_5$) berechnen.

Tabelle 1

V	λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5	λ_6^*	$\frac{100 \cdot \lambda_6 / \lambda_5}{\%}$	$\frac{100 \alpha}{\%}$
128	102,0	73,2	28,8	191,5	220,3	163,3	74,0	74
256	106,0	74,1	32,0	193,4	225,4	182,9	81,2	82
512	111,5	74,8	36,7	195,1	231,8	198,3	85,5	87
1024	112,0	75,2	36,8	195,8	232,6	209,9	90,2	91

* Die von *Hantzsch* und *Kalb* für dieselben Verdünnungen angegebenen Werte betragen 124,2, 140,2, 146,3, bzw. 148,2.

Diese Berechnungen mögen insofern einen Fehler enthalten, als an der Leitung des elektrischen Stromes außer den Kotarninium- und OH^- -Ionen auch das undissoziierte Kotarnin teilnimmt. Die Äquivalentleitfähigkeit des letzteren konnte durch Messung der Äquivalentleitfähigkeit des Hydrokotarnins (2-Methyl-6,7-methylenedioxy-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin), die bei $V = 128$ zu 3,9 ermittelt wurde, schätzungsweise bestimmt werden. Die Leitfähigkeit des undissoziierten Kotarnins ist unbedingt niedriger als dieser Wert, da ja der Austausch des Wasserstoffs an dem dem N benachbarten C-Atom gegen die elektronenanziehende OH-Gruppe zur Verminderung der Elektronendichte am Stickstoff und somit auch seiner Basizität führen muß. Der Wert von 3,9 darf bei der Berechnung des Dissoziationsgrades neben dem Wert 163,3 in erster Annäherung vernachlässigt werden; sein auf die 26% undissoziierter Base entfallender Anteil beträgt 1,01, was im Werte des Dissoziationsgrades einen maximalen Unterschied von etwa 0,3% bedeutet.

Bei den Berechnungen wurde außer acht gelassen, daß der undissoziierte Anteil prinzipiell auch in der hypothetischen Aminoaldehydform (IIIa) vorliegen könnte. Zur Schätzung der Äquivalentleitfähigkeit dieser letzteren wurde die Äquivalentleitfähigkeit des »N-Methylkotarnins« [2-(β -Dimethylamino-

äthyl)-4,5-methylenedioxy-6-methoxybenzaldehyd, IIIb] [16] unter den gleichen Bedingungen bestimmt. Die hypothetische Aminoaldehydform des Kotarnins müßte eine stärkere Base darstellen als diese Verbindung, da in ihr an Stelle der tertiären eine sekundäre Aminogruppe enthalten ist. Der pK_b Wert des »N-Methylkotarnins« (s. Tabelle 2) wurde größenordnungsgemäß als dem entsprechenden Wert einfacher tertiärer aliphatischer Amine gleich gefunden (Trimethylamin : 4,26) ; IIIa wäre folglich eine den einfachen aliphatischen sekundären etwa gleich starke Base, und seine äquivalente Leitfähigkeit bei $V = 128$ würde etwa 50 betragen, einen Wert also, der einen nicht mehr zu vernachlässigenden Fehler bei der Berechnung des Dissoziationsgrades verursachen würde.

Tabelle 2

V	λ	pK_b
128	13,50	4,47
256	17,82	4,55
512	25,24	4,53
1024	33,50	4,58

Die mittels Leitfähigkeitsmessungen berechneten Werte des Dissoziationsgrades wurden durch spektrophotometrische Messungen überprüft ; durch Vergleich der Absorption der Kotarninbase mit der des Kotar-

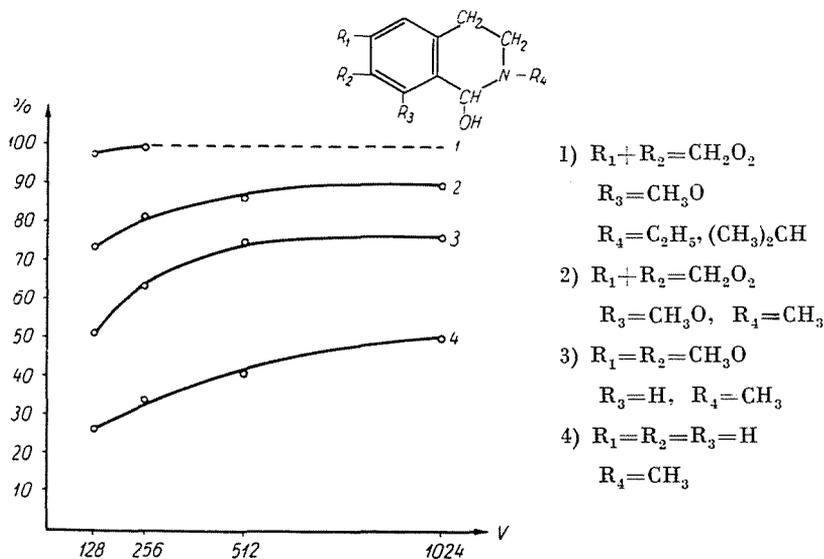


Abb. 1

- 1) $R_1 + R_2 = CH_2O_2$
 $R_3 = CH_3O$
 $R_4 = C_2H_5, (CH_3)_2CH$
- 2) $R_1 + R_2 = CH_2O_2$
 $R_3 = CH_3O, R_4 = CH_3$
- 3) $R_1 = R_2 = CH_3O$
 $R_3 = H, R_4 = CH_3$
- 4) $R_1 = R_2 = R_3 = H$
 $R_4 = CH_3$

niniumchlorids wurden die Ionenkonzentrationen bestimmt. Die aus ihnen berechneten Werte des Dissoziationsgrades (100 α , Tabelle 1) stimmten innerhalb der Fehlergrenzen gut mit den aus den Leitfähigkeitsmessungen erhaltenen Werten überein, woraus gefolgert werden darf, daß das undissoziierte Kotarnin — im Gegensatz zu der Behauptung von Coufalík und Šantavý [17] — keinen wesentlichen Anteil an Aminoaldehydform enthalten kann.

2. *N*-Äthyl-nor-kotarnin (IIb) und *N*-Isopropyl-nor-kotarnin (IIc). Die Leitfähigkeit dieser Verbindungen im wäßrigen Medium konnte wegen ihrer großen Empfindlichkeit nur gemessen werden, indem ihr Bromid mit der äquivalenten Menge Lauge vermischt und dann die gesamte Leitfähigkeit der so erhaltenen Lösung der freigewordenen Base und des Natriumbromids bestimmt wurde. Nach Substraktion der Leitfähigkeit des NaBr ergab sich für den Dissoziationsgrad beider Verbindungen schon bei $V = 128$ ein Wert von fast 100% (s. Abb. 1).

3. *N*-Benzyl-nor-kotarnin (IIf) und *N*-Aryl-nor-kotarnine (IIg–k).

Diese Verbindungen sind in Wasser unlöslich, weshalb die Messungen in 45%igem wäßrigem Dioxan vorgenommen wurden. Angaben über die

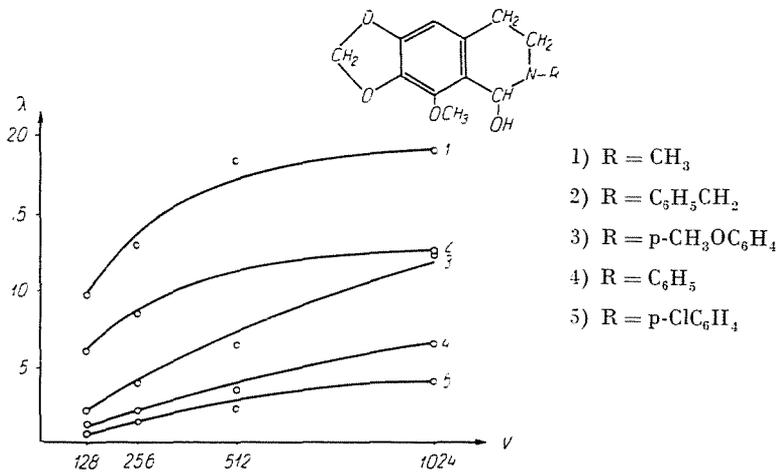


Abb. 2

Tonenbeweglichkeiten stehen für dieses Medium nicht zur Verfügung, der Absolutwert des Dissoziationsgrades läßt sich mithin auf diesem Wege nicht bestimmen; Relativwerte der Dissoziationsgrade können jedoch aus den Leitfähigkeitswerten (Abb. 2) abgeleitet werden, da die Ionenbeweglichkeiten etwa gleich sind, wie dies aus den λ -Werten der entsprechenden Bromide (bei $V = 512$ II f : 43,5, II g : 49,5, II i : 46,3, II j : 48,5) hervorgeht. Die Absolut-

werte des Dissoziationsgrades dieser Verbindungen ließen sich mittels spektrophotometrischer Messungen bestimmen (Abb. 3).

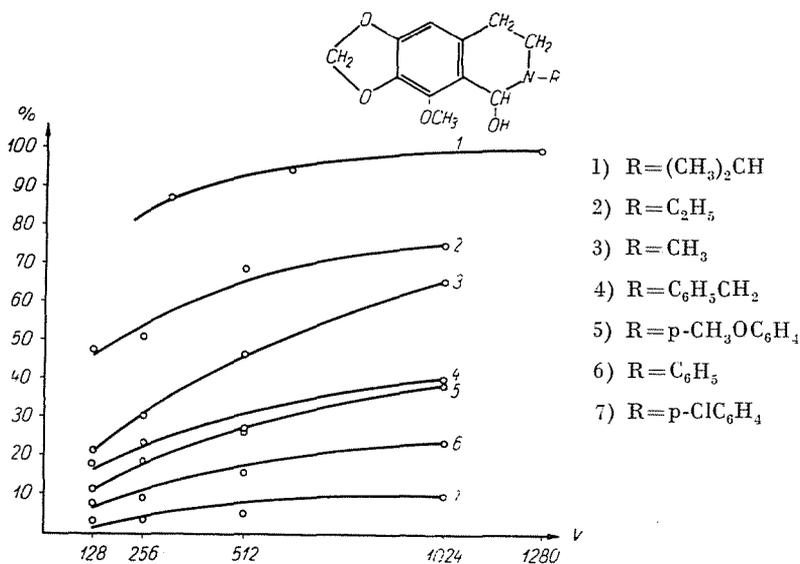


Abb. 3

4. 1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (II) und 1-Hydroxy-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Im).

Der Dissoziationsgrad dieser schon seit längerer Zeit bekannten Aminokarbinole [18, 19] wurde auf die beim Kotarnin beschriebene Weise aus den Leitfähigkeitswerten berechnet; die erhaltenen Werte (Tabelle 3, Abb. 1) stellen auch hier Höchstwerte dar, da die Leitung durch den undissoziierten Anteil auch bei diesen Berechnungen außer acht gelassen wurde. Da das Kation dieser Verbindungen im sichtbaren Spektrum nicht absorbiert, bestand hier keine Möglichkeit für spektrophotometrische Messungen.

Tabelle 3

V	II			Im		
	$\lambda_{\text{ber.}}$	$\lambda_{\text{gef.}}$	$100 \cdot \lambda_{\text{gef.}} / \lambda_{\text{ber.}}$	$\lambda_{\text{ber.}}$	$\lambda_{\text{gef.}}$	$100 \cdot \lambda_{\text{gef.}} / \lambda_{\text{ber.}}$
128	225,4	59,1	26,2	217,5	112,2	51,6
256	230,9	78,7	34,7	224,3	142,7	64,1
512	238,2	99,1	41,6	225,4	169,3	75,2
1024	246,9	127,4	51,6	229,4	177,3	77,3

Diskussion der Ergebnisse

Die Bestimmung des Dissoziationsgrades des Kotarnins und seiner Analoga bestätigte unsere Annahmen über den Zusammenhang zwischen der Elektronenaffinität der Substituenten am N-Atom sowie am aromatischen Ring und dem Dissoziationsgrad in vollem Maße. Kotarninanaloga, die an Stelle der Methylgruppe die einen stärkeren +I-Effekt ausübende Äthyl- oder Isopropylgruppe enthalten, sind schon bei $V = 128$ nahezu 100%ig dissoziiert (das Kotarnin selbst nur bis zu 74%). Der Dissoziationsgrad der am N durch eine Benzyl- oder verschiedene Arylgruppen substituierten Kotarninanaloga sinkt mit wachsender Elektronenaffinität dieser Gruppen. Der Vergleich des Dissoziationsgrades des 1-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und der entsprechenden 6,7-Dimethoxyverbindung mit demjenigen des Kotarnins zeigt, daß die Substituenten am aromatischen Ring in o- und p-Stellung zum Karbinol-Kohlenstoffatom den Dissoziationsgrad ebenfalls bedeutend beeinflussen.

Anhand der Dissoziationsgradwerten läßt sich feststellen, daß in wäßriger und wäßrig-dioxanischer Lösung selbst das am Stickstoff durch die p-Chlorphenylgruppe substituierte Kotarninanalogen in bedeutendem Maße OH-Ionen liefert, d. h. daß das Auftreten der Prototropie, bzw. der offenkettigen Aminoaldehydform nur im Falle von Substituenten zu erwarten ist, die negativer als die p-Chlorphenyl-, jedoch positiver als die 2,4-Dinitrophenylgruppe [4] sind; bei den am aromatischen Ring unsubstituierten Kotarninanaloga besteht jedoch die Möglichkeit der Prototropie auch bei Anwesenheit weniger elektronenanziehender Substituenten.

Der Dissoziationsgrad kann gleichzeitig als ein Maß der Polarität der C—OH Bindung des undissoziierten Aminokarbinols angesehen werden, woraus sich mithin Folgerungen auf die elektrophile Reaktionsfähigkeit des C_1 -Atoms der Aminokarbinole, bzw. auf die relative Stabilität der in diesen Reaktionen entstehenden Derivate ziehen lassen.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sei der Ungarischen Akademie der Wissenschaften auch an dieser Stelle unser Dank ausgesprochen.

Zusammenfassung

Mittels Leitfähigkeits- und spektrophotometrischer Messungen wurde der Dissoziationsgrad des Kotarnins und einiger seiner Analoga bestimmt. Die Ergebnisse bestätigten unsere Annahme (1—3), daß die Polarität der C—OH Bindung und der Dissoziationsgrad durch den Austausch der N-Methylgruppe des Kotarnins gegen stärker elektronenabstoßende Gruppen erhöht, durch ihren Austausch gegen elektronenanziehende Gruppen hingegen vermindert werden. Substituenten am aromatischen Ring in o- oder p-Stellung zum Karbinol-Kohlenstoffatom üben ebenfalls einen bedeutenden Einfluß auf die Polarität der C—OH Bindung aus.

Literatur

1. BEKE, D.: Periodica Polytechnica Ch. I, 51 (1957).
2. BEKE, D., BÁRCZAI, M. B. und TÓKE, L.: M. Kém. Folyóirat **64**, 125 (1958).
3. BEKE, D.: Acta chim. Acad. Sci. hung. **17**, 463 (1958).
4. BEKE, D., SZÁNTAY, Cs. und BÁRCZAI, M. B.: M. Kém. Folyóirat, im Druck.
5. ZINCKE, T.: Liebigs Ann. Chem. **330**, 103 (1913).
6. KABATSCHNIK, M. I. und SITZER, A. I.: Журн. общ. хим. **7**, 162 (1937).
7. BEKE, D. und BÁRCZAI, M. M.: M. Kém. Folyóirat **62**, 159 (1956).
8. BEKE, D., HARSÁNYI, K. und KORBONITS, D.: M. Kém. Folyóirat **63**, 265 (1957).
9. BEKE, D., HARSÁNYI, K. und KORBONITS, D.: M. Kém. Folyóirat **64**, 118 (1958).
10. BEKE, D., HARSÁNYI, K. und KORBONITS, D.: M. Kém. Folyóirat **65**, 37 (1959).
11. BEKE, D., HARSÁNYI, K. und KORBONITS, D.: M. Kém. Folyóirat **65**, 78 (1959).
12. ASTON, J. G.: J. Amer. chem. Soc. **53**, 1448 (1931).
13. HANTZSCH, A. und KALB, M.: Ber. **32**, 3109 (1899).
14. LORENZ, R. und MICHAEL, W.: Zeitschr. f. anorg. u. allg. Chem. **116**, 61 (1921).
15. WEISSBERGER, E.: Physical Methods of Org. Chem. S. 1681 (New York 1949).
16. BEKE, D., KORBONITS, D. und KORNIS, R. M.: Liebigs Ann. Chem. **626**, 225 (1959).
17. COUFALÍK, E. und ŠANTAVÝ, F.: Chem. Listy **47**, 1609 (1953).
18. PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. (London) **95**, 1746 und 1749 (1909).
19. LEONARD, N. J. und LEUBNER, G. W.: J. Amer. chem. Soc. **71**, 3408 (1949).

Prof. D. BEKE }
Cs. SZÁNTAI } Budapest XI. Gellért tér 4 Ungarn.
L. TÓKE }