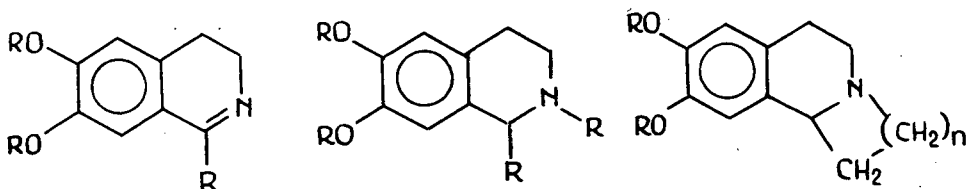


SZINTETIKUS ÉS SZTEREOKÉMIAI VIZSGÁLATOK A TETRAHIDROIZOKINOLINOK KÖRÉBEN

KÓBOR JENŐ¹, M. S. EL-GARIB², BERNÁTH GÁBOR²

(¹Juhász Gyula Tanárképző Főiskola, ²SZOTE Gyógyszerészi Vegytani Intézet)

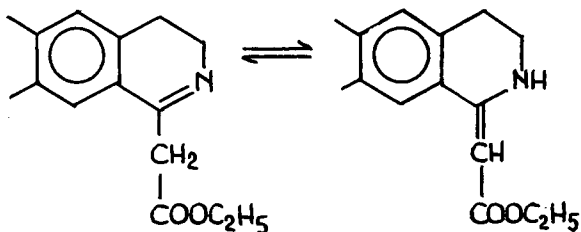
Szintetikus és sztereokémiai vizsgálatokat végeztünk a 6,7-dialkoxi-3,4-dihidro- és 1,2,3,4-tetrahidroizokinolínvázis vegyületek körében. Elkészítettünk számos az 1-es és 2-es helyzetben három-, négy-, öt-, és hattagú gyűrűvel kondenzált tetrahidroizokinolin származékot (1. ábra). Tanulmányoztuk ezen származékok szerkezetét, kémiai sajátosságait, valamint az 1-es és a 2-es helyzetben alkil-, ill. aralkil-csoportot tartalmazó tetrahidroizokinolin tercier bázisok kvaternerezésének sztereoselektivitását. Röntgendiffrakciós módszerrel meghatároztuk a nyert kvaterner izokinolinium-sók térszerkezetét.



1. ábra

Közeleményünkben először az 1-(etoxikarbonil-metil)-dihidro-, ill. tetrahidroizokinolin vizsgálatával kapcsolatos néhány megfigyelésünkről, majd 1,2-diszubsztituált-tetrahidroizokinolin tercier bázisok kvaternerezésével kapcsolatos eredményeinkről adunk összefoglaló áttekintést.

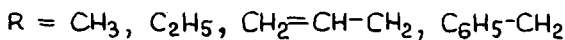
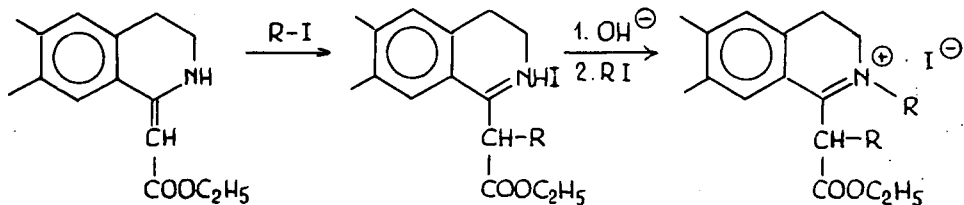
Az 1-(etoxikarbonil-metil)-dihidroizokinolint BATTERSBY és munkatársai szintetizálták [1]. OPENSHOW és WHITTAKER spektroszkópai vizsgálatok alapján arra a következtetésre jutottak [2], hogy e vegyület alapállapotában inkább a tautomer 1-(etoxikarbonil-metilén)-tetrahidroizokinolin szerkezettel rendelkezik; vagyis az etoxikarbonil-csoport negatív induktív hatására az acidjellegűvé vált 1-es helyzetű metilén-csoport protonját a tercier nitrogén köti meg és az enamin szerkezetű tautomer forma jön létre (2. ábra).



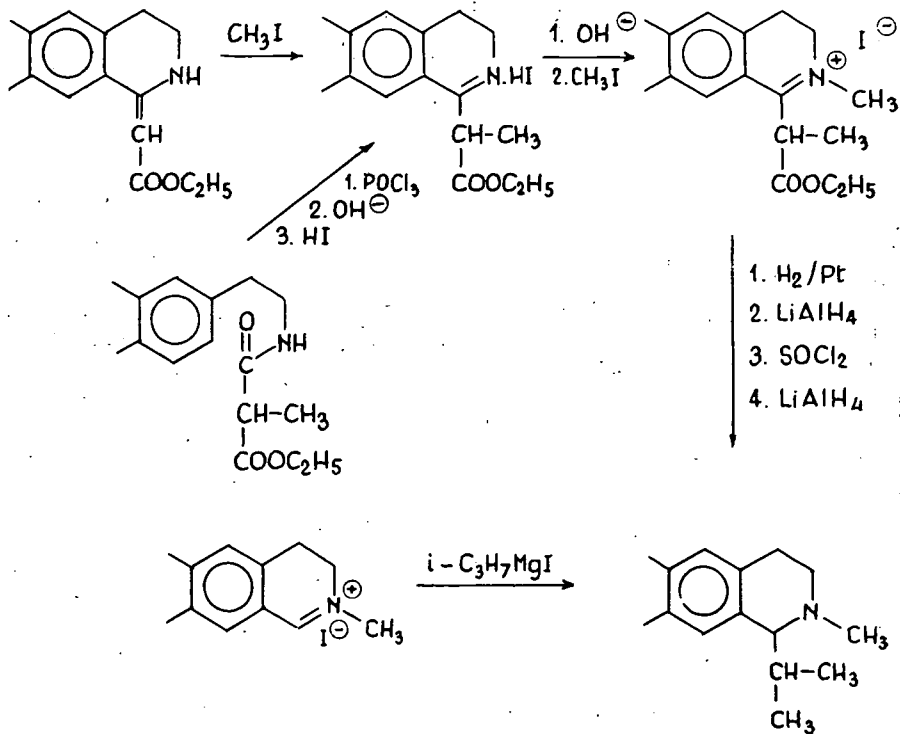
2. ábra

Szintetikus céllal vizsgáltuk a vegyület nukleofil aktivitását. Közleményünkben előbb a halogénezett szénhidrogénnel folytatott alkilezési, majd az izocianátokkal végzett kísérleteinkről adunk rövid áttekintést.

Míg valamennyi korábban vizsgált 1-szubsztituált-dihidroizokinolin bázis alkilhalogéniddel reagáltatva — a nitrogénen bekövetkező alkilezéssel — kvaterner dihidroizokinolinium sót adott, addig a jelenleg vizsgált 1-(etoxikarbonil-metilén)-izokinolinszármazék különböző körülmények között lefolytatott alkilezése bizonyítottan a gyűrű 1-es helyzetű szénatomjához kapcsolódó és az etoxikarbonilcsoportot viselő metilén-szénatomon következik be [3]. Csak a reakciótermékekből felszabadított bázis megismételt alkilezése eredményez kvaterner izokinolinium-sót (3. ábra), vagyis



3. ábra

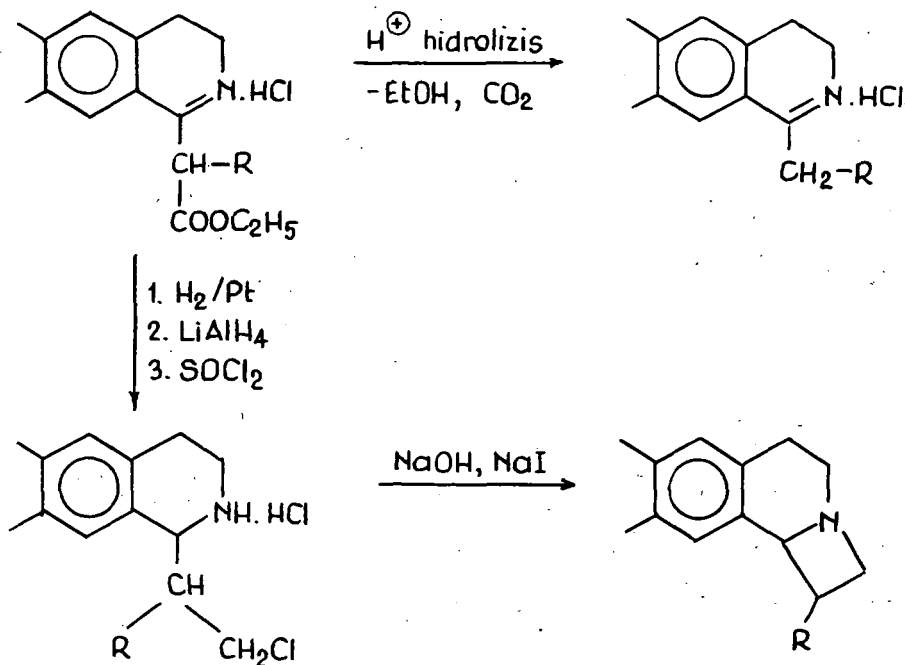


4. ábra

a vizsgált rendszer nukleofil aktivitása analóga β -(dimetil-amino)-krotonészter — általában az α,β -telítetlen terciér aminok (enaminok) — nukleofil aktivitásával.

A C-metilézési folyamattal nyert termék szerkezetbizonyítását a 4. ábra tünteti fel.

Az alkilezési termékek lehetőséget nyújtottak az azetidinyűrűben helyettesített triciklusos hidrogénezett izokinolinszármazékok készítésére. A tanulmányozott 1-(etoxikarbonil-metilén)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin és a belőle alkilezéssel kapott termékek savas hidrolízissel mélyreható változást szenvednek: az észter hidrolízist követő decarboxileződéssel az etoxikarbonilcsoport eliminálódik és az alkilezőszer szénatomszámát metiléncsoporttal megnövelt 1-alkil-(alkenil, aralkil)-3,4-dihidro-izokinolin-származék képződik (5. ábra).

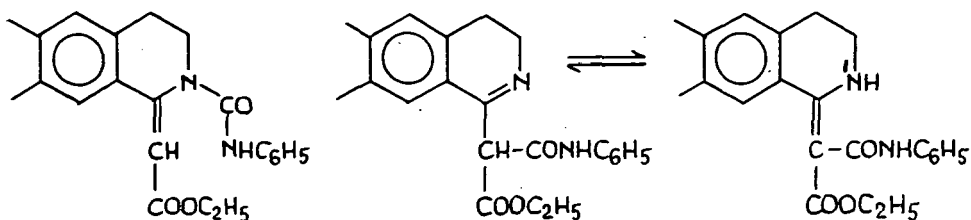


5. ábra

A következőkben az 1-(etoxikarbonil-metilén)-tetrahidroizokinolin izocianátokkal végbemenő reakcióját és a termék néhány átalakulását ismertetjük.

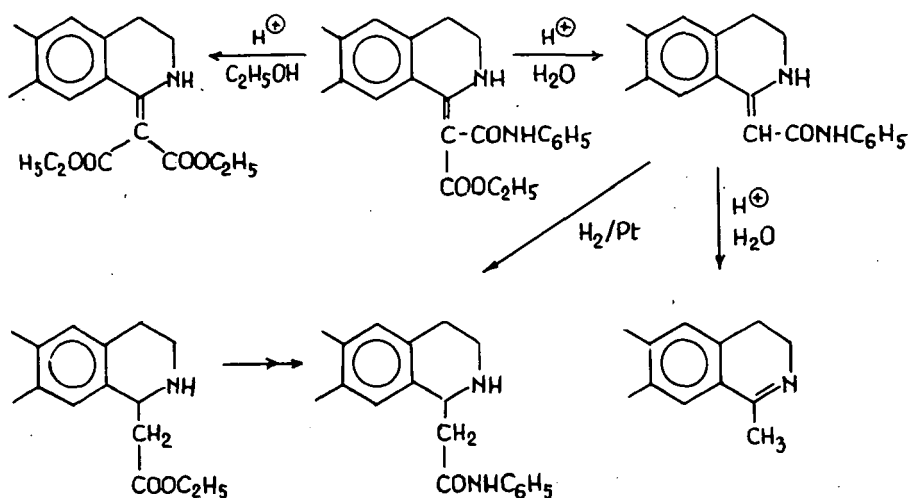
Attól függően, hogy a fenil-izocianát addíció a vizsgált vegyület nitrogénjén, vagy aktív metilén szénatomján megy végbe, a képződő termékre három szerkezet adható, mely közül kettő egymás tautomerje (6. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a fenti vegyület fenil-izocianáttal készségesen reagál és különböző körülmények mellett lefolytatott reakció eredményeként mindig egyetlen termék volt izolálható.

IR-, ill. NMR-spektroszkópia vizsgálaton túlmenően a metiléncsoporton történő addíciót támasztja alá a termék szolvolitikus átalakítása is [4]. A fenil-izocianáttal nyert adduktot sósavas alkohollal forralva alkoholízissel 1-[bisz(etoxikarbonil)-metilén]-származék képződik. Az addukt vizes savas hidrolízise során pedig előbb az etoxikarbonilcsoport eliminálódik és 1-(fenil-karbamoil-metilén)-származék képző-



6. ábra

dik, mely további hidrolízissel és decarboxileződéssel 1-metil-3,4-dihidroizokinolinná alakul (7. ábra). A parciális hidrolízissel képződött termék szerkezetét bizonyítja, hogy hidrogénezett terméke azonos a tetrahydroizokinilin-1-ecetsavból nyert 1-(fenil-karbamoil-metil)-tetrahydroizokinolinnal (7. ábra).



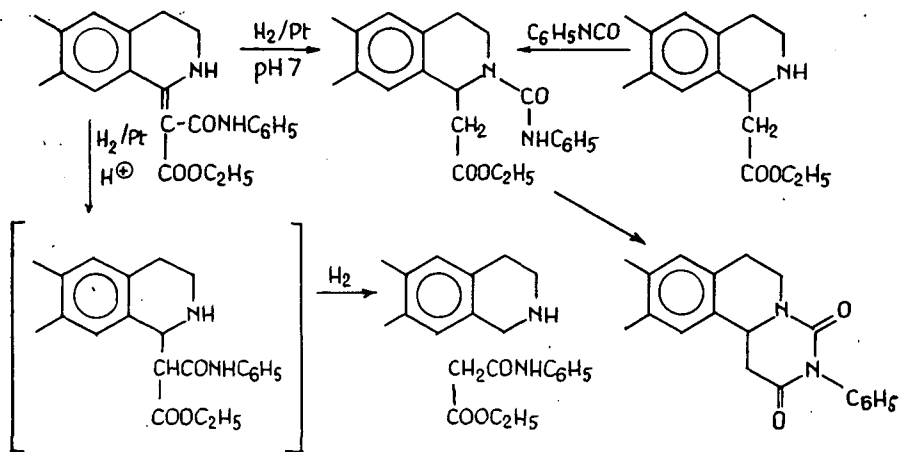
7. ábra

Vizsgáltuk a fenil-izocianát addukt redukciós átalakulásait is (8. ábra). Az addukt nátrium-[tetrahydro-borát(III)] hatására változást nem mutat, míg katalitikus hidrogénezéskor a közeg pH-jától függően eltérően viselkedik. Semleges közegben 50 °C-on Pt-jelenlétében hidrogénezve neutrális terméket ad, mivel a redukció során az 1'-helyzetű fenil-karbamoilcsoport 1,3-átrendeződéssel a C-ról a N-re vándorol.

E feltételezésünket szintézissel támasztottuk alá. Ugyanis az előbbi redukció terméke azonosnak bizonyult az 1-(etoxikarbonil-metil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin fenil-izocianátos adduktjával (8. ábra).

A hidrogén felvétel neutrális közegben lassú, viszont savas közegben gyors hidrogén abszorpcióval egy mól adduktra két mól hidrogénfogyasztás volt észlelhető. A hidrogénezési reakcióelegy feldolgozásával tetrahydroizokinolint és malonésztermonoanilidot azonosítottunk (8. ábra).

Az 1-(etoxikarbonil-metil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-származékokból farmakológiai kivizsgálás céljából számos alkil-, c-alkil-, aril- és aralkil-szubsztituált tetra-

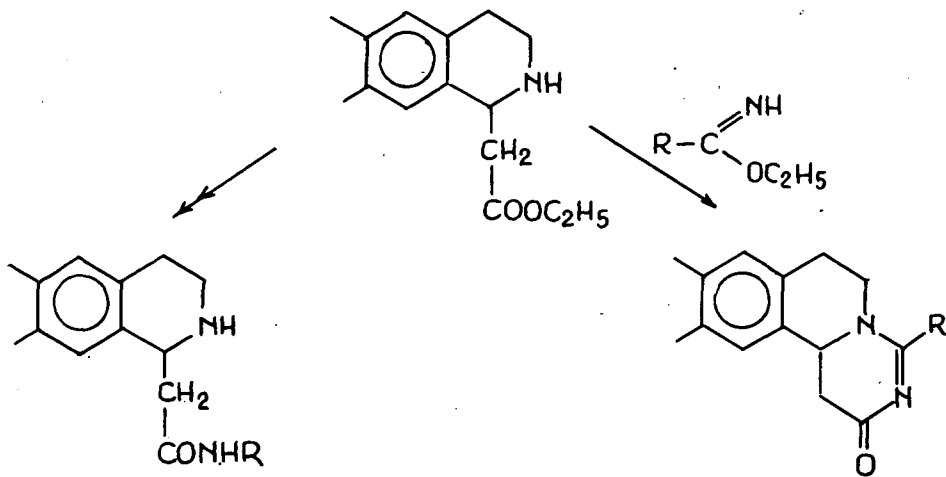


8. ábra

hidroizokinolin-1-ecetsavamidot készítettünk [5]. Iminóészterekkel lefolytatott kondenzációval szubsztituált-primidinon gyűrűvel kondenzált hidrogénezett izokinolin származékokhoz jutottunk (9. ábra). Előbbiek vérnyomás csökkentő, utóbbiak anti-arrythmiás hatást mutatnak.

A következőkben az 1,2-helyzetben alkil-, ill. aralkilcsoportokat tartalmazó tetrahydroizokinolin tercier aminok kvaternerezési reakcióját ismertetjük és a kapott kvaterner izokinolinium-sók térszerkezet meghatározását célzó vizsgálatainkról számolunk be.

Az utóbbi években különböző ciklusos tercier aminok kvaternerezésének modern fizikai módszerekkel történő tanulmányozásával nagyszámú munka foglalkozott



R = alkil, c-alkil, i-alkil, aril, aralkil

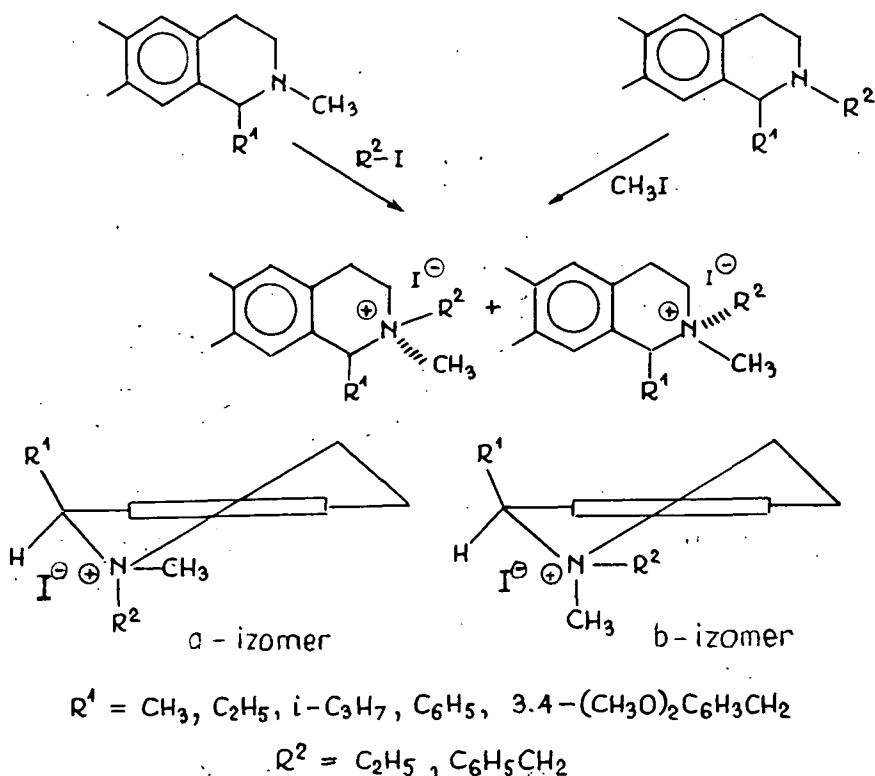
9. ábra

[6—8]. Indokoltnak látszott, hogy e vizsgálatokat kiterjesszük az eddig tanulmányozott rendszerektől eltérő, konformációs szempontból alig ismert, flexibilis vázú tetrahydroizokinolin tercier bázisokra.

Kvaternerezési vizsgálatainkhoz kiindulási anyagként az 1-es helyzetben különböző csoportokat tartalmazó N-alkil-tetrahydroizokinolin bázisok szolgáltak. A nitrogéneken metil-, etil- és benzilcsoportokat variálva tanulmányoztuk az „egyenes” („direkt”) (az N-metil bázis alkilezése, benzilezése) és a „fordított” kvaternerezés (N-alkil-, vagy N-benzil-bázis metilezése) sztereoselektivitását.

Kézenfekvőnek látszott, hogy a kvaternerezés térbeli lefutását, a sztereoselektivitás mértékét mind a molekulában levő 1-es és 2-es helyzetű szubsztituens, mind pedig a kvaternerező ágens befolyásolja és relatív térigényük szisztematikus változtatásával nyert adatok felvilágosítást adhatnak a képződő termék térszerkezetére és a kvaternerezés térbeli lefutására.

A kvaternerezési reakciók kiértékelését a termék preparatív feldolgozásával, kromatográfiás analízissel és a reakció nyerstermékéből frakcionált kristályosításokkal nyert sztereoegységes kvaterner sók NMR spektroszkópiai analízisével végeztük [9, 10]. A kvaternerezés sztereokémiai kétirányúságát (10. ábra) — azaz a *cisz-transz* viszonyban álló diasztereomer sópárok (*a* és *b*) képződését — igazolni lehetett a kvaternerezési reakció nyerstermékének frakcionált kristályosításával és durva közelítést lehetett tenni a kvaternerezési reakció sztereoselektivitásának a mértékére is.



10. ábra

Megállapítottuk, hogy a „direkt” kvaternerezési reakció főterméke (*a*-izomer) a „fordított” reakció melléktermékeként jelentkezik — és fordítva. A N-en metil- és benzilcsoportok variálásával minden vizsgált esetben a „direkt” reakció során (N—CH₃ bázis + benzil-jodid) csak az egyik diasztereomer sót (*a*-izomer) lehetett elkülöníteni.

A kvaternerezéssel előállított *cisz-transz* viszonyban álló *a,b*-izomerek relatív térszerkezetére az egységes N-metil-benzil kvaterner sók kloroformos izomerizációjával következtettünk. A forró kloroformos közegben előálló egyensúlyban a „direkt” reakció főtermékeként képződő só (*a*-izomer) került túlsúlyba. Általános stabilitási megfontolásokból következett, hogy ezekben az izomerekben az 1-es helyzetű szubsztituens és a N-en levő nagyobb térkitöltésű benzilcsoport *transz* térállásúak. Figyelembevételével, hogy a „direkt” kvaternerezési reakció során csak az *a* izomerek keletkeznek, megállapítható, hogy a kvaternerező csoport számára az 1-es helyzetű szubsztituenshez viszonyított *transz*-közelítés a kedvezményezett.

A kvaternerezés sztereoselektivitás-mértékének, a termékek pontos mennyiségi viszonyainak a megállapítására, valamint a képződött termékek térszerkezeti viszonyainak (konfiguráció, konformáció) felderítésére elvégeztük a nyers termékek és az azokból kinyert sztereoegységes sók NMR vizsgálatát, ill. néhány sztereoegységes kvaterner só röntgendiffrakciós analízisét [10—12]. Az NMR és röntgendiffrakciós vizsgálatok megerősítették a preparatív módszerrel tett megállapításokat és pontosabb adatokat szolgáltatottak a kvaterner diasztereomer sók térszerkezetére. Ezek szerint a *transz a*-izomerben az 1-es helyzetű szubsztituens és a N-en levő benzilcsoport diaxiális helyzetűek, míg a *cisz b*-izomerben az 1-es és 2-es szubsztituensek axiális-ekvatorális helyzetben helyezkednek el.

Összefoglalás

A közlemény az 1-(etoxikarbonil-metilén)-tetrahydroizokinolin halogénezett szénhidrogénnel és izocianátokkal lefolytatott C-alkilezési reakciókról, az nyert 1'-szubsztituált termékek szerkezetigazolásáról, valamint az 1,2-diszubsztituált-tetrahydroizokinolin tercier bázisok kvaternerezésével kapcsolatos eredményekről ad összefoglaló áttekintést.

IRODALOM

- [1] BATTERSBY, A. R., OPENSHAW, H. T., WOOD, H. C. S.: J. Chem. Soc. 1953, 2463.
- [2] OPENSHAW, H. T., WHITTAKER, N.: J. Chem. Soc. 1961, 4939.
- [3] KÓBOR, J.: Szegedi Tanárképző Főisk. Tud. Közl. 1970, 197.
- [4] KÓBOR, J.: Szegedi Tanárképző Főisk. Tud. Közl. 1975, 155.
- [5] KÓBOR, J., BERNÁTH, G.: Acta Phys. et Chem. 23, 127 (1976).
- [6] BEACONSALL, J. K., JONES, R. A. Y., MCKENNA, J.: J. Chem. Soc. 1965, 1726.
- [7] BROWN, D. R., MCKENNA, J. M.: J. Chem. Soc. B. 1967, 1195.
- [8] WESTIN, L.: Acta Chem. Scand. 26, 2305 (1972).
- [9] KÓBOR, J., BERNÁTH, G., RADICS, L., KAJTÁR, M.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 60, 255 (1969).
- [10] RADICS, L., KAJTÁR, M., KÓBOR, J., BERNÁTH, G.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 60, 381 (1969).
- [11] RIBÁR, B., LÁZÁR, D., KÁLMÁN, A., KÓBOR, J., BERNÁTH, G.: J. Chem. Soc. Perkin II. 1977, 1141.
- [12] ARGAY, GY., KÁLMÁN, A., RIBÁR, B., LÁZÁR, D., KÓBOR, J., BERNÁTH, G.: Cryst. Struct. Comm. 8, 917 (1979).

SYNTHETISCHE UND STEREOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN IM BEREICH DER TETRAHYDRO-ISOCHINOLIN-GRUPPEN

JENŐ KÓBOR, M. S. EL-GARIB, GÁBOR BERNÁTH

Der Artikel gibt einen zusammenfassenden Überblick über die mit den 1-(Äthoxycarbonil-methylen)-Tetrahydro-isochinolin halogenisierten Kohlenwasserstoffen und Iso-Cyanaten stattgefundenen C-Alkylierungsreaktionen, über die Strukturbestätigung der gewonnenen β 1'-substituierten Produkte, sowie über die mit der Quarternierung der 1,2-disubstituierten Tertiärbasis verbundenen Ergebnisse.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ И СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ТЕТРАГИДРОИЗОКИНОЛИНОВЫХ ГРУПП

Й. КОБОР, М. Ш. ЭЛ-ГАРИБ, Г. БЕРНАТ

В статье даётся суммарный обзор С-алкилированных реакций, сделанных при помощи 1-(этоксикарбонила-метила)-тетрагидро-изо-хинолин и галогенозамещённых углеводов, а также цианатов. Далее рассматривается доказание строения полученных 1'-субstitированных продуктов и достижений, связанных с квартернизацией 1,2-дисубstitированных тетрагидро-изокинолин третичных оснований.