

CSABA SZÁNTAY und JÁNOS ROHÁLY

Beiträge zur Chemie
der heterocyclischen, pseudobasischen Aminocarinole, XXVII*)

Der Mechanismus der Cycloaddition von α,β -ungesättigten Ketonen an 3.4-Dihydro-isochinoline

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest

(Eingegangen am 27. Mai 1964)

Die Vereinigung von α,β -ungesättigten Ketonen mit 3.4-Dihydro-isochinolinolen verläuft sowohl in saurem als auch basischem Medium über Imoniumverbindungen vom Typ III. Der Ringschluß zu IV wird durch Säuren und Basen katalysiert.

Kürzlich berichteten wir¹⁾ über eine neue, meist vorzügliche Ausbeuten liefernde Methode zur Darstellung von 2-Oxo-1.2.3.4.6.7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizinen (IV) durch Addition von α,β -ungesättigten Ketonen (II) an die Hydrochloride des 3.4-Dihydro-isochinolins bzw. seiner Derivate (I).

Wir nahmen an¹⁾, daß die Cycloaddition über die Imoniumverbindungen IIIa—i verläuft und der Ringschluß zu IV ein zur Reaktion anderer heterocyclischer Imoniumsalze (z. B. Cotarninchlorid) mit nucleophilen Partnern analoger Prozeß ist. Bisher waren jedoch ausschließlich die Endprodukte IVa—h isoliert worden. Den Beweis für den angenommenen Reaktionsmechanismus bringen wir in dieser Mitteilung.

BROSSI und Mitarbb.²⁾ hatten schon früher über eine Darstellung dieses Verbindungstyps aus 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin (Ib) und 2-Äthyl-buten-(1)-on-(3) (II d) in alkalischem Medium berichtet. Die Ausbeuten waren jedoch niedrig; wir hofften daher, die Ursache hierfür in der mechanistischen Klärung finden zu können.

Für die Bildung von IV scheinen die folgenden drei mechanistischen Wege möglich:

a) Die erste Stufe des Prozesses besteht in der Addition des Stickstoffatoms der Isochinolin-Verbindung an die Olefinbindung des Ketons II, wonach in der nächsten Phase im gebildeten Imoniumsalz III ein nucleophiler Angriff des zur Oxogruppe α -ständigen (zum 6-Ring führenden) C-Atoms am C-Atom 1 des Isochinolinrings erfolgt ($I \cdot HCl \rightarrow III \rightarrow IV \cdot HCl$).

b) Die erste Stufe besteht aus dem nucleophilen Angriff des C-Atoms 4 in II an die 1-Position des Isochinolinrings.

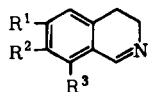
Dieser Prozeß ist recht wahrscheinlich, gesättigte Ketone (z. B. Aceton) sind³⁾ mit

*) XXVI. Mittell.: D. BEKE, K. HARSÁNYI und P. KOLONITS, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **69**, 512 [1963].

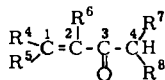
1) D. BEKE und Cs. SZÁNTAY, Chem. Ber. **95**, 2132 [1962]; Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] **68**, 426 [1962].

2) A. BROSSI, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, J. WÜRSCH und O. SCHNIDER, Helv. chim. Acta **43**, 583 [1960].

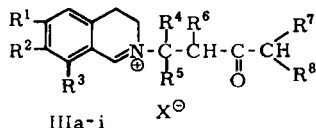
3) J. H. CHAPMAN, P. G. HOLTON, A. C. RITCHIE, T. WALKER, G. B. WEBB und K. D. E. WHITING, J. chem. Soc. [London] **1962**, 2471, dort weitere Literatur.



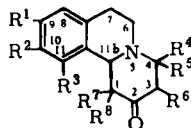
Ia-c



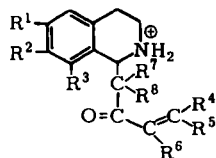
IIa, d-i



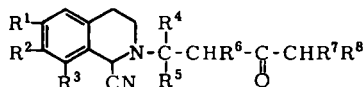
IIIa-i



IVa-g



V



VIa-d, g-i

- a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = H$
 b: $R^1 = R^2 = CH_3O$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = H$
 c: $R^1 + R^2 = -OCH_2O-$, $R^3 = CH_3O$, $R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = H$
 d: $R^1 = R^2 = CH_3O$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^7 = R^8 = H$, $R^6 = C_2H_5$
 e: $R^1 = R^2 = CH_3O$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^7 = R^8 = H$, $R^6 = i-C_4H_9$
 f: $R^1 = R^2 = CH_3O$, $R^3 = R^6 = R^7 = R^8 = H$, $R^4 = R^5 = CH_3$
 g: $R^1 = R^2 = CH_3O$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^7 = R^8 = H$, $R^6 = CH_2C_6H_5$
 h: $R^1 = R^2 = CH_3O$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = H$, $R^8 = CH_3$
 i: $R^1 = R^2 = CH_3O$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$, $R^7 = R^8 = CH_3$

den Salzen der Verbindung Ib zu einer solchen Reaktion fähig. Abschließend würde sich das Stickstoffatom im hypothetischen V an das α,β -ungesättigte Keton addieren ($I \cdot HCl \rightarrow V \rightarrow IV \cdot HCl$).

c) Eine gleichzeitige Knüpfung beider Bindungen zwischen I und II in einer Mehrzentrenreaktion ($I \cdot HCl \rightarrow IV \cdot HCl$) ist aus Entropiegründen weniger wahrscheinlich.

Die Entscheidung zwischen diesen drei Möglichkeiten konnten wir auf Grund nachstehender Beobachtungen treffen. Dem Reaktionsgemisch, das beim Erwärmen der Hydrochloride von I mit den ungesättigten Ketonen II entsteht, entnahmen wir von Zeit zu Zeit Proben und fanden eine zunehmende Ausscheidung der Base IV. Bei gleichzeitiger Verfolgung des UV-Spektrums der sauren Lösung konnten wir nur eine kaum wahrnehmbare Änderung der Intensität des zwischen ca. 310 und 360 $m\mu$ auftretenden, für die C=N-Bindung charakteristischen Maximums beobachten, woraus geschlossen werden konnte, daß die Bildung des Imoniums Salzes III die Geschwindig-

keit der *Gesamtreaktion* (Quartärisierung zu III und Ringschluß zu IV beim nachfolgenden Alkalisieren) bestimmt. Erst nach einer gewissen Zeit, die von den Substituenten in den Komponenten abhängt, nahm auch die Intensität der für die C=N-Bindung charakteristischen Bande ab. Wenn nicht alkalisiert wird, ist also die Ringschlußreaktion der langsamste Schritt.

Bei Unterbrechung der Reaktion zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration des Imoniumsalzes gelang uns die Isolierung der Verbindungen III.

Die meisten Untersuchungen führten wir mit 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid (Ib·HCl) und 2-Äthyl-buten-(1)-on-(3) (II d) durch, da diese zu dem auch zur Synthese der Ipecacuanha-Alkaloide⁴⁾ verwendbaren Keton IV d führen. Die Verbindung III d ist sehr labil; die Cyclisierung durch Wärmeeinwirkung erfolgt interessanterweise auch in fester Phase. Schon bei Raumtemperatur cyclisiert III d langsam.

Wie III d konnten auch die Imoniumsalze III a, b, c, g, h und i isoliert werden. Bei III i gelingt der Ringschluß nicht, vermutlich infolge sterischer Hinderung. Dagegen war III e nicht isolierbar, da die Bildung dieser Verbindung im Verhältnis zum nachfolgenden Ringschluß so langsam abläuft, daß ihre Konzentration während der ganzen Reaktion relativ niedrig liegt.

Die Handhabung der Imoniumsalze ist zwar schwierig, jedoch kann deren Struktur nicht nur mit physikalischen Methoden, sondern auch mit chemischen Reaktionen bestätigt werden. So liefern die Salze III z. B. mit NaCN Pseudocyanide VI, die gut kristallisieren, leicht analysiert werden können und zur Identifizierung geeignet sind.

Die Isolierung der Imoniumsalze III beweist, daß der erste Schritt der Reaktion nach dem unter a) angenommenen Mechanismus verläuft. Wie geht nun der Ringschluß vor sich?

Wir beobachteten, daß die Umwandlung der Produkte III in die Verbindungen IV nicht nur durch Basen, sondern — überraschenderweise — auch durch Säuren katalysiert wird. In neutralem, wäßrigem Medium ist die Reaktionsgeschwindigkeit dagegen sehr gering.

DIE CYCLISIERUNG DER IMONIUMSALZE III IN GEGENWART VON SÄUREN

Wir ließen auf III d Salzsäure verschiedener Konzentration einwirken und verfolgten die Ringschlußreaktion optisch. Die Umsetzung folgt der ersten Reaktionsordnung.

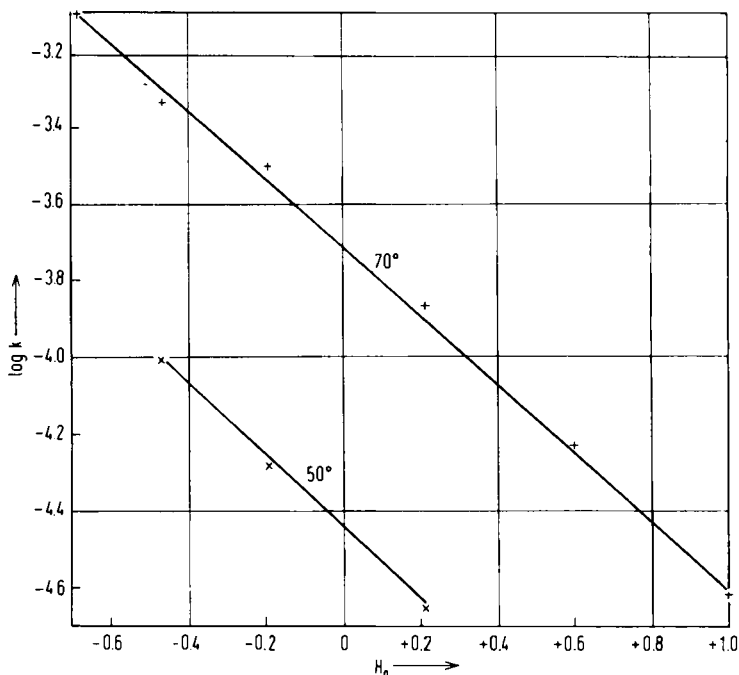
Der Logarithmus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante als Funktion der HAMMETTSchen Säurefunktion H_0 ergibt eine Gerade (Abbild. 1).

Ein Zusammenhang dieses Typs deutet auf eine spezifische Säurekatalyse und bedeutet gleichzeitig auch^{5,6)}, daß sich die Protonierung an einem schwach basischen Zentrum abspielt und einen Enolisierungsprozeß einleitet. Das schwach basische Zentrum kann in diesem Falle offensichtlich nur das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe sein.

4) Cs. SZÁNTAY; L. TÓKE und P. KOLONITS, Tetrahedron Letters [London] 1963, 247.

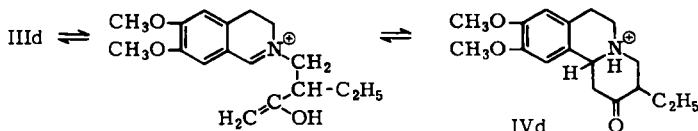
5) L. P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, S. 273, McGraw-Hill, New-York 1940.

6) J. HINE, Physical Organic Chemistry, S. 194, McGraw-Hill, New-York 1956.



Abbild. 1. Logarithmus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Umwandlung III d \rightarrow IV d als Funktion der HAMMETTSCHEN Säurefunktion H_0 ⁷⁾

Die Reaktion verläuft also folgendermaßen:



In der einleitenden Stufe nehmen wir die Bildung eines Komplexes an, gestützt auf die Beobachtung, daß das sonst wasserunlösliche ungesättigte Keton II d in Gegenwart des Aminsalzes I b \cdot HCl in Lösung geht. In der Anfangsphase der Reaktion ändert sich auch das Spektrum im ferneren UV (200–240 $m\mu$) stark; die Ausgangsstoffe können jedoch in dieser Phase noch quantitativ zurückgewonnen werden.

Die Addition an das ungesättigte Keton (I \cdot HCl \rightarrow III) wird durch Zugabe von Säure gehemmt.

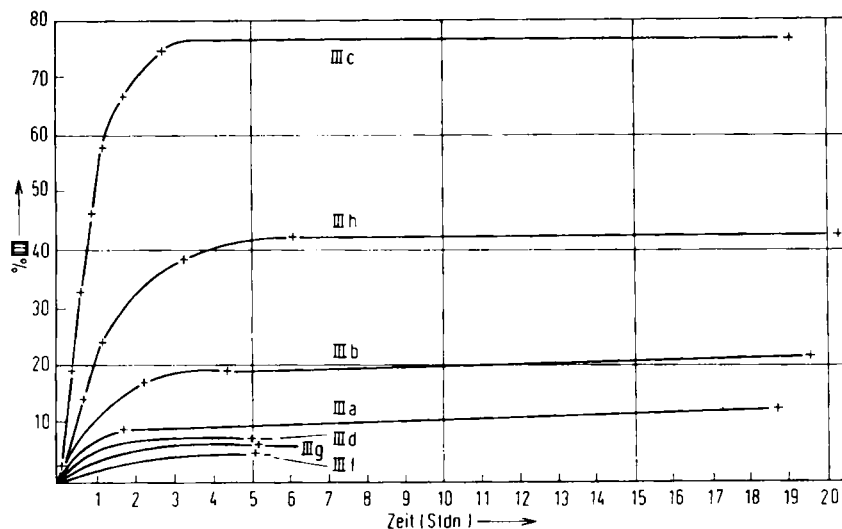
Analog zu den beim Ringschluß des Salzes III d gemachten Erfahrungen verhielten sich auch die übrigen isolierten Imoniumsalze III b, g, h und c. Die Werte der Aktivierungsparameter (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger) entsprechen den Erwartungen. Bei der Untersuchung der letzten Stufe der oben angeführten Reaktionsserie hielten wir es für notwendig, den Zustand des Gleichgewichtes festzuhalten.

⁷⁾ M. A. PAUL und F. A. LONG, Chem. Reviews 57, 1 [1957].

UNTERSUCHUNG DES GLEICHGEWICHTS

ZWISCHEN DEN IMONIUMSALZEN III UND DEN CYCLISCHEN VERBINDUNGEN IV

Der Ringschluß der Imoniumsalsze III in salzsaurem Medium führt zu einem – von der Säurekonzentration praktisch unabhängigen – Gleichgewicht, das auch beim Erwärmen der cyclischen Verbindungen IV in wäßriger Salzsäure eingestellt wird. Die Ringöffnungsgeschwindigkeiten und der Gleichgewichtszustand bei den verschiedenen cyclischen Verbindungen sind in Abbild. 2 veranschaulicht. Tab. 1 zeigt die bei zwei Temperaturen gemessenen Gleichgewichtskonstanten und die Differenzen der freien Enthalpie (ΔG).



Abbild. 2. Gleichgewichtseinstellung $IV \rightleftharpoons III$ bei 70° in $1n$ HCl. Ausgangskonzentration $5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l

Tab. 1. Gleichgewichtskonstanten $K = \frac{[III]}{[IV]}$ und Differenzen der freien Enthalpie ΔG in $1n$ HCl

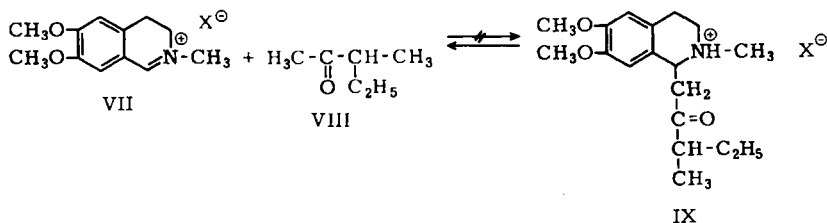
Verbindung	K	50°	K	70°
		ΔG (kcal·Mol ⁻¹)		ΔG (kcal·Mol ⁻¹)
IVa			0.097	1.59 ± 0.18
IVb	0.142	1.25 ± 0.07	0.285	0.86 ± 0.04
IVc	1.07	-0.043 ± 0.039	3.26	-0.80 ± 0.06
IVd	0.065	1.75 ± 0.17	0.083	1.70 ± 0.17
IVe	0.050		0.053	
IVh	0.295	0.78 ± 0.03	0.730	0.21 ± 0.03
IVg	0.074	1.67 ± 0.14	0.083	1.70 ± 0.11

Die Lage des Gleichgewichtes wird somit in erster Linie von sterischen Faktoren beeinflusst. Die Methylgruppe an dem zum Ort des Ringschlusses α -ständigen C-Atom 1 des Benzo[a]chinolizin-Ringes verschiebt das Gleichgewicht in Richtung zur offenen

Form hin (42% IIIh bei 70°, bez. auf die in dieser Stellung unsubstituierten Verbindungen). Bei der Verbindung mit zwei Methylgruppen in dieser Stellung (IIIi) geht der Ringschluß überhaupt nicht vor sich.

Enthält das Benzo[*a*]chinolizin-System in Stellung 11 einen Substituenten, so findet man im Gleichgewichtszustand überwiegend die Imoniumsalz-Form (76% IIIc bei 70°), im Gegensatz zu allen anderen Verbindungen. Der Einfluß des Substituenten in Stellung 3 (Verbindungen IV) ist nur geringfügig.

Auf Grund der oben beschriebenen Ringschlußreaktion schien es uns sinnvoll, das 6.7-Dimethoxy-2-methyl-3.4-dihydro-isochinoliniumsalz (VII) mit gesättigten Ketonen in Gegenwart eines sauren Katalysators umzusetzen, da die beiden Prozesse formal gleichartig zu sein scheinen. Zuerst versuchten wir — nach dem Muster der Umsetzung III d → IV d — die Verbindung VII mit dem Keton VIII umzusetzen.



Die Komponenten konnten selbst nach tagelangem Kochen ihrer konzentrierten alkoholischen Lösung quantitativ zurückgewonnen werden. Auch spektroskopisch ließ sich in der Lösung keinerlei Veränderung erkennen.

Die auf einem anderen Weg dargestellte Verbindung IX²⁾ zersetzt sich zwar beim Erwärmen in saurem Medium in seine Komponenten, dieser Prozeß geht jedoch viel langsamer vor sich als bei der analog aufgebauten cyclischen Verbindung IV d und wird überraschenderweise durch zunehmende Säurekonzentrationen nicht katalysiert, sondern die Reaktionsgeschwindigkeit wird sogar noch etwas vermindert (bei 90° in 1 *n* HCl $k_1 = 4.7 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$; in 0.1 *n* HCl $k_1 = 7.1 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$). Die Ursache dieser Erscheinung sehen wir in stereoelektronischen Gründen (s. auch l. c.⁸⁾).

UNTERSUCHUNG IN BASISCHEM MEDIUM

Da wir annahmen, daß sich die Reaktion I + II → IV auch in basischem Medium nach dem unter a) beschriebenen Schema abspielt, untersuchten wir in erster Linie die Ringschlußgeschwindigkeit des Imoniumsalzes III d in wenig Alkohol enthaltendem wäßrigem Medium bei verschiedenen pH-Werten. Durch die Erhöhung des pH wird der Prozeß stark beschleunigt.

Die Reaktion verläuft aber nicht vollständig; so bilden sich in 0.1 *n* NaOH nur 57% IV d. Die Erklärung hierfür ist, daß durch die Base z. B. auch der Zerfall der Verbindungen III in die Komponenten (I und II) katalysiert wird. Bei einigen Salzen (z. B. III i) konnten wir das ungesättigte Keton II dabei isolieren. Es ist jedoch bekannt, daß sich aus α,β -ungesättigten Ketonen in alkalischem Medium verschiedene Dimere und Polymere bilden (siehe z. B. l. c.⁹⁻¹¹⁾), so daß diese Ketone als Reaktionspartner verschwinden.

⁸⁾ Cs. SZÁNTAY und J. ROHÁLY, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.], im Druck.

⁹⁾ J. WIEMANN und Ph. LACROIX, Bull. Soc. chim. France 1961, 2257.

¹⁰⁾ J. COLONGE und P. BRISON, Bull. Soc. chim. France 1962, 62.

¹¹⁾ J. WIEMANN und H. DUBRIES, Bull. Soc. chim. France 1962, 1813.

Auf Grund unserer früheren Untersuchungen¹²⁾ über das Verhalten der Bis-[3,4-dihydro-isochinolinium]-Salze gegenüber Alkalien halten wir es für sehr wahrscheinlich, daß sich auch in diesem Falle Redoxprozesse abspielen, in denen sich Isocarbostyryl- bzw. Tetrahydroisochinolin-Derivate bilden.

Diese sich in alkalischem Medium abspielenden Nebenreaktionen sind eine Erklärung für die durch BROSSI und Mitarbb.²⁾ erhaltenen geringen Ausbeuten. Trotzdem gelingt es, die unerwünschten Begleitreaktionen stark zurückzudrängen, wenn man bei relativ niedrigem pH-Wert^{6,9)} arbeitet.

Außer dem oben besprochenen Ringschluß der Verbindungen vom Typ III untersuchten wir auch die zwischen der Base Ib und dem ungesättigten Keton IIc ablaufende Reaktion bei verschiedenen pH-Werten. IIc wurde wegen der erwähnten Nebenreaktionen in 50-proz. Überschuß angewandt. Unterbricht man dabei die Reaktion 10–15 Minuten nach Vermischen der Komponenten durch Zugabe von Kaliumcyanid, so kann mit relativ guter Ausbeute das gleiche Pseudocyanid VI isoliert werden, das auch aus den isolierten Imoniumsalzen III resultiert.

Der Mechanismus der Reaktion ist vermutlich in alkalischem Medium der gleiche wie im sauren. In der ersten Phase bildet sich über eine Addition vom MICHAEL-Typ eine Imoniumbase (III, $X=OH^{\ominus}$), welche basenkatalysiert zum Benzo[a]chinolizin-Derivat cyclisiert. Quantitative Meßwerte im Zusammenhang mit den in basischem Medium durchgeführten Reaktionen finden sich an anderer Stelle⁸⁾.

Auch der mit β -Carbolin durchgeführte Ringschluß¹³⁾ spielt sich wahrscheinlich auf analoge Weise ab; diese Frage soll jedoch noch untersucht werden.

Abschließend möchten wir nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. W. SCHNEIDER, Karlsruhe, für die entgegenkommende Bereitschaft, die einzelnen Probleme zu erörtern, auch an dieser Stelle zu danken. Der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit, Frau I. BALOGH und Frau J. VISZT für die Durchführung der Mikroanalysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *6,7-Dimethoxy-N-[3-oxo-2-äthyl-butyl]-3,4-dihydro-isochinoliniumchlorid (III d)*: 15 g (52 mMol) *6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid* · 3,5 H₂O (Ib · HCl · 3,5 H₂O) wurden mit 7,9 g (80 mMol) *2-Äthyl-buten-(1)-on-(3)* (II d) in 20 ccm Äthanol gelöst und 16 Stdn. auf 70° erwärmt. Dann wurde i. Vak. eingeengt. Im Kolben verblieben 17,8 g harziges Produkt. (Beim Eindampfen zur Trockne unter Normaldruck enthielt das Reaktionsgemisch nur das Salz der cyclischen Verbindung IV d.)

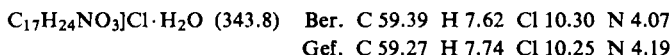
Der Rückstand wurde in 34 ccm kaltem Äthanol gelöst und nach Animpfen mit Kristallen von IV d über Nacht im Kühlschrank stehengelassen, wobei 0,70 g IV d auskristallisierten, Schmp. 188–190°. Die Mutterlauge wurde mit 100 ccm absol. Äther verdünnt und wieder über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Es schied sich ein Öl ab, welches nach Reiben kristallisierte. Nach Absaugen erhielten wir 8,8 g einer bei 105–115° schmelzenden, gelben Substanz, die mehrmals aus Äthanol/Äther in der Kälte fraktionweise umgelöst wurden.

Die Anreicherung von III d in den einzelnen Fraktionen wurde u. a. UV-spektroskopisch kontrolliert (λ_{\max} 364 m μ , log ϵ 4,04, und 311 m μ , log ϵ 4,06). Da jedoch auch das Hydro-

¹²⁾ Cs. SZÁNTAY und L. NOVÁK, Chem. Ber. **96**, 1779 [1963].

¹³⁾ Cs. SZÁNTAY und L. TŐKE, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 251.

chlorid des Ausgangsisochinolin Ib im wesentlichen bei gleichen Wellenlängen absorbiert, konnte das Imoniumsalz nur UV-spektroskopisch von IVd unterschieden werden, das in diesem Bereich nicht absorbiert. Daher machten wir die Fraktionen alkalisch, wobei sich aus dem Imoniumsalz III d IVd bildet, und erhielten nach Ansäuern das Spektrum und die entsprechende Menge von Ib (λ_{\max} 354 μ , $\log \epsilon$ 3.94, und 306 μ , $\log \epsilon$ 4.00)*). So erhielten wir schließlich 3.0 g (17%) eines bei 113–115° schmelzenden, gelben, kristallinen Salzes (nach Erstarren Schmp. 188°, d. h. Schmp. von IVd). UV-Spektrum: λ_{\max} 364 ($\log \epsilon$ 4.04), 311 (4.06) und 247 μ (4.27)**).



Bei der Entfernung des Kristallwassers durch Trocknen wandelt sich die Substanz in Verbindung IVd um.

Analog 1. konnten wir die Salze III a, b, c, g, h und i isolieren, die meistens hygroskopische, schwer zu handhabende Substanzen sind, die nach 2. in die gut kristallisierten 1-Cyan-Abkömmlinge übergeführt und in dieser Form identifiziert wurden (s. Tab. 2).

Tab. 2. Dargestellte Verbindungen VI a–d und g–i

	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
			C	H	N
VIa	95–97°	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (228.3)	Ber. 73.6 Gef. 73.3	7.0 7.1	12.3 12.0
VIb	116–117°	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (288.3)	Ber. 66.6 Gef. 66.3	7.0 6.9	9.7 9.6
VIc	210–212°	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (302.3)	Ber. 63.6 Gef. 63.6	6.0 5.4	9.3 9.2
VI d	127–128°	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (316.4)	Ber. 68.3 Gef. 68.2	7.7 7.7	8.9 9.0
VIg	107–109°	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (378.5)	Ber. 73.0 Gef. 72.9	6.9 6.8	7.4 7.4
VIh	104–106°	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (302.4)	Ber. 67.5 Gef. 67.8	7.3 7.5	9.3 9.5
VIi	82–83°	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (316.4)	Ber. 68.3 Gef. 68.5	7.7 7.8	8.9 8.8

2. 6,7-Dimethoxy-N-[3-oxo-2-äthyl-butyl]-1-cyan-3,4-dihydro-isochinolin (VI d): 343 mg (1.00 mMol) III d in 1 ccm Wasser wurden mit einer Lösung von 0.65 g (10 mMol) KCN in 1 ccm Wasser versetzt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und aus Äthanol mehrmals umkristallisiert. Ausb. 0.11 g (35%) einer bei 127–128° schmelzenden, farblosen, kristallinen Substanz.

Beim Versetzen der äthanol.-äther. Lösung der Cyanverbindungen VI mit der äquiv. Menge von absol. alkohol. Salzsäure erhält man wieder die Imoniumsalze III. Die Reaktion und Isolierung der Salze muß man sehr sorgfältig durchführen, sonst bekommt man infolge der katalytischen Wirkung der Säure die Verbindungen IV.

*) Es ist schwierig, den Reinheitsgrad des Salzes auf andere Weise zu kontrollieren. So geht z. B. bei der Schmelzpunktsbestimmung oder beim Erwärmen des etwas verunreinigten Salzes der Ringschluß auch in fester Phase vor sich und man stellt schließlich den Schmelzpunkt der Verbindung IV d fest.

**) Das vollständige Spektrum s. L. LÁNG, Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Region, Bd. 5, Akadémiai Kiadó, Budapest, and Academic Press, New-York 1964, im Druck.

3. *Untersuchung der Ringschlußreaktion der Imoniumsalze III d*: In einem 10-ccm-Kolben wurden 17.7 mg Imoniumsalz III d in 1 n HCl bei 70° gelöst ($5.1 \cdot 10^{-3}$ Mol/l) und im Thermostaten bei dieser Temperatur ($\pm 0.05^\circ$) gehalten. Sodann entnahm man nach verschiedenen Zeiten mit einer für 70° geeichten 1-ccm-Pipette eine Probe, ließ zu 40 ccm Wasser laufen, füllte mit Wasser auf 50 ccm und bestimmte die Extinktion zwischen 300 und 400 m μ (Umicam-SP-700, automatisch registrierend). Mittels einer Eichkurve wurde die Konzentration an III d bestimmt. So verfolgten wir mindestens 60% des Gesamtreaktionsablaufs. Ebenso verfahren wir bei den anderen Säurekonzentrationen und Temperaturen.

Die aus den gemessenen Werten berechnete *RG*-Konstante ist erster Ordnung, was einerseits dadurch bestätigt wird, daß sich die Geschwindigkeitskonstanten bei der Berechnung nach der Gleichung erster Ordnung tatsächlich als konstant erweisen, andererseits durch die Tatsache, daß die Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration des Stoffes unabhängig ist. Die Meßwerte finden sich in Tab. 3. Die Fehlergrenze der *RG*-Werte liegen zwischen $\pm 1-3\%$.

Tab. 3. *RG*-Konstante der Ringschlußreaktion von III d in Abhängigkeit von der Säurekonzentration

Normalität der Salzsäure	$H_0^{7)}$	70°		50°	
		$k_1 \cdot 10^5$ (sec ⁻¹)	log k_1	$k_1 \cdot 10^5$ (sec ⁻¹)	log k_1
0.1	+0.98	2.4	-4.62		
0.2	+0.60 ^{*)}	5.4	-4.27		
0.5	+0.20	13.5	-3.87	2.2	-4.65
1.0	-0.20	30.5	-3.52	5.2	-4.28
1.5	-0.47	45.6	-3.34	9.2	-4.03
2.0	-0.69	77.1	-3.11		

^{*)} Interpolierter Wert.

Wie bei III d wurde die Cyclisierungsreaktion der Verbindungen III b, h und g untersucht. Die Meßwerte finden sich in Tab. 4.

Tab. 4. *RG*-Konstanten und Aktivierungsparameter^{*)} der Umwandlung III \rightarrow IV in 1 n HCl

Imoniumsalz	$k_1 \cdot 10^5$ sec ⁻¹ ^{**)}		ΔH^\ddagger kcal/Mol	ΔS^\ddagger cal/Grad·Mol
	50°	70°		
III b	2.22	18.0	23	-9
III d	5.2	30.5	20	-18
III h	2.0	13.5	21	-15
III g	4.3	22.0	18	-23

^{*)} Da ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger nur aus *RG*-Konstanten bei zwei verschiedenen Temperaturen berechnet wurden, müssen sie als Näherungswerte betrachtet werden.

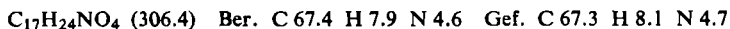
^{**)} Berechnet aus der Gleichung $k_1 = \frac{1}{t} \cdot \frac{a-a_e}{a} \ln \frac{a-a_e}{(a-x)-a_e}$
 a_e = End-(Gleichgewichts)-Konzentration.

4. *Untersuchung des Gleichgewichts der Reaktion IV \rightleftharpoons III*: Die Benzo[a]chinolizin-Abkömmlinge IV wurden wie unter 3. in Salzsäure gelöst, und die Konzentrationsänderung des Imoniumsalzes III wurde spektroskopisch verfolgt. (Die Konzentration von III a wurde bei λ_{\max} 282 m μ (log ϵ 4.10), von III c bei 330 m μ (log ϵ 4.14) bestimmt.) Die Meßergebnisse finden sich in Abbild. 2.

5. *Reaktion von 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin (Ib) mit ungesättigten Ketonen II in basischem Medium:* In einem 10-ccm-Kolben wurden 29.1 mg 6.7-Dimethoxy-3.4-dihydro-isochinolin-hydrochlorid ($Ib \cdot HCl$) (0.1 mMol) und 0.15 mMol Keton II in 2 ccm Äthanol gelöst und mit der geeigneten Puffer-Lösung¹⁴⁾ auf 10 ccm aufgefüllt; der pH-Wert wurde nochmals bestimmt. Aus der thermostatisierten Lösung (bei 30 bzw. $50 \pm 0.05^\circ$) wurde 1 ccm entnommen und im Spektrophotometer wie oben die Konzentration der Verbindung Ib bestimmt.

6. *Untersuchung der Ringschlußreaktion von Imoniumsalz III d in basischem Medium:* Wie unter 5. wurde das Salz III d mit Puffer-Lösungen von verschiedenem pH behandelt und auch die Konzentration ebenso bestimmt.

7. *Das Verhalten von Imoniumsalz III i in basischem Medium:* Die Lösung von 0.5 g Imoniumsalz III i in 50 ccm 1 n NaOH wurde 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und das abgeschiedene, ölige Produkt mit Äther extrahiert. Nach Trocknen des äther. Auszuges wurde absol. äthanol. Salzsäure zugegeben, die Ätherphase vom abgeschiedenen Öl getrennt und eingeengt. Der Rückstand (0.2 g) wurde aus Äther umgelöst, wobei wir 0.12 g farblose Kristalle, Schmp. 105–106°, erhielten. Die Substanz wurde nicht näher untersucht, aber auf Grund der Säurelöslichkeit und Bruttoformel halten wir sie für ein Isocarbostryl-Derivat.



Die äther. Mutterlauge wurde nochmals eingeengt, der Rückstand mit Pentan verrieben und das Lösungsmittel wieder abgedampft. Es hinterblieben 30 mg Flüssigkeit, die nach ihren physikalischen Eigenschaften und der Analyse mit authent. Isopropyl-vinyl-keton¹⁵⁾ identisch war.

¹⁴⁾ L. A. LANGE, Handbook of Chemistry, S. 1127, Handbook Publishers, Inc., Sandusky, Ohio 1949.

¹⁵⁾ M. BROWN und W. S. JOHNSON, J. org. Chemistry 27, 4707 [1962].