

## CSABA SZÁNTAY und LAJOS NOVÁK

Beiträge zur Chemie der heterocyclischen, pseudobasischen  
Aminocarbinole, XXV \*)

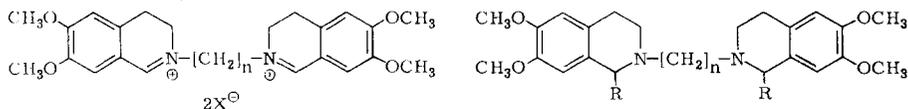
## Redoxprozesse bei aus Bis-[3.4-dihydro-isochinolinium]-Salzen freisetzbaren Basen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 16. Januar 1963)

Bei den aus 2.2'-Polymethylen-bis-[6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolinium]-Salzen freisetzbaren Basen können in Abhängigkeit von der Zahl der Methylengruppen Redoxprozesse verschiedener Typen ablaufen. Im Falle von zwei bzw. drei Methylengruppen findet eine intramolekulare Redoxreaktion statt, unabhängig von der Hydroxylionenkonzentration, abhängig jedoch von der Natur des Kations der angewandten Base. Bei den vier oder mehr Methylengruppen enthaltenden Verbindungen hängt die intermolekulare Reaktion von der Natur des Kations nicht, dagegen von der Hydroxylionenkonzentration ab.

Unter den Heterocyclen enthaltenden di-quartären Salzen gibt es zahlreiche pharmakologisch wirksame Verbindungen<sup>1)</sup>. Neben theoretischen Erwägungen veranlaßte uns dieser Umstand, das chemische Verhalten der aus den Salzen I des Polymethylen-bis-[6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolins] freisetzbaren Basen zu untersuchen.



Ia-h

a: n = 2  
b: n = 3  
c: n = 4  
d: n = 5  
e: n = 6  
f: n = 7  
g: n = 8  
h: n = 10

IIa-i

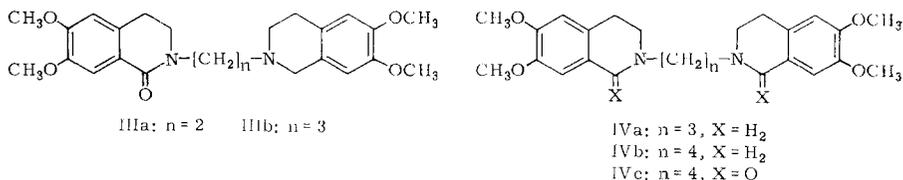
a: n = 2, R = CN  
b: n = 3, R = CN  
c: n = 4, R = CN  
d: n = 6, R = CN  
e: n = 7, R = CN  
f: n = 8, R = CN  
g: n = 10, R = CN  
h: n = 2, R = OH  
i: n = 3, R = OH

Ließen wir auf Ib verschiedene nucleophile Agentien in alkalischen Medien einwirken, so war das erwartete Produkt nur mit stark nucleophilen Reaktionspartnern (z. B.  $\text{CN}^-$ ) erhältlich, während mit schwach nucleophilen Agentien (Aceton, Carbamid usw.) in jedem Falle eine Verbindung  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$  entstand, sie enthielt nur ein basisches Stickstoffatom (mit Salzsäure bildete sich nur ein Monohydrochlorid, mit

\*) XXIV. Mittel.: D. BEKE und C. SZÁNTAY, Chem. Ber. **95**, 2132 [1962], Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **68**, 426 [1962].

1) Z. B. A. P. GRAY und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **76**, 2792 [1954]; **77**, 3536 [1955]; **78**, 1227 [1956]; **81**, 728 [1959].

Methyljodid nur das Mono-jodmethylat), zeigte die bekannten Reaktionen der pseudobasischen Aminocarbinole nicht und verbrauchte auch kein Karl-Fischer-Reagenz, besitzt somit keine innere Äther-Struktur<sup>2)</sup>. Diese Befunde legten für die Verbindung die Konstitution III b nahe.



Um diese Annahme noch weiter zu erhärten, reduzierten wir III b mit  $LiAlH_4$ . Die so gewonnene, zwei basische Gruppen enthaltende Verbindung war mit der Bis-tetrahydro-Verbindung IV a, aus Ib durch katalytische Hydrierung erhalten, identisch.

Das UV-Spektrum von III b stimmte mit dem Spektrum des 1:1-Gemisches aus 6.7-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin und 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isocarbostyryl mit guter Näherung überein, das IR-Spektrum zeigt die Amidbande bei 1648/cm. III b wird somit als Ergebnis eines intramolekularen Redoxprozesses gebildet.

Intermolekulare Redoxprozesse wurden bei den pseudobasischen Aminocarbinolen verschiedentlich beobachtet<sup>3,4)</sup>. Die Existenz dieser Reaktion wurde für den Fall der pseudobasischen Aminocarbinole seinerzeit als Beweis für das Vorhandensein einer tautomeren, offenen Aminoaldehyd-Form betrachtet; man nahm an, daß sich die entsprechenden Tetrahydroisochinolin- bzw. Dihydro-isocarbostyryl-Verbindungen als Ergebnis der Cannizzaro-Reaktion der Aldehydgruppen mit nachfolgendem Ringschluß bilden. Diese Auffassung konnte jedoch im Falle des Hydrastinin von S. N. MCGEOCH und T. S. STEVENS<sup>5)</sup> sowie bei anderen Modellen von SZANTAY und Mitarbb.<sup>6)</sup> widerlegt werden: es gelang nachzuweisen, daß der als Ergebnis der angenommenen Cannizzaro-Reaktion gebildete Aminoalkohol zum Ringschluß nicht befähigt ist.

Bei Ia beobachteten wir gleichfalls einen intramolekularen Redoxprozeß, während sich bei der alkalischen Behandlung von Ic zwei verschiedene Produkte (IV b und IV c) isolieren ließen. Da das Ergebnis des Redoxprozesses eindeutig eine Funktion der Zahl der Methylengruppen ist, schien uns eine kinetische Untersuchung dieser interessanten Erscheinung zweckmäßig.

Wir ließen alkalische Agentien in wäßrig-alkoholischer Lösung auf die Salze Ia und Ib einwirken und bestimmten die Reaktionsgeschwindigkeit. Sie ist nur dann eine Funktion der Alkalikonzentration, wenn diese noch unterhalb der äquivalenten Menge liegt, oberhalb besteht kein Zusammenhang mehr. Dieser Befund ließ den

<sup>2)</sup> D. BEKE, C. SZANTAY und M. B. BÁRCZAI, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **67**, 112 [1961]; Periodica polytechn. [Budapest] **4**, 330 [1960].

<sup>3)</sup> Zusammenfassung bei R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Bd. 4, S. 459 und 474, J. Wiley & Sons, New York 1952.

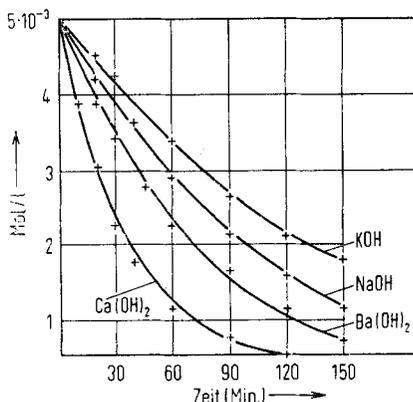
<sup>4)</sup> H. R. ARTHUR, W. H. HUI und Y. L. NG, J. chem. Soc. [London] **1959**, 1840.

<sup>5)</sup> J. chem. Soc. [London] **1934**, 1465.

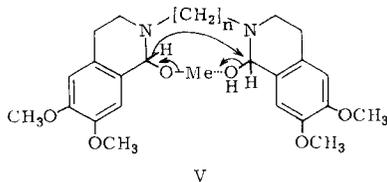
<sup>6)</sup> C. SZANTAY, L. SZEGHY und D. BEKE, Magyar Kémiai Folyóirat **68**, 240 [1962]; Periodica polytechn. [Budapest] **6**, 113 [1962].

Schluß zu, daß die teilweise oder vollständig dissoziierte Form der Pseudobase bei der Reaktion keine Rolle spielen kann, bzw. daß nur das Bis-Aminocarbinol (IIh bzw. IIi) reagiert. Die Reaktion folgt bei äquivalenter Laugekonzentration oder darüber dem Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung, die Halbwertszeit ist von der Konzentration unabhängig. Eine starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit besteht indessen vom Kation des verwendeten Metallhydroxyds (Abbild.), wie dies auch E. PFEIL<sup>7)</sup> bei der Untersuchung der Cannizzaro-Reaktion schon festgestellt hatte.

Reaktionen von Ib  
mit verschiedenen Basen bei 0°



Die Reaktionsgeschwindigkeit folgt der Reihe  $\text{Ca} > \text{Ba} > \text{Na} > \text{K}$ ; die Aktivierungsenergie nimmt in der umgekehrten Reihenfolge ab, der Wert der Aktivierungsentropie wird zunehmend stärker negativ. Es steht daher außer Zweifel, daß das Kation am Aufbau des Übergangszustandes teilnimmt; wir nehmen an, daß die Reaktion über einen Chelat-Komplex (V) abläuft.



Dieser Komplex bildet sich nur in den Fällen  $n = 2$  und  $n = 3$ , in denen während der Wanderung des Hydrid-Anions ein sieben- bzw. achthgliedriger Ring entsteht, dessen Zustandekommen durch die Bildung des neun- bzw. zehngliedrigen metallhaltigen Komplex-Ringes gefördert wird. Prinzipiell wäre auch die Aufnahme des Wasserstoffes aus dem Lösungsmittel oder aus der Hydroxylgruppe im Molekül möglich; in  $\text{D}_2\text{O}$  mit  $\text{NaOD}$  erhielten wir jedoch ein völlig deuteriumfreies Produkt, so daß diese Möglichkeit auszuschließen ist.

Die unter Alkalieinwirkung ablaufende Reaktion der Verbindung Ic ist von der bei Ia und Ib beobachteten bereits wesentlich verschieden. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist bei gegebener Alkalikonzentration dem Quadrat des Substrates proportional

<sup>7)</sup> Chem. Ber. 84, 229 [1951].

und auch oberhalb des Äquivalenzwertes nicht mehr unabhängig von der Konzentration der Base. Von der Natur des Kations wird sie jedoch nicht mehr beeinflusst. Anscheinend kann die Bildung der Zwischenstufe V oberhalb der oben erwähnten Ringgliederzahl mit dem intermolekularen Prozeß nicht mehr konkurrieren. Überraschend ist jedoch, daß als Ergebnisse der Reaktion von Ic entgegen der statistischen Erwartung nur die Verbindungen IVb und IVc gefaßt werden konnten, während III nicht isolierbar war; hieraus folgt, daß die Hydridionen-Wanderung in beiden Reaktionszentren des Moleküls überwiegend in einer Richtung vor sich geht.

Id—h verhalten sich kinetisch wie Ic. Auf Grund der obigen Ausführungen kann die Reaktion der Verbindungen Ic—h als mechanistische Parallele zur klassischen Cannizzaro-Reaktion angesehen werden<sup>8)</sup>.

Nach den Ergebnissen der pharmakologischen Untersuchungen wirken einige der I-Verbindungen ausgesprochen curareartig; über diesbezügliche Ergebnisse soll jedoch an anderer Stelle berichtet werden.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, für die Aufnahme der IR-Spektren Herrn S. HOLLY, für die Ausführung der Mikroanalysen Fräulein I. BATTÁ, Frau I. NAGY-GYÖRE und Frau S. VISZT sowie für die Unterstützung dieser Arbeit der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN unseren verbindlichsten Dank auszusprechen.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Darstellung der  $\alpha,\omega$ -Dihalogen-alkane: 1.3-Dibrom-propan<sup>9)</sup>, 1-Brom-3-chlor-propan<sup>10)</sup>, 1.4-Dibrom-butan<sup>11)</sup>, 1.5-Dibrom-pentan<sup>12)</sup>, 1.6-Dibrom-hexan<sup>13)</sup>, 1.8-Dibrom-octan<sup>14)</sup> und 1.10-Dibrom-decan<sup>15,16)</sup>* wurden nach Literaturvorschriften und *1.7-Dibrom-heptan* nach der Methode für 1.8-Dibrom-octan aus dem *Silbersalz der Azelainsäure* mit 63-proz. Ausb. hergestellt. Die physikalischen Konstanten stimmten mit den Literaturangaben<sup>17)</sup> überein.

2. *Salze der 2.2'-Polymethylen-bis-[6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinoline] (Ia—h):* Die *6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-Base* wurde in verschiedenen Lösungsmitteln mit den entsprechenden *Dihalogen-alkanen* umgesetzt (Tab. 1). Beim Versuch, Ia in Acetonitril-, in Nitrobenzol- oder in Dimethylformamid-Lösung herzustellen, haben wir eine mit Ia isomere, aber nicht näher untersuchte Verbindung isoliert. Eine ähnliche Erscheinung trat auch auf, wenn wir die Verbindungen Ib und Ic in Nitrobenzol- oder in Dimethylformamid-Lösung herstellen wollten.

3. *2.2'-Polymethylen-bis-[1-cyan-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinoline] (IIa—g):* Gab man zur wäßr. Lösung der *quartären Salze Ia—h* überschüss. NaCN, so schieden sich die Verbindungen IIa—g als farblose, aus Äthanol gut umkristallisierbare Kristalle aus (Tab. 2). Die Ausbeuten sind nahezu quantitativ. Die so isolierten Verbindungen spalten mit HBr zu den Ausgangssalzen I zurück und eignen sich zu deren Reinigung. Im Falle der Verbindung Id erhielten wir kein analysenreines Produkt.

<sup>8)</sup> E. R. ALEXANDER, J. Amer. chem. Soc. **69**, 289 [1947].

<sup>9)</sup> E. W. VAUGHAN und F. F. RUST, J. org. Chemistry **7**, 481 [1942].

<sup>10)</sup> J. B. CLOKE, J. Amer. chem. Soc. **53**, 2794 [1931].

<sup>11)</sup> S. FRIED und D. R. KLEENE, J. Amer. chem. Soc. **62**, 3258 [1940].

<sup>12)</sup> H. GILMAN, Org. Syntheses Coll. Vol. **I**, S. 419, J. Wiley & Sons, London 1932.

<sup>13)</sup> J. BRAUN und C. MÜLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 2020 [1906].

<sup>14)</sup> A. LÜTTRINGHAUS und D. SCHADE, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1567 [1941].

<sup>15)</sup> A. H. BLATT, Org. Syntheses Coll. Vol. **II**, S. 154, J. Wiley & Sons, London 1957.

<sup>16)</sup> E. P. TAYLOR, J. chem. Soc. [London] **1958**, 2068.

<sup>17)</sup> R. DIONNEAU, Ann. Chimie [9] **3**, 245 [1915].

Tab. 1. Herstellung der Verbindungen Ia-h aus 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin und  $\alpha,\omega$ -Dihalogen-alkanen

$\alpha,\omega$ -Dihalogen-alkan	Lösungsmittel	Reakt.-Zeit (Std.)	Reakt.-Temperatur	Ausb. in %	Schmp. °C	Analyseendaten								
						Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	X				
Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -Br	Benzol	12	Sdp.	8	197-199	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]Br <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O (606.2)	Ber. 47.54	5.63	4.62	26.36	Gef. 47.60	5.54	4.71	26.09
Cl-[CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> -Br	Benzol	8	Sdp.	36	165	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]ClBr (539.8)	Ber. 54.19	5.95	5.19	21.37	Gef. 54.32	6.00	5.36	21.15
Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> -Br	Dimethylformamid	24	25°	68	181-182	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]Br <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O (620.3)	Ber. 48.40	5.83	4.51	25.76	Gef. 48.46	5.63	4.96	25.51
Cl-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> -Br	Benzol	8	Sdp.	54	196	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]ClBr (553.8)	Ber. 54.61	6.14	5.05	20.83	Gef. 54.46	6.22	4.85	20.72
Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> -Br	Nitrobenzol	10	25°	80	232-233	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]Br <sub>2</sub> · 2 H <sub>2</sub> O (634.3)	Ber. 49.22	6.09	4.41	25.19	Gef. 49.11	6.17	4.57	24.96
Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -Br	Acetonitril	3	Sdp.	66	217	C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]Br <sub>2</sub> (612.3)	Ber. 52.96	5.98	4.57	26.10	Gef. 53.02	5.97	4.59	26.18
Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>6</sub> -Br	Benzol	3	Sdp.	63	203-204	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]Br <sub>2</sub> (626.3)	Ber. 53.69	6.09	4.47	25.51	Gef. 53.48	6.12	4.53	25.24
Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>7</sub> -Br	Dimethylformamid	20	25°	60	205-207	C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]Br <sub>2</sub> (640.3)	Ber. 54.39	6.27	4.37	24.96	Gef. 54.50	6.20	4.49	24.76
Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>8</sub> -Br	Nitrobenzol	8	25°	70	210	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]Br <sub>2</sub> (654.4)	Ber. 55.06	6.45	4.29	24.42	Gef. 55.01	6.40	4.02	24.17
Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>10</sub> -Br	Benzol	2	Sdp.	64	180-181	C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ]Br <sub>2</sub> (682.4)	Ber. 56.32	6.77	4.10	23.42	Gef. 56.20	6.82	4.24	23.22

Tab. 2. 2,2'-Polymethylen-bis-[1-cyan-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochinoline] (IIa—g)

	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		
			C	H	N
IIa	212—213	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (462.4)	Ber. 67.52 Gef. 67.61	6.51 6.40	12.11 11.92
IIb	153—154	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (476.4)	Ber. 68.05 Gef. 68.08	6.71 6.66	11.75 11.60
IIc	170	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (490.5)	Ber. 68.57 Gef. 68.62	6.94 6.86	11.42 11.40
IId	145—146	C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (518.5)	Ber. 69.48 Gef. 69.48	7.36 7.26	10.80 10.98
IIe	135—136	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (532.5)	Ber. 69.91 Gef. 69.61	7.54 7.73	10.51 10.37
IIf	138	C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (546.5)	Ber. 70.31 Gef. 70.58	7.72 7.68	10.24 10.32
IIg	138	C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (574.6)	Ber. 71.06 Gef. 71.05	8.45 8.27	9.79 9.87

4. 1-[1-Oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinyl-(2)]-2-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinyl-(2)]-äthan (IIIa): Die Lösung von 1,0 g (1,7 mMol) Ia in 80 ccm Wasser wurde unter Eiskühlung mit 2 ccm 10-proz. Natronlauge (5 mMol) versetzt, 48 Stdn. im Eisschrank stengelassen, das Produkt abgesaugt und aus Äthanol umgelöst. Ausb. 0,61 g (86%) bei 153° schmelzende, farblose Kristalle.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (414.4) Ber. C 66.65 H 7.27 N 6.75 Gef. C 66.60 H 7.02 N 6.46

Hydrochlorid: Schmp. 230°.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·HCl (462.8) Ber. C 62.27 H 6.72 Cl 7.65 N 6.05  
Gef. C 62.02 H 6.98 Cl 7.66 N 5.92

Jodmethylat: Schmp. 134°.

C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>JN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (568.3) Ber. C 52.82 H 5.83 J 22.33 N 4.92  
Gef. C 52.54 H 6.01 J 22.18 N 4.84

5. 1-[1-Oxo-6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinyl-(2)]-3-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinyl-(2)]-propan (IIIb): 1,70 g (2,9 mMol) Ib wurden, in 30 ccm 50-proz. Äthanol gelöst, mittels 2,5 ccm 10-proz. Natronlauge alkalisiert, nach 4stdg. Stehenlassen i. Vak. auf die Hälfte eingengt und dreimal mit Benzol (insgesamt 150 ccm) ausgeschüttelt. Die Lösung wurde nach dem Trocknen auf 15 ccm eingengt und mit Petroläther verdünnt. Der ausgeschiedene, farblose Niederschlag lieferte aus 3 ccm absol. Äthanol 1,16 g (91%) bei 132° schmelzende Kristalle.

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (440.4) Ber. C 68.17 H 7.30 N 6.36 Gef. C 68.15 H 7.39 N 6.29

Hydrochlorid: Schmp. 197—198°.

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·HCl (475.9) Ber. C 62.96 H 6.95 Cl 7.43 N 5.87  
Gef. C 62.90 H 7.17 Cl 7.59 N 6.01

Jodmethylat: Schmp. 182—183°.

C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>JN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (582.4) Ber. C 53.69 H 6.04 J 21.79 N 4.80  
Gef. C 53.52 H 6.25 J 22.05 N 4.92

6. 2,2'-Tetramethylen-bis-[1-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin] (IVc) und 2,2'-Tetramethylen-bis-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin] (IVb): 10,0 g (16 mMol)

*Ic* wurden, in 400 ccm 50-proz. Äthanol gelöst, mit 35 ccm 10-proz. Natronlauge alkalisiert, 48 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und i. Wasserstrahlvak. auf die Hälfte eingengt. Das sich abscheidende braune, ölige Produkt, das beim Kühlen erstarrte, wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das so erhaltene Rohgemisch wog 6.4 g (87%). Die Substanz wurde mit 60 ccm 1 *n* HCl gerührt, abgesaugt und die salzsaure Lösung mittels Benzols extrahiert. Der nach Einengen der Benzollösung erhaltene Rückstand wurde mit dem in Salzsäure unlöslichen Anteil vereinigt und aus 10 ccm absol. Äthanol umkristallisiert. So erhielten wir 2.8 g (44%, auf das Rohgemisch berechnet) bei 166–167° schmelzende Base *IVc*.

$C_{26}H_{32}N_2O_6$  (468.4) Ber. C 66.66 H 6.88 N 5.97 Gef. C 66.66 H 7.01 N 6.18

Die mit Benzol extrahierte, salzsaure Lösung wurde alkalisiert, das ausgeschiedene, farblose Produkt abgesaugt, getrocknet und aus 8 ccm absol. Äthanol umgelöst. Ausb. 2.7 g (42%, auf das Rohgemisch berechnet) *IVb* vom Schmp. 129–130°.

$C_{26}H_{36}N_2O_4$  (440.4) Ber. C 70.94 H 8.21 N 6.35 Gef. C 70.77 H 7.96 N 6.41

*Dihydrochlorid*: Schmp. 275–276°.

$C_{26}H_{36}N_2O_4 \cdot 2 HCl$  (513.4) Ber. C 60.82 H 7.43 Cl 13.81 N 5.45  
Gef. C 60.67 H 7.48 Cl 13.99 N 5.50

7. 2,2'-Trimethylen-bis-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin] (*IVa*)

a) In einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen Rundkolben wurde 1.0 g (26.4 mMol)  $LiAlH_4$  mit 100 ccm Äther 15 Min. gekocht, abgekühlt und unter Rühren portionenweise mit insgesamt 3.0 g (6.8 mMol) gepulvertem und über  $P_2O_5$  getrocknetem *IIIb* versetzt. Der Inhalt des Kolbens wurde 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend 1 Stde. gekocht. Nach dem Abkühlen gab man 1 ccm Wasser, 1 ccm 20-proz. Natronlauge, sodann 3 ccm Wasser zu und destillierte den Äther ab. Der Rückstand wurde mit 30 ccm warmem absol. Äthanol extrahiert, abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingengt und der Rückstand aus 10 ccm absol. Äthanol umgelöst: 2.7 g (94%) bei 128–129° schmelzende, farblose Kristalle von *IVa*.

$C_{25}H_{34}N_2O_4$  (426.5) Ber. C 70.39 H 8.03 N 6.57 Gef. C 70.16 H 8.10 N 6.59

*Dihydrochlorid*: Schmp. 251–252°.

$C_{25}H_{34}N_2O_4 \cdot 2 HCl$  (499.3) Ber. C 60.12 H 7.24 Cl 14.20 N 5.60  
Gef. C 59.86 H 7.02 Cl 14.46 N 5.54

*Dijodmethylat*: Schmp. 228–229°.

$C_{27}H_{40}J_2N_2O_4$  (710.3) Ber. C 45.65 H 5.65 N 3.94 J 35.73  
Gef. C 45.53 H 5.94 N 4.04 J 35.48

b) Die Lösung von 2.0 g (3.4 mMol) *Ib* in 100 ccm 50-proz. Äthanol versetzte man mit 10 ccm 5-proz. Natronlauge und hydrierte in Gegenwart von 2.0 g 8-proz. Pd/Kohle. Die ber. Menge *Wasserstoff* wurde in 5–6 Min. aufgenommen. Nach Filtrieren wurde die Lösung bis zur Hälfte eingengt und im Eisschrank über Nacht stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle lieferten aus 4 ccm absol. Äthanol 1.2 g (80%) *IVa*, identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

*Reaktionskinetische Messungen Bestimmung der Umwandlungsgeschwindigkeit von Ia–h mit Lauge*: Eine 25- bzw. 50-proz. alkoholische Lösung der Verbindung I wurde in einem mit eingeschlipfemem Rührer und Thermometer versehenen 250-ccm-Kolben im Thermostaten bei der gewünschten Temperatur gehalten. Sodann entnahm man mittels einer bei der betreffenden Temperatur kalibrierten 1-ccm-Pipette eine Probe, ließ zu 90 ccm 1-proz. Salzsäure laufen, füllte mit 1-proz. Salzsäure auf das Gesamtvolumen von 100 ccm auf und bestimmte die

Extinktion der Lösung mittels eines UVIFOT-Photometers bei 366 m $\mu$  in einer 1-cm-Quarzküvette. Bei dieser Wellenlänge absorbieren nur die Verbindungen I, die entstehenden III bzw. IV dagegen schon nicht mehr. Für jede der Verbindungen haben wir eine Kalibrierungskurve aufgenommen. Nach der Probenahme, welche die im allgemeinen auf 5.0 mMol/l eingestellte Bestimmung der Anfangskonzentration  $a$  bezweckte, wurde die Reaktion durch Zugabe der gewünschten Laugemenge in Gang gesetzt. Die Probenahme zu den gewünschten Zeitpunkten geschah ebenso wie im ersten Falle.

Die Ergebnisse einer charakteristischen Meßreihe finden sich in Tab. 3. Zum Vergleich sei angeführt, daß sich für die aus dem 2-Methyl-6.7-dimethoxy-3.4-dihydro-isochinoliniumsalz freisetzbare Base unter ähnlichen Bedingungen die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante  $k_2 = 3.42$  l/Mol·sec ergibt.

Tab. 3. Umwandlung von Ih (Konz. 5 mMol/l) mittels NaOH in 50-proz. Äthanol bei 25°. Molverhältnis OH $^\ominus$  : Ih = 4

Zeit (Min.)	Extinktion	Konz. Ih (Mol/l · 10 $^3$ )	10 $^2$ k $_2$ (l/Mol·sec)
60	0.69	3.65	1.94
90	0.63	3.30	1.90
140	0.56	2.80	1.93
180	0.50	2.55	1.85
240	0.42	2.10	1.94
320	0.35	1.75	1.93
380	0.32	1.55	1.96

Tab. 4. RG-Konstante der Umwandlung von I mittels NaOH bei 25°. Molverhältnis OH $^\ominus$  : I = 4. Das Eingehen der Base in die Geschwindigkeitsgleichung wurde nicht berücksichtigt

	Lösungsmittel	RG-Konstante
Ia	25-proz. Äthanol	$k_1 4.1 \cdot 10^{-5}$ (sec $^{-1}$ )
Ib	25-proz. Äthanol	$k_1 2.03 \cdot 10^{-3}$ (sec $^{-1}$ )
Ic	50-proz. Äthanol	$k_2 3.17 \cdot 10^{-2}$ (l/Mol·sec)
Id	50-proz. Äthanol	$k_2 1.92 \cdot 10^{-2}$ (l/Mol·sec)
Ie	50-proz. Äthanol	$k_2 1.61 \cdot 10^{-2}$ (l/Mol·sec)
If	50-proz. Äthanol	$k_2 1.65 \cdot 10^{-2}$ (l/Mol·sec)
Ig	50-proz. Äthanol	$k_2 1.55 \cdot 10^{-2}$ (l/Mol·sec)
Ih	50-proz. Äthanol	$k_2 1.92 \cdot 10^{-2}$ (l/Mol·sec)

Tab. 5. Aktivierungsparameter für die Umwandlung von Ib mittels verschiedener Basen bei 25° in 50-proz. Äthanol. Molverhältnis OH $^\ominus$  : Ib = 4

Base	10 $^3 \cdot k$ (sec $^{-1}$ )	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/Mol) *)	$\Delta S^\ddagger$ (cal/Grad · Mol)
KOH	1.90	18.6	-8.2
NaOH	2.03	16.6	-15.8
Ba(OH) $_2$	2.25	15.3	-19.8
Ca(OH) $_2$	3.38	13.6	-24.2

\*) Berechnet aus den bei 0.1°, 15° und 25° gemessenen RG-Konstanten. Die bei 0.1° ermittelten Werte finden sich in der Abbild.

Tab. 6. *RG*-Konstante der Umwandlung von I (Konz. 5.0 mMol/l) bei verschiedenen NaOH-Konzentrationen in 25-proz. Äthanol bei 25°. Das Eingehen der Base in die Geschwindigkeitsgleichung wurde nicht berücksichtigt

	OH <sup>⊖</sup> : Ib	<i>RG</i> -Konstante
Ib	1	Reaktion unmeßbar langsam
Ib	4	$k_1 2.03 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$
Ib	8	$k_1 2.07 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$
Ic	4	$k_2 7.0 \cdot 10^{-2} \text{ (l/Mol} \cdot \text{sec)}$
Ic	10	$k_2 13.8 \cdot 10^{-2} \text{ (l/Mol} \cdot \text{sec)}$

Tab. 7. Halbwertszeiten der Umwandlung von I mittels NaOH bei 25° in 25-proz. Äthanol. Molverhältnis OH<sup>⊖</sup> : I = 4

	Anfangskonzentration (a) Mol/l	$\tau_{1/2}$ Ber.	$\tau_{1/2}$ Gef.
Ib	$2.5 \cdot 10^{-3}$	—	45 Min.
Ib	$1 \cdot 10^{-3}$	45 Min.	42.5 Min.
Ic	$5 \cdot 10^{-3}$	—	47 Min.
Ic	$2.5 \cdot 10^{-3}$	94 Min.	90 Min.
Ic	$1 \cdot 10^{-3}$	235 Min.	240 Min.