

Der Nachweis eines Radikalketten-Mechanismus für die Knabe-Reaktion von 1,2-Dihydro-2-methylpapaverin¹⁾

Elke Langhals, Heinz Langhals und Christoph Rüdhardt*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

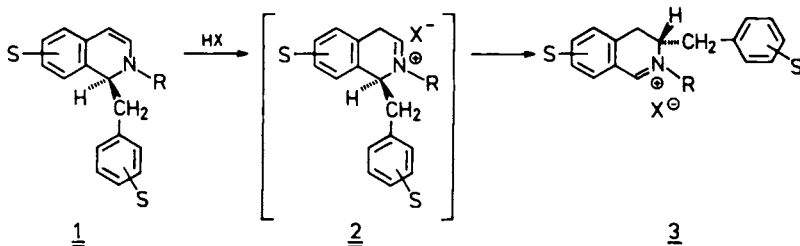
Eingegangen am 29. Juni 1983

Die Knabe-Reaktion von 1,2-Dihydro-2-methylpapaverin (**9**) und die begleitende Eliminierungsreaktion wurden durch ihre gebrochene Reaktionsordnung und durch die Möglichkeit der Inhibition als Radikalkettenreaktionen erkannt, deren kettenträgendes Radikal das 3,4-Dimethoxybenzylradikal ist. Die Synthese von *N*-Methylpavin (**19**) aus 1,2-Dihydro-2-methylpapaverin (**9**) ist an die Anwesenheit von Ameisensäure als Inhibitor der Radikalketten gebunden. Durch Zusatz von Inhibitoren können nun Immoniumionen **10** und analoge Verbindungen stabilisiert und ihre Chemie untersucht werden.

Evidence for a Radical Chain Mechanism for the Knabe Reaction of 1,2-Dihydro-2-methylpapaverine¹⁾

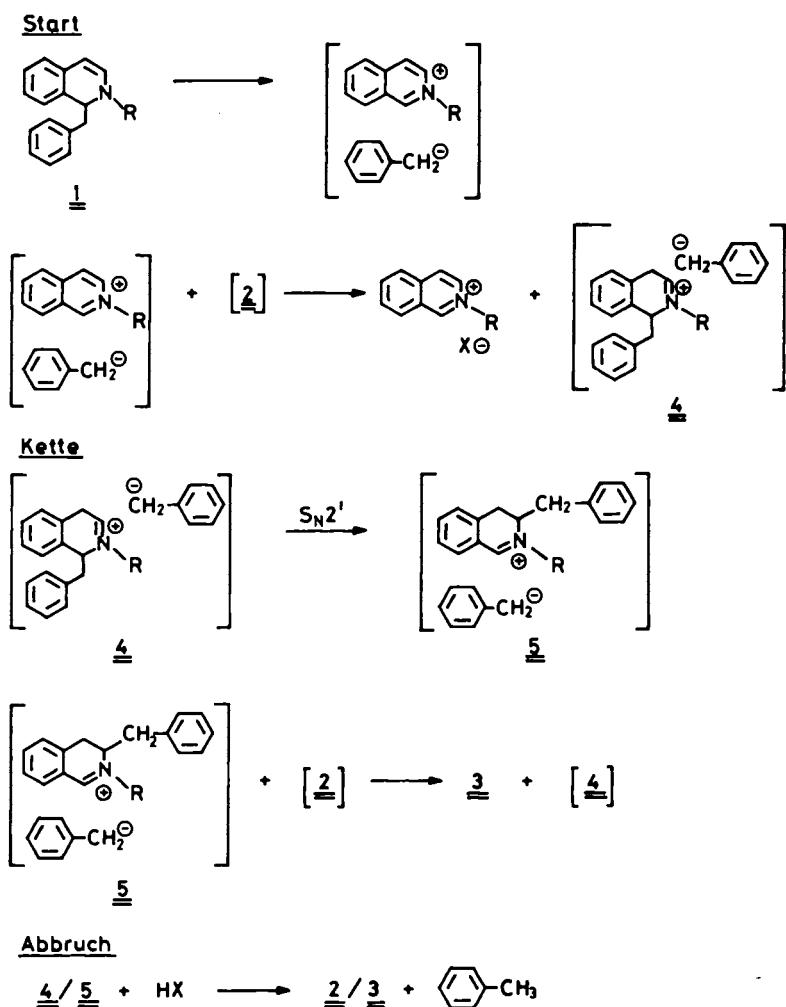
A free radical chain mechanism is proposed for the Knabe reaction and the accompanying elimination reaction on account of their nonintegral reaction order and of successful inhibition experiments. 3,4-Dimethoxybenzyl radicals are the chain carrying species. *Battersby's* synthesis of *N*-methylpavine (**19**) from 1,2-dihydro-2-methylpapaverine (**9**) is dependent on the presence of formic acid as radical chain inhibitor. In the presence of inhibitors 1-benzyl-1,4-dihydro-2-methylisoquinolinium ions like **10** are persistent species whose chemistry can now be investigated.

Die 1963 entdeckte *Knabe-Reaktion*²⁾, auch 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung genannt, stellt eine Methode zur Darstellung der nicht als Naturstoffe auftretenden 3-Benzylisochinoline aus den in der Natur bekannten 1-Benzylisochinolininen dar. Bei Einwirkung von Säure werden 2-Alkyl-1-benzyl-1,2-dihydroisochinoline **1** vermutlich über ein intermediär gebildetes Immoniumion **2** in 2-Alkyl-3-benzyl-3,4-dihydroisochinoliniumionen **3** umgelagert³⁾. Wegen der Oxidationsempfindlichkeit von **1** und **2** wird die Knabe-Reaktion im allgemeinen unter N₂ und ohne Isolierung der Zwischenstufe **2** in situ durchgeführt.



Triebkraft der Reaktion dürfte die Ausbildung eines konjugierten Systems in **3** sein, das man im Vergleich zu **2** auch an der bathochromen Verschiebung der längstwelligen Absorptionsbande im UV-Spektrum erkennt. Trotz eingehender Bearbeitung^{3,4)} ist der Mechanismus dieser Reaktion bis heute ungeklärt. Während die der Benzylwanderung **2** → **3** entsprechende Wanderung von Allyl- und substituierten Allylresten als intramolekular ablaufende Cope-analoge [3,3]-sigmatrope Umlagerung erkannt wurde⁵⁾, wiesen Kreuzungsexperimente für die Benzylwanderung **2** → **3** einen intermolekularen Verlauf nach⁶⁾. *Kinsman* und *Dyke* kamen durch kinetische Messungen zu dem Schluß, daß es sich um eine Reaktion 2. Ordnung handelt. Wegen der stark negativen Aktivierungsentropie von $-43.1 \text{ cal/mol} \cdot \text{K}$ postulierten sie einen bimolekularen verlaufenden synchronen Austauschmechanismus⁴⁾, der allerdings die Regeln der Orbital-symmetrie verletzte⁷⁾. Stereochemische Experimente widerlegten ihn schließlich. *Knabe* und Mitarbb. stellten nämlich fest, daß die Benzylwanderung bevorzugt antarafacial verläuft (siehe Formulierung **1** → **3**), was

Schema 1



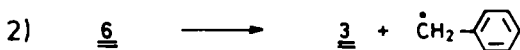
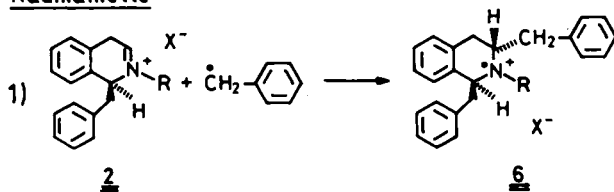
mit dem bimolekularen Austauschmechanismus⁴⁾ nicht vereinbar ist⁸⁾. Nach Diskussion verschiedener weiterer intermolekular verlaufender Varianten kamen *Knabe* und *Heckmann*³⁾ zum Vorschlag eines über Kontaktionenpaare verlaufenden anionischen Kettenmechanismus (siehe Schema 1), der, zumindest qualitativ, den meisten experimentellen Befunden gerecht wurde.

Als Start der Kette sollte durch Ionisation des nicht protonierten Enamins **1** ein Kontaktionenpaar entstehen, das mit dem Immonium-Ionenpaar **2** das Anion austauscht unter Bildung des Ionenpaares **4**. Dieses geht im ersten Kettenschritt die eigentliche S_N2' -Reaktion zu **5** unter formalem Benzylanionen-Austausch ein. Durch erneuten Anionen-Austausch zwischen den Ionenpaaren **5** und **2** entsteht im zweiten Kettenschritt das Produkt **3** und ein erneut in die Kette eingehendes Ionenpaar **4**. Als Kettenabbruch wird die Bildung von Toluol durch Hydrolyse von **4** oder **5** postuliert³⁾. Die von diesem Mechanismus geforderte Bildung von 2-Alkyloisochinoliniumionen (siehe 2. Startschritt) und von Toluol (siehe Kettenabbruch) ist als Nebenreaktion bzw. Konkurrenzreaktion der Knabe-Reaktion seit langem bekannt³⁾.

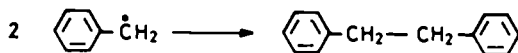
Die Crux dieses mechanistischen Vorschlags ist 1. das Postulat nicht dissozierender Kontaktionenpaare im wäßrig-alkoholischen, also polaren Medium, 2. das Postulat des Anionenaustauschs zwischen Kontaktionenpaaren, während Winstein hierfür solvensgetrennte Ionenpaare forderte⁹⁾, und 3. das Auftreten von Benzylcarbanionen im wäßrig-sauren Medium ohne deren spontane und vollständige Protonierung.

In Kenntnis der in neuerer Zeit bekannt gewordenen variationsreichen Radikalchemie unter Beteiligung von Aminium-Radikalkationen¹⁰⁾ und der hohen Reaktivität nucleophiler Alkyl- und Benzylradikale bei Additionsreaktionen an elektronenarme π -Systeme^{10b,11)}, hielten wir einen radikalischen Kettenmechanismus für wahrscheinlicher, bei dem im 1. Schritt durch Addition eines Benzylradikals an das Immoniumsalz **2** ein Aminium-Radikalkation **6** gebildet wird, das im 2.

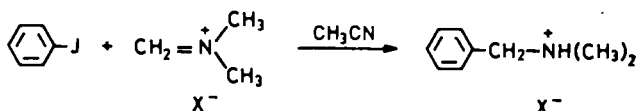
Radikalkette



Abbruch



Kettenschritt in bekannter Reaktion¹⁰⁾ von der 1-Position ein Benzylradikal abspaltet unter Bildung des Produktes **3**. Eine Analogie zum 1. Schritt dieser Kette konnten wir inzwischen in der photochemischen Addition von Iodbenzol¹²⁾ an *N,N*-Dimethyl-methylenimmoniumionen auffinden.



Diesem Vorschlag, der früher schon ähnlich diskutiert^{3,4)} aber verworfen wurde, stand entgegen, daß die früheren Bearbeiter weder durch ESR noch durch CIDNP den Radikalnachweis erfolgreich führen konnten^{3,4)}. Da die postulierten Kettenschritte nach unserer Schätzung sehr schnell verlaufen und zu großer Kettenlänge führen sollten, halten wir für diesen Fall die beiden genannten spektroskopischen Methoden zur Prüfung auf radikalische Zwischenstufen für nicht geeignet. Für das Auftreten einer Radikalkette gab es bereits einzelne Hinweise. Bibenzyl wurde als Nebenprodukt, wenn auch in sehr geringer Menge ($\leq 0.2\%$)⁴⁾ nachgewiesen, womit sich der Kettenabbruch zwanglos formulieren läßt. Es wurden gelegentlich Induktionsperioden beobachtet, für die der anwesende Luftsauerstoff verantwortlich gemacht wurde^{4,13)}. Einige analog über Radikalketten verlaufende 1,3-Umlagerungen sind bekannt^{4,14,15)}. Schließlich verläuft die als Radikalkette formulierte Thioallylumlagerung¹⁵⁾ ebenfalls mit antarafacialer Stereochemie wie sie für **1** → **3** gefunden wurde. Nach unseren Erfahrungen ist auch die stark negative Aktivierungs-entropie Anlaß, einen Radikalketten-Mechanismus zu vermuten¹⁶⁾.

Um dieses Postulat zu prüfen, führten wir eine mechanistische Studie der Titelreaktion durch, wobei wir die Möglichkeit der Inhibition der Radikalkette als wichtigstes Kriterium ansahen.

Synthesen und Produktbilanz

Zur Synthese der Modellverbindung 1,2-Dihydro-2-methylpapaverin (**9**) methylieren wir Papaverin (**7**) im Gegensatz zur Lit.^{13,17)} ohne Solvens mit einem Überschuß an Methyljodid, wobei direkt und quantitativ das reine kristallisierte *N*-Methylderivat **8** unter Rückgewinnung des überschüssigen Methyljodids gewonnen wurde. **9** erhält man aus **8** durch Reduktion mit LiAlH_4 . Während die früheren Bearbeiter **9** und analoge Verbindungen wegen deren Oxidationsempfindlichkeit direkt als etherische Lösung aus dem Reduktionsschritt in die Knabe-Reaktion einsetzten, reinigten wir **9** durch Umlösen aus Ether. Reines kristallisiertes **9** erwies sich vor Licht geschützt als beständig und bei 25 °C lagerfähig. Es wurden korrekte Werte der Elementaranalyse erhalten, und **9** wurde für alle im folgenden beschriebenen Versuche kristallisiert eingesetzt.

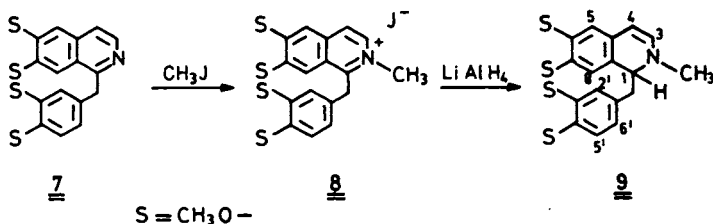


Abb. 1 zeigt das hochaufgelöste ¹H-NMR-Spektrum von **9**, in dem sämtliche aromatische und vinyliche Protonen aufgelöst sind. Das Signal von 8-H ist deutlich durch die diamagnetische Wirkung der Dimethoxybenzylgruppe in 1-Position zu hohem Feld verschoben¹⁸⁾ und klar von den anderen aromatischen Protonensignalen abgesetzt. Die erkennbare long-range-Kopplung zwischen H-1 und H-3^{18,19)} fehlt im 3-H-Signal des Spektrums des mit LiAlD_4 erhaltenen [1-D]-1,2-Dihydro-2-methylpapaverins ([1-D]-**9**).

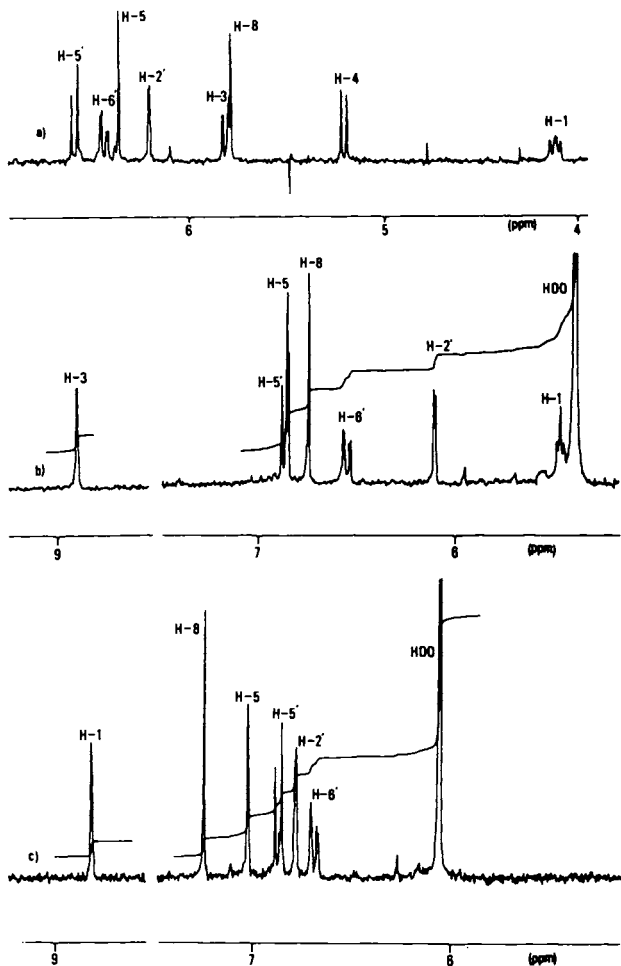
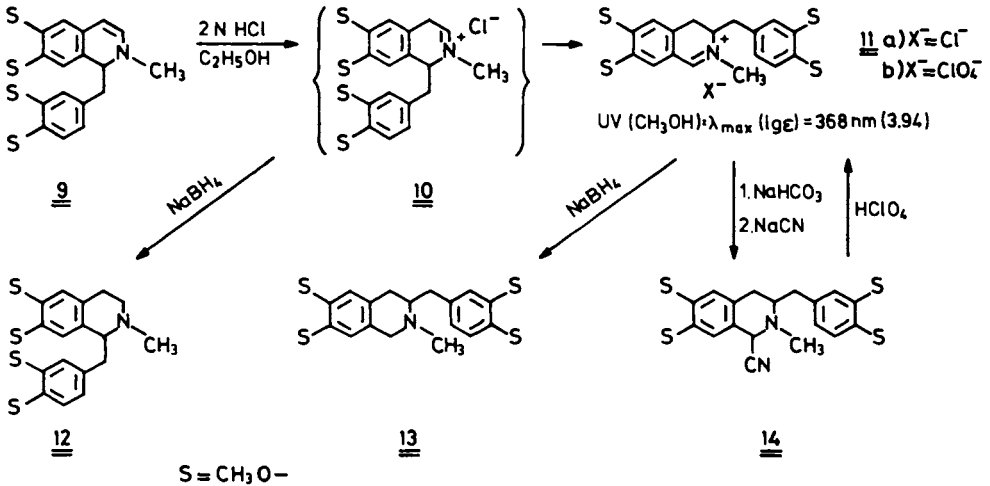


Abb. 1. Ausschnitte aus den hochaufgelösten ^1H -NMR-Spektren (250 MHz) von a) **9** in $[\text{D}_6]\text{Benzol}/[\text{D}_{12}]\text{Cyclohexan}$, b) **10** in $2\text{N DCl}/\text{CD}_3\text{OD}$ unter Zusatz von Tribromessigsäure (4-Position bisdeutert) und c) **11** in $2\text{N DCl}/\text{CD}_3\text{OD}$

Die in salzsaurer Lösung ablaufende Umlagerung $1 \rightarrow 3$ bzw. $9 \rightarrow 11$ wird üblicherweise bei $60 - 100^\circ\text{C}$ mit Reaktionszeiten von 1 h und darüber vorgenommen⁸⁾ und durch Abtrennen des Produktes **3** bzw. **11a** mit NaCN als „Pseudocyanid“, z. B. **14**, aufgearbeitet. Aus letzterem erhält man mit Perchlorsäure das Perchlorat von **3** bzw. **11b**. Durch Messung der UV-Absorption während der Reaktion stellten wir fest, daß **9** bei strengem Ausschluß von Sauerstoff durch Arbeiten unter N_2 in $4,07 \cdot 10^{-2}\text{M}$ Lösung in einem Gemisch von Ethanol und 2N HCl bei 20°C schon nach 1 h vollständig zu **11a** isomerisiert war. Nach Einengen der Lösung im Vakuum ließ sich mit Perchlorsäure direkt das reine Perchlorat **11b** ausfällen.



Zur Prüfung, ob die Isomerisierung **9** \rightarrow **11a** quantitativ verläuft, bedienten wir uns des Verfahrens der Aufarbeitung, das *Kinsman* und *Dyke*⁴⁾ für ihre kinetischen Messungen ausgearbeitet hatten. **9** wurde bei 21 bzw. 46°C in Ethanol/Salzsäure (1:1) unter N_2 umgesetzt. Die in Abständen entnommenen Proben wurden mit NaHCO_3 neutralisiert und mit NaBH_4 reduziert. Nach Ansäuern und Einengen i. Vak. erhielt man nach Extraktion mit CH_2Cl_2 Gemische von **12** und **13**. Vergleichsproben dieser beiden Verbindungen waren auf dem gleichen Weg aus reinem **9** und **11** dargestellt worden. Die Analyse des Aromatenbereichs der hochaufgelösten $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ergab, daß bei der Knabe-Umlagerung von **9** und der anschließenden NaBH_4 -Reduktion maximal 5% an Nebenprodukten entstanden waren¹⁾. Die Spektren von **12** und **13** unterscheiden sich charakteristisch und eignen sich daher für die quantitative Produktanalyse. Auffallend ist vor allem die Hochfeldverschiebung des 8-H zugeordneten Signals von **12** im Vergleich zu dem von **13**. Wie oben bereits für **9** diskutiert, ist dies auf den diamagnetischen Ringstromeffekt der 1-ständigen 3,4-Dimethoxybenzylgruppe zurückzuführen^{18,20)}. Da in den Spektren der Produktgemische **12** und **13** alle Signale diesen beiden Komponenten zugeordnet werden konnten, läuft die Knabe-Reaktion offensichtlich fast quantitativ zu **11** ab. Durch die Isolierung und erkannte Lagerfähigkeit der Ausgangsverbindung **9** und den Nachweis des quantitativen Verlaufs der Knabe-Reaktion **9** \rightarrow **11** waren die Voraussetzungen für eine kinetische Studie geschaffen.

Obwohl sich die geschilderte Arbeitsweise von *Kinsman* und *Dyke*⁴⁾ – sie verfolgten das Konzentrationsverhältnis **12**:**13** durch GC – für kinetische Messungen eignet, arbeiteten wir eine Methode aus, bei der die Reaktion direkt ohne Aufarbeitung spektroskopisch verfolgt werden kann, in der Hoffnung, Präzision und Schnelligkeit der Messungen zu erhöhen.

Kinetische Messungen

Die Knabe-Reaktion von **9** ließ sich durch Messen der Zunahme der Extinktion von **11** bei 368 nm quantitativ verfolgen^{8a)}. Wegen des hohen Extinktionskoeffizienten am

Absorptionsmaximum ($\lg \epsilon = 3.94$) mußten Proben gezogen und vor der Messung verdünnt werden, wofür sich Methylcellosolve als geeignet erwies¹⁾. Da wir festgestellt hatten, daß die Isomerisierung unterhalb einer Konzentration von $c_0 \approx 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ praktisch unmeßbar langsam wird, war die Reaktion in den Proben durch die Verdünnung bereits gestoppt. Effizienter und präziser als dieses Verfahren war jedoch die direkte und kontinuierliche UV-spektroskopische Verfolgung der Reaktion im langwellig abklingenden Ast der längstwelligsten Absorptionsbande von 11. Mit Hilfe der Tangentenmethode²⁾ ließ sich aus der Bandenform im Bereich von λ_{max} berechnen, daß für die beabsichtigten Messungen bei 436 nm der optimale Extinktionskoeffizient auftritt. Die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes wurde geprüft und bestätigt. In Tab. 1 sind nur die kontinuierlich bei 436 nm durchgeführten kinetischen Messungen aufgeführt. Sie stimmen mit den allerdings etwas stärker streuenden diskontinuierlich durch Probenverdünnung erhaltenen im Rahmen der Meßgenauigkeit überein¹⁾. Die Auswertung wurde nach der 1., 1.5. und 2. Ordnung vorgenommen. Nach den Korrelationskoeffizienten in Tab. 1 zu urteilen, ist bei den höheren Anfangskonzentrationen das Zeitgesetz der 1.5. Ordnung am besten erfüllt, während bei niedrigerer Konzentration die 2. Ordnung den besten Korrelationskoeffizienten gibt.

Tab. 1. Kinetik der Knabe-Reaktion von 1,2-Dihydro-2-methylpapaverin (9) in Ethanol/2 N HCl (1:1) bei 20°C (spektroskopisch bei 436 nm gemessen)

Nr.	$c_0 \cdot 100^a)$	Anzahl der Meßpunkte	Reaktionsordnung ^{b)}	$k \cdot 10^4$ ^{c)}	$r^d)$
1	4.07	24	1	7.90	0.9943
			1.5	61.2	0.9993
			2	488	0.9965
2	2.57	23	1	7.01	0.9946
			1.5	62.6	0.9996
			2	570	0.9987
3	2.03	24	1	7.32	0.9870
			1.5	80.0	0.9979
			2	898	0.9993
4	1.25	23	1	4.05	0.9880
			1.5	56.6	0.9980
			2	812	0.9996

a) Startkonzentration an 9 ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$), berechnet aus der Einwaage. – b) Vorgegebene Reaktionsordnung bei der Auswertung. – c) Errechnete Geschwindigkeitskonstanten nach der jeweiligen Reaktionsordnung in s^{-1} , $\text{l}^{0.5} \cdot \text{mol}^{-0.5} \cdot \text{s}^{-1}$ bzw. $\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, Fehler ca. 5%. – d) Korrelationskoeffizient.

Zur weiteren Prüfung dieser Aussage wurde die Reaktionsordnung in der Zeit nach *Van't Hoff*²²⁾ bestimmt, indem man die Extinktions-Zeit-Kurven der bei $c_0 = 2.57 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ausgeführten Messung mit Hilfe der Normalen graphisch differenzierte und $\ln v = \ln dE/dt$ gegen den Umsatz $\ln(E_\infty - E)$ auftrug²²⁾. Es zeigte sich dann in Abb. 2, daß die der Reaktionsordnung entsprechende Steigung der Kurve nicht konstant ist, sondern von anfangs ≈ 1.5 mit zunehmendem Umsatz auf ≈ 2 ansteigt. Hierdurch wird verständlich, daß *Dyke et al.*⁴⁾ die 2. Ordnung bestimmten. Aus ihren Anga-

ben ist zu entnehmen, daß die Auswertung der Messungen erst nach ca. 50% Umsatz begonnen worden war. Die von uns festgestellte gebrochene Reaktionsordnung und deren Ansteigen mit dem Umsatz ist ein gutes Indiz für den Ablauf eines Kettenmechanismus²³⁾.

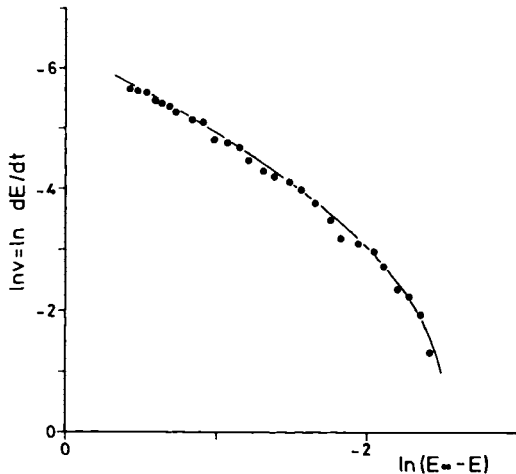


Abb. 2. Bestimmung der Reaktionsordnung der Reaktion $9 \rightarrow 11$ in der Zeit nach *Van't Hoff*²²⁾ für $c_0 = 2.57 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (siehe Tab. 1). $E_\infty = 0.762$

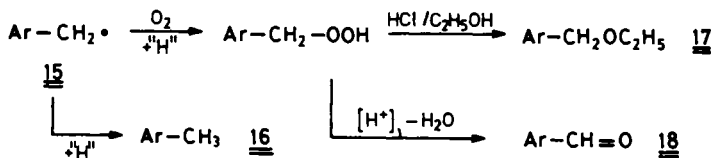
Inhibitionsversuche

Der beste Beleg für eine Radikalkette ist ihre Inhibition. Die Schwierigkeit, für die Knabe-Umlagerung einen geeigneten Inhibitor zu finden, liegt in der Kombination der an diesen zu stellenden Anforderungen. So muß er in Ethanol/2N HCl löslich und beständig sein, und er darf weder mit dem Edukt noch mit dem Produkt der Reaktion reagieren. Er darf also weder oxidierende noch reduzierende Eigenschaften besitzen. Deshalb ist z. B. die früher erwähnte Ausbeutereduktion an **11** bei Zusatz des oxidierend wirkenden Porphyraxids^{24,13)} zu **9** in Eisessig/Methanol nicht eindeutig zu interpretieren. *Knabe* et al.^{8,13)} hatten auch bereits festgestellt, daß Luftsauerstoff und besonders Einleiten von *Sauerstoff* die Umlagerungsfunktion unterdrückt. Wegen der bereits erwähnten Oxidationsempfindlichkeit des Edukts der Reaktion ist auch dieser Befund nur durch ein quantitatives Studium deutbar. Wir haben deshalb den Einfluß von Sauerstoff auf die Reaktionsgeschwindigkeit und den Umsatz der Reaktion von **9** untersucht (siehe Tab. 2). Unter Bedingungen, die unter N_2 zu 91% **11** führten, waren unter Sauerstoff lediglich maximal 12% entstanden. Durch GC-MS-Analyse waren unter Verwendung von Vergleichsproben geringe Mengen an 3,4-Dimethoxytoluol (**16**), 3,4-Dimethoxybenzyl-ethyl-ether (**17**)²⁵⁾ und 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**18**) nachweisbar, die vermutlich aus 3,4-Dimethoxybenzylradikalen (**15**) durch H-Übertragung bzw. Abreaktion zum Hydroperoxid mit bekannten Folgereaktionen entstehen.

Tab. 2. Inhibition der Knabe-Reaktion von **9** durch verschiedene Radikalfänger in Ethanol/2 N HCl (1:1) unter N₂ (weitere Parameter sind den jeweiligen Erfordernissen angepaßt)

Versuch Nr.	Temp. (°C)	$c_0 \cdot 100^a)$ (mol · l ⁻¹)	Inhibitor	$c_1 \cdot 100^b)$ (mol · l ⁻¹)	Best.- Methode ^{c)}	Umsatz ^{d)} (%)	Umsatz ^{e)} (ber. %)
1	21,0 ^{f)}	2,69	Sauerstoff	8 ^{g)}	NMR	<12(70) ^{h)}	91
2	21,0 ^{f)}	1,38	Br ₃ C-CO ₂ H	4,23	NMR ⁱ⁾	0(180)	70 ^{j)}
3	20,0 ^{f)}	2,10	3-Cyanpyridin	18,85	UV ^{k)}	0(210)	98
4	19,5 ^{f)}	1,41	3-Cyanpyridin	9,91	NMR	0(70)	86
5	19,5 ^{f)}	1,32	3-Cyanpyridin	0,58	NMR	26(70)	85
6	18,5 ^{f)}	1,87	Diethylether	643	UV ^{k)}	0(450)	99
7	20,0 ^{f)}	1,40	Diethylether	397	NMR	0(70)	85
8	80 ^{l)}	1,51	Diethylether	^{m)}	NMR	70(70)	—
9	85 ^{l)}	2,81	Diethylether	^{m)}	NMR	90(300)	—
10	20,0 ^{f)}	2,45	Ameisensäure	ⁿ⁾	NMR ⁱ⁾ , UV ^{k)}	0(1080)	100
11	85 ^{l)}	43,6	Ameisensäure	^{o)}	NMR	0(240) ^{p)}	—

a) Startkonzentration von **9** — b) Konzentration des Inhibitors. — c) Beschreibung der Methoden s. Text. — d) Reaktionszeiten (min) in Klammern; 0% bedeutet, daß kein Umlagerungsprodukt nachweisbar ist, Nachweisgrenze ca. 3%. — e) Berechneter Umsatz einer nicht inhibierten Reaktion, hierbei wurde eine Ordnung von 1,5 zugrunde gelegt mit einem aus den Werten von Tab. 1 gemittelten $k = 65,1 \cdot 10^{-4} \text{ mol}^{-0,5} \cdot \text{s}^{-1}$. — f) $\pm 0,2 \text{ grad}$. — g) Unter Zutritt von Luftsauerstoff. — h) Oberer Grenzwert, da die Absorptionsbande bei $\lambda_{\text{max}} = 368 \text{ nm}$ für **11** als Schulter auf einer kürzerwelligen Nebenproduktbande liegt. — i) Gaschromatographisch Spuren von 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin nachweisbar. — j) Im Vergleichsexperiment ohne Inhibitor bestimmter Umsatz. — k) UV-spektroskopisch Spuren von 6,7-Dimethoxy-2-methylisochinolin-chlorid nachweisbar. — l) $\pm 2 \text{ grad}$. — m) 2 N HCl/Ethanol (1:1), ethergesättigt bei 20°C. — n) In Ameisensäure/2 N HCl/Ethanol (2:1:1). — o) In Ameisensäure/2 N HCl (7:1). — p) Bildung von N-Methylpavin (19, 64,5%).



Ar = 3,4 - Dimethoxyphenyl

Knabe und Powilleit¹³⁾ hatten aus der Umlagerung des 1,2-Dihydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-(1-phenylethyl)isochinolin in 2N HCl entsprechend Ethylbenzol, 1-Phenylethanol und Acetophenon nachgewiesen.

Übersichtlicher verliefen Inhibitionsversuche mit *Tribromessigsäure*²⁶⁾ (siehe Tab. 2). Zusatz von 3 Äquivalenten dieser Polyhalogenverbindung²⁷⁾ inhibierte die Knabe-Reaktion von **9** über 3 h vollständig, wie durch NMR-Analyse und durch Aufarbeitung mit NaBH₄ gezeigt wurde. Ohne Inhibitor waren unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen im Parallelversuch 70% **11** erhalten worden. Durch Zusatz von Tribromessigsäure ließ sich auch erstmals in einer Lösung von **9** in 2N DCl/CD₃OD (1:1) das ¹H-NMR-Spektrum des Immoniumions **10** aufnehmen (siehe Abb. 1 b), das selbst nach 3 h noch ungestört registriert werden konnte. Ohne Inhibitor ist bei der für NMR-Messungen nötigen Konzentration die Knabe-Reaktion viel zu schnell für eine spektroskopische Untersuchung von **10**.

Die kaum aufgelöste Aufspaltung des Signals für 3-H kommt durch long-range-Kopplung mit der *N*-Methylgruppe zustande, die selbst als Dublett erscheint, und nicht durch Kopplung mit 1-H (siehe Abb. 1 b). Dies wurde durch das unveränderte Auftreten dieser Aufspaltung im Spektrum der in 1-Position deuterierten Verbindung belegt. Aus der Tatsache, daß keine Signale der Methylenprotonen in 4-Position im Spektrum auftreten, ist zu folgern, daß an dieser Stelle vollständiger H/D-Austausch eingetreten ist. Das Gleichgewicht **9** ⇌ **10** stellt sich also schnell und vollständig ein.

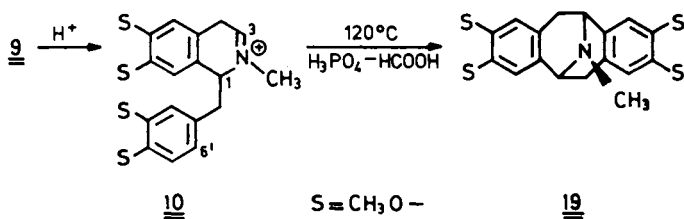
Als guter Inhibitor der Knabe-Reaktion von **9** erwies sich auch *3-Cyanpyridin*, das in saurer Lösung protoniert vorliegt und dann besonders schnell mit Alkyl- und Benzylradikalen reagiert²⁸⁾. Setzt man der Standardreaktionslösung von Tab. 2 3-Cyanpyridin im Überschuß zu, so ist selbst nach 3.5 h UV-spektroskopisch noch kein Umsatz zu **11** feststellbar. Selbst 0.44 Moläquivalent 3-Cyanpyridin wirken noch deutlich inhibierend. Die Feststellung, daß man erst mit äquivalenten Mengen der genannten Inhibitoren vollständige Unterdrückung der Reaktion erreicht, spricht dafür, daß beide Ketten-schritte äußerst schnell ablaufende Reaktionen sind. In weiteren Versuchen wurde auch eine hemmende Wirkung von *Diethylether* festgestellt (Tab. 2). Hierfür dürfte dessen bekannt hohe Reaktivität mit Aminiumradikalkationen verantwortlich sein^{10a, b)}. Bei Erhitzen auf 80–85 °C wird diese Inhibierung wirkungslos, wofür vermutlich das Abdampfen des Ethers und dessen Wirkung als Schutzgas verantwortlich ist. Dies erklärt auch, warum frühere Autoren²⁾ das durch LiAlH₄-Reduktion in Ether gewonnene **9** nach Zusatz von Salzsäure durch Erhitzen und Abdampfen des Ethers auf dem Wasserbad erfolgreich zur Umsetzung brachten.

Im Gegensatz zu diesen Inhibitoren erwiesen sich BrCCl₃ und Hydrochinon in äquivalenten Mengen zugesetzt als unwirksam¹⁾. Die Ursache dafür wurde nicht weiter un-

tersucht, sie könnte in wirksamer Kettenübertragung liegen. Auf die inhibierende Wirkung der Ameisensäure wird im nächsten Abschnitt eingegangen (siehe Tab. 2).

Pavinbildung und Eliminierung als Nebenreaktionen

Als Nebenreaktion der Knabe-Umlagerung von **9** wurde bereits die zu 2-Methylisochinoliniumionen und Toluol führende Eliminierung erwähnt, deren Mechanismus unter dem Eindruck des radikalischen Verlaufs der Hauptreaktion auch neu überdacht werden muß. Einen Anstoß zur Klärung dieser Frage erhielten wir durch das Studium der von *Battersby* und *Binks* beschriebenen Synthese des *N*-Methylpavins²⁹⁾ (**19**). Durch 25stdg. Erhitzen von **9** auf 120°C in einem Gemisch von Orthophosphorsäure und 80proz. Ameisensäure entsteht **19** mit 76% Ausbeute, ohne Störung durch die Knabe-Reaktion.

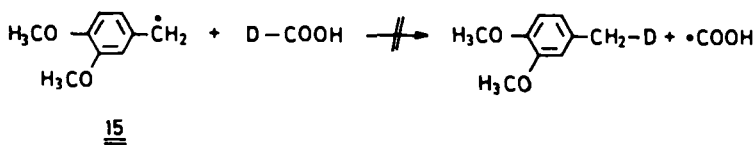


Hierbei handelt es sich offenbar um eine elektrophile Substitution in 6'-Position durch das elektrophile C-3 der Immoniumgruppierung in **10**. Diese Synthese mutet um so erstaunlicher an, als *Dyke* und Mitarbb.³⁰⁾ durch Knabe-Umlagerung von **9** in 2N H_3PO_4 bei 100°C in hoher Ausbeute **11** erhalten hatten. Erst bei starker Herabsetzung der Anfangskonzentration an **9** und Erhöhen der Temperatur auf 155°C trat als Nebenreaktion auch *N*-Methylpavinbildung ein. Diese widersprüchlich scheinenden Befunde lassen sich nun einfach erklären.

Die Pavinbildung ist eine intramolekulare, also nach der 1. Ordnung verlaufende elektrophile Substitution mit, wie üblich, großem Temperaturkoeffizienten der Reaktionsgeschwindigkeit. Die Geschwindigkeit der konkurrierenden Knabe-Reaktion wird wegen ihres Radikalketten-Charakters weniger von der Temperatur aber um so stärker von der Konzentration erhöht (1.5–2. Ordnung). Kleine Aktivierungsenthalpien ΔH^\ddagger und negative Aktivierungsentropien ΔS^\ddagger sind typisch für Kettenreaktionen³¹⁾. Bei den Versuchen von *Battersby* war offenbar die Ameisensäure von entscheidender Bedeutung. Da Formylgruppen gute H-Donatoren sind³²⁾ – vor allem gegenüber elektro-negativen Radikalen^{32d)} –, vermuten wir, daß Ameisensäure als Inhibitor der Knabe-Reaktion wirkt und somit der Pavinbildung den Weg freigibt. Die beiden letzten Versuche in Tab. 2 bestätigen dies. Bei 20°C wird die Knabe-Reaktion durch Zusatz von Ameisensäure völlig inhibiert, und **10** konnte selbst nach 18 h noch durch NMR oder $NaBH_4$ -Reduktion und übliche Aufarbeitung als unverbraucht nachgewiesen werden. Bereits bei 85°C erhält man aber 65% *N*-Methylpavin (**19**) als farblose kristallisierte Reinsubstanz durch übliche Aufarbeitung.

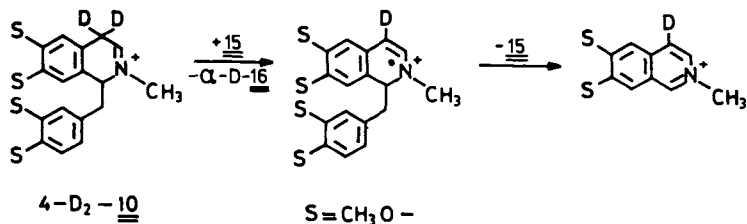
Um zu prüfen, ob die Ameisensäure die Radikalkette durch H-Übertragung auf das 3,4-Dimethoxybenzylradikal **15** inhibiert, setzten wir DCO_2H ein und prüften durch

GC-MS-Analyse den Isotopengehalt des in geringer Menge entstandenen 3,4-Dimethoxytoluols (**16**). Dieses war frei von Deuterium.



Vermutlich fängt die Ameisensäure also das **6** entsprechende Aminium-Radikal durch H-Übertragung ab, weil dieses als stark elektronegative Spezies bei der H-Übertragung von Ameisensäure besonders reaktiv sein sollte.

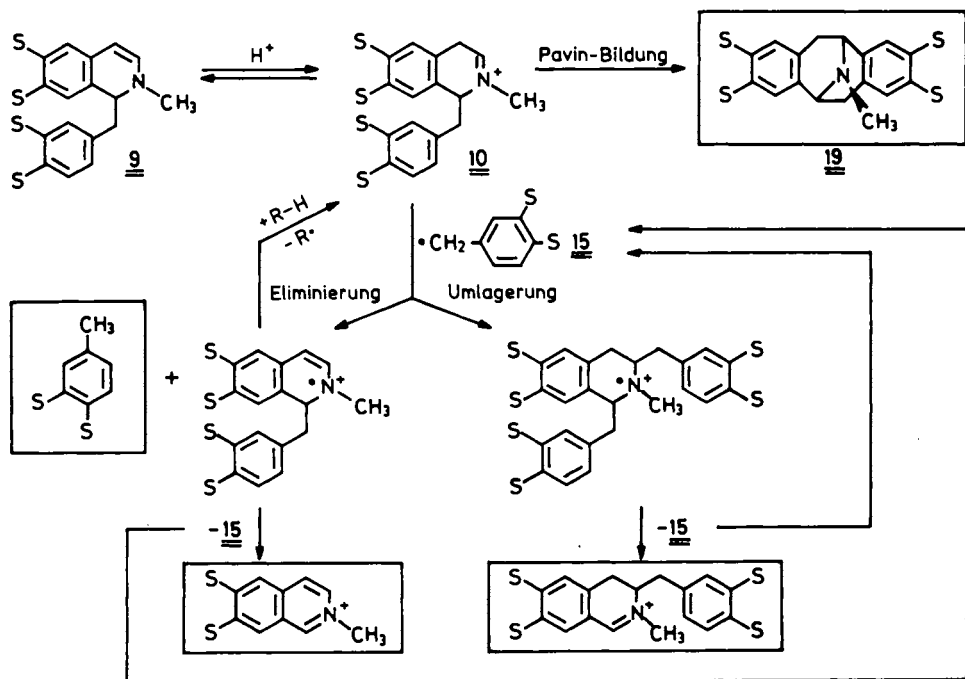
Führte man die Knabe-Reaktion von **9** in einem Kontrollversuch in D₂O/HCO₂D durch, so fand man durch GC-MS-Analyse entgegen der Erwartung monodeuteriertes 3,4-Dimethoxytoluol ([α -D]-**16**)³³. Da weder die Bildung von 3,4-Dimethoxybenzylanionen wahrscheinlich war, noch das Solvens als qualifizierter H-Überträger in Frage kommt, nehmen wir an, daß [4-D₂]-**10** der D-Überträger ist. Es ist ja oben gezeigt worden, daß **10** unter den Bedingungen der Knabe-Reaktion in deuteriertem Solvens in 4-Position vollständigen H/D-Austausch erfährt. Diese D-Übertragung aus der 4-Position von **10** halten wir für die Schlüsselreaktion zur Erklärung der begleitenden Eliminierung, die wir ebenfalls als Radikalkette formulieren.



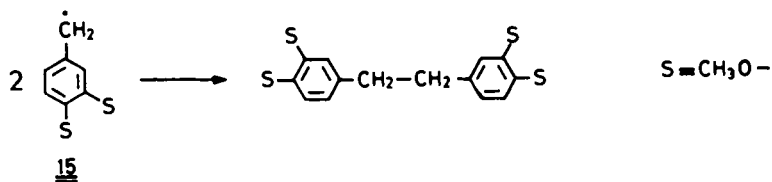
Die zur Eliminierung führende H-Übertragung aus der 4-Position von **10** konkurriert vor allem dann erfolgreich mit der Addition des Benzylradikals an das Bindungssystem des Immoniumions in **10**, die zur Knabe-Umlagerung führt, wenn das Benzylradikal elektronegative Substituenten trägt³⁴ oder protoniert ist, wie bei den α -Picolylnradikalen³⁵. 1,2-Dihydro-2-methyl-1-picolylisochinolin geht im Säuren ausschließlich die Eliminierungsreaktion ein. Es ist verständlich, daß die H-Übertragung aus der 4-Position von **10** auf substituierte Benzylradikale den kleineren negativen p -Wert hat als die Addition in 3-Stellung von **10**. Der zweite Schritt der Eliminierungskette ist nichts anderes als die Umkehrreaktion des 1. Schrittes einer Minisci-Alkylierung des Isochinoliniumions^{28,10b}). In Abwesenheit von Redoxkatalysatoren ist dieser Schritt sicher umkehrbar^{10b}).

Diskussion und Zusammenfassung

Auf der Basis der beschriebenen experimentellen Befunde läßt sich der mechanistische Verlauf der Knabe-Reaktion und ihrer Neben- bzw. Konkurrenzreaktionen in einer Übersicht zusammenfassen.



Kettenabbruch :



Über den Start der Radikalkette ist zwar wenig bekannt. Es ist denkbar, daß ein Autoxidationsprozeß durch Spuren von Sauerstoff eine Rolle spielt und dabei z. B. Immoniumion **10** in 4-Stellung zum Aminium-Radikalkation oxidiert wird. Das 3,4-Dimethoxybenzylradikal **15** ist sowohl bei der Kette der Knabe-Umlagerung als auch bei der Eliminierungskette das kettentragende Radikal. Die Konkurrenz dieser beiden Reaktionen hängt daher von der Elektronegativität des beteiligten Benzylradikals ab. Als Kettenabbruch kommt die Bildung von 3,3',4,4'-Tetramethoxybibenzyl in Frage, das bereits früher nachgewiesen worden ist⁴⁾. *N*-Methylpavin (**19**) entsteht aus **10** bei erhöhter Temperatur, wenn die Kette durch Inhibitoren oder durch Verdünnung nicht meßbar schnell ablaufen kann. Das Vorliegen einer effizienten Radikalkette erklärt auch das Ausbleiben des CIDNP-Effekts und das Fehlen von ESR-Signalen, denn Radikale treten dabei nur in geringster Konzentration auf und Radikalpaare allenfalls beim Kettenabbruch.

Die Kenntnis des Mechanismus sollte es nun erleichtern, Knabe-Reaktionen zu optimieren: sie sollten bei Raumtemperatur in Abwesenheit von Inhibitoren wie Sauerstoff und Ether und mit hohen Eduktkonzentrationen durchgeführt werden. Die Inhibierung

der Knabe-Reaktion und die damit erreichte Stabilisierung von Immoniumionen des Typs 10, die bislang immer spontan isomerisierten, sollte es nun ermöglichen, die Chemie dieser Spezies z. B. bei Mannich-Reaktionen zu untersuchen.

Herrn Prof. Dr. J. Knabe gilt unser Dank für informative Diskussionen. Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung, Herrn Dr. D. Hunkler für die Aufnahme der NMR-Spektren und Herrn Dr. J. Wörth für die der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Verwendete Geräte: IR-Spektrometer 457 der Fa. Perkin-Elmer; UV/VIS-Spektrometer: DMR 21 und PMQ III der Fa. Zeiss; NMR-Spektrometer: EM 390 der Fa. Varian und WM 250 der Fa. Bruker (TMS als interner Standard); GC-MS-Kopplungen: Massenspektrometer MAT 44S der Fa. Finnigan-MAT; Schmelzpunkte: Apparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi.

2-Methylpapaverinium-iodid [1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methylisocholinium-iodid, 8]: 18.1 g (53.2 mmol) Papaverin [1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisocholinol, 7] erwärmt man mit 120 ml Methyljodid unter Licht-, Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluß ca. 3 h auf 50 °C. Die erkaltete Mischung wird abgesaugt. Die blaßgelben Kristalle wäscht man mit Ether und trocknet sie i. Vak. über Phosphorpentoxid. Überschüssiges Methyljodid gewinnt man aus der Mutterlauge destillativ zurück. Ausb. quantitativ (NMR-spektroskopisch Methyljodid-Spuren nachweisbar). Schmp. 135–138 °C (Zers.), Lit.³⁶⁾ 135–136 °C. – IR (KBr): 2930 w (C–H); 1605 m (C–C); 1565 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.63 (s, OCH₃), 3.69 (s, OCH₃), 3.87 (s, OCH₃), 4.00 (s, OCH₃), 4.38 (s, NCH₃), 4.97 (s, CH₂), 6.13 (dd, J₆₅ = 8 Hz, J₆₂ = 2.4 Hz, 6'-H), 6.53 (d, J₆₅ = 8 Hz, 5'-H), 6.87 (d, J₆₂ = 2.4 Hz, 2'-H), 7.38 (s, 8-H), 7.57 (s, 5-H), 8.17 (d, J₄₃ = 6.6 Hz, 3-H), 8.57 (d, J₄₃ = 6.6 Hz, 4-H).

1,2-Dihydro-2-methylpapaverin [1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1,2-dihydro-6,7-dimethoxy-2-methylisocholinol, 9]: 4.81 g (10 mmol) 8 werden in 200 ml absol. Ether mit 0.76 g (20 mmol) Lithiumaluminiumhydrid unter N₂-Schutzgas reduziert. Die Aufarbeitung gemäß Lit.⁴⁾ liefert beim Einengen der etherischen Lösung i. Vak. (Eisbad) auf 25 ml 1.7–2.7 g (50–79%) 9, farblose Kristalle aus Ether, Schmp. 121 °C (Zers.), Lit.⁴⁾ 122 °C. – IR (KBr): 2940 m, 2835 w (C–H); 1620 m (Schulter, C=N oder C=C) cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]Benzol/[D₁₂]Cyclohexan): δ = 2.65–2.85 (m, CH₂), 2.73 (s, NCH₃), 3.40 (s, OCH₃), 3.49 (s, OCH₃), 3.61 (s, OCH₃), 3.62 (s, OCH₃), 4.11 (m, tert. CH), 5.20 (d, J₄₃ = 7.6 Hz, 4-H), 5.79 (s, 8-H), 5.81 (dd, J₄₃ = 7.6 Hz, J₃₁ = 1 Hz, 3-H), 6.21 (d, J_{6'2'} = 1.4 Hz, 2'-H), 6.36 (s, 5-H), 6.44 (dd, J_{6'5'} = 8 Hz, J_{6'2'} = 1.4 Hz, 6'-H), 6.60 (d, J_{6'5'} = 8 Hz, 5'-H).

C₂₁H₂₅NO₄ (355.4) Ber. C 70.94 H 7.09 N 3.94 Gef. C 70.99 H 7.10 N 3.97

[1-D]-1,2-Dihydro-2-methylpapaverin ([1-D]-9): Bei der Darstellung (analog wie bei der nicht-deuterierten Verbindung) kocht man zur Vervollständigung der Umsetzung nach Zugabe des Lithiumaluminiumdeuterids noch 1 h unter Rückfluß. Ausb. 1.5 g (42%), farblose Kristalle aus Ether, Schmp. 119.5–122.5 °C (Zers.). – ¹H-NMR ([D₆]Benzol): δ = 2.49 (s, NCH₃), 2.91 (s, CH₂), 3.37, 3.38, 3.41 und 3.45 (s, 4 OCH₃), 5.44 (d, J₄₃ = 7.5 Hz, 4-H), 5.85 (d, J₄₃ = 7.5 Hz, 3-H), 5.99 (s, 8-H), 6.39 (d, J_{6'2'} = 1.4 Hz, 2'-H), 6.47–6.57 (m, 5-H, 5'-H und 6'-H).

3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2-methylisocholinium-perchlorat (Produkt der Knabe-Umlagerung, 11)

a) *direkte Darstellung:* 1.9 g (5.4 mmol) 9 werden in 200 ml Ethanol/2 N HCl (1 : 1) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und bei 25–30 °C ca. 1.5 h umgelagert. Man engt die nun gelbe Lösung i. Vak. auf 100 ml ein und gibt 40proz. Perchlorsäure zu. Der gelbe, ölige Niederschlag wird mit

Wasser gewaschen und aus Methanol/Ether oder Methylenchlorid/Petrolether umkristallisiert. Rohausb. 2.3 g (94%); NMR-spektroskopisch bestimmte Reinheit ca. 90%). Ausb. nach Umkristallisation 0.4 g (16%). Schmp. 93–98 °C, Lit.^{8a)} 176–178 °C. – IR (KBr): 2930 w (CH); 1650 m, 1560 m, 1510 s cm^{-1} . – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 249 (4.30), 312 (4.01), 368 nm (3.94); Lit.^{8a)}: 249 (4.31), 311.5 (4.03), 368 nm (3.96). – UV (Ethylenglycolmonomethylether): λ_{max} (lg ϵ) = 249.5 (4.29), 311.5 (3.98), 368 nm (3.93). – ¹H-NMR (D₂O/DCI/CD₃OD): δ = 2.82 bis 3.23 (m, 3H), 3.56 (dd, J_1 = 18 Hz, J_2 = 9 Hz, 1H, 4-H) 3.78 (s, OCH₃), 3.80 (s, OCH₃), 3.86 (s, NCH₃), 3.99 (s, OCH₃), 4.42 (mc, 3-H), 6.68 (dd, $J_{6'5'}$ = 8 Hz, $J_{6'2'}$ nicht aufgelöst, 6'-H), 6.78 (d, $J_{6'2'}$ nicht aufgelöst, 2'-H), 6.87 (d, $J_{6'5'}$ = 8 Hz, 5'-H), 7.04 (s, 5-H), 7.24 (s, 8-H), 8.81 (s, 1-H).

C₂₁H₂₆ClNO₈ (455.9) Ber. C 55.33 H 5.75 N 3.07 Gef. C 55.37 H 5.78 N 3.06

b) über das „Pseudocyanid“ **14**^{8a)}: Die gemäß a) umgelagerte und auf 100 ml eingeengte Reaktionslösung wird aufgearbeitet, wie in Lit.^{8a)} beschrieben. **14** wird aus Petrolether/Methylenchlorid umkristallisiert. Rohausb. an 11 600 mg (88%), nach Umkristallisation 210 mg (31%). Schmp. und spektroskopische Eigenschaften stimmen mit der unter a) erhaltenen Verbindung überein.

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin (**12**): 300 mg (0.85 mmol) **9** reduziert man in 10 ml Ethanol und 1 ml Wasser mit 2 g (53 mmol) Natriumborhydrid. Nach üblicher Aufarbeitung⁴⁾ erhält man 290 mg (95%) **12**. Ausb. nach Umkristallisation aus Ether/Methanol 160 mg (53%), Schmp. 114.5 °C, Lit.⁴⁾ 116–117 °C. – IR (KBr): 2930 m, 2910 m, 2835 w, 2780 w (C–H); 1605 w, 1585 w, 1510 s (aromat. C–C) cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.52 (s, NCH₃), 2.37–2.91 (m, 3H), 3.0–4.0 (m, 4H), 3.56 (s, OCH₃), 3.81 (s, OCH₃), 3.83 (s, OCH₃), 3.86 (s, OCH₃), 6.02 (s, 8-H), 6.52 (s, 5-H), 6.57 (d, $J_{6'2'}$ = 2 Hz, 2'-H), 6.62 (dd, $J_{6'5'}$ = 8 Hz, $J_{6'2'}$ = 2 Hz, 6'-H), 6.75 (d, $J_{6'5'}$ = 8 Hz, 5'-H). – ¹H-NMR (CDCl₃/CCl₄): δ = 5.97 (8-H), 6.51 (5-H), 6.56 (2'-H), 6.59 (6'-H), 6.72 (5'-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.83 (C-4), 40.85 (Benzyl-CH₂), 42.79 (NCH₃), 47.30 (C-3), 55.69, 55.86, 55.89 und 56.02 (OCH₃), 64.95 (C-1), 111.43, 111.46 und 111.58 (C-5, C-8 und C-2'), 113.50 (C-5' oder C-2'), 121.99 (C-6'), 126.38 (C-4a), 129.60 (C-8a), 132.73 (C-1'), 146.61, 147.49, 147.54 und 148.77 (C-6, C-7, C-3' und C-4'); Zuordnung mit Hilfe eines Spinecho-Experiments.

3-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin (**13**): Zunächst wird **11** wie oben beschrieben durch Knabe-Umlagerung dargestellt. Die ethanolisch-salzsaurer Reaktionslösung wird nach Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat mit Natriumborhydrid reduziert und wie üblich⁴⁾ aufgearbeitet. Ausb. 1.0 g (71%), Schmp. 98 °C, Lit.⁴⁾ 100–101 °C. – IR (KBr): 2940 m, 2830 m, 2755 m (C–H); 1608 w, 1586 w, 1512 s (aromat. C–C) cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.36–2.67 (m, 2H), 2.54 (s, NCH₃), 2.92–3.13 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.6–4.0 (m, tert. CH–N), 3.75, 3.81, 3.84 und 3.86 (s, 4 OCH₃), 6.50 und 6.55 (s, 5-H und 8-H), 6.66–6.72 (m, 2'-H und 6'-H), 6.82 (d, $J_{6'5'}$ = 8 Hz, 5'-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 30.93 (C-4), 35.99 (benzyl. CH₂), 40.86 (NCH₃), 55.37 (C-3), 55.96 (4 OCH₃), 60.46 (C-1), 109.39, 111.49, 111.85 und 112.71 (C-5, C-8, C-3' und C-5'), 121.28 (C-6'), 125.51 und 125.98 (C-4a und C-8a), 132.43 (C-1'), 147.46, 147.55, 147.72 und 149.01 (C-6, C-7, C-3' und C-4').

6,7-Dimethoxy-2-methylisochinolinium-iodid

a) 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin^{37,38)}: Man mischt 30 g (0.17 mol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin und 21 g (0.46 mol) wasserfreie Ameisensäure und erhitzt 2.5 h auf 190 bis 200 °C. Nach Lit.³⁷⁾ soll hierbei 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-formylethylamin entstehen. Die Behandlung der Reaktionsmischung mit verd. Salzsäure und mit Natronlauge ergibt jedoch, daß sich diese Verbindung höchstens in Spuren bildet und der überwiegende Teil aus nicht umgesetztem Ausgangsmaterial besteht. Weitere Umsetzung mit POCl₃ siehe Lit.³⁷⁾. Rohausb. 23 g (73%),

Lit.³⁸⁾ 97%, gelbliches Öl, Reinheit ca. 90% (NMR-spektroskopisch bestimmt). – Schmp. des Methoiodids 197 °C (Zers.), Lit.³⁹⁾ 202 °C, gelbes Kristallpulver (aus Methylenchlorid). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.56 (t, *J* = 7.8 Hz, Benzyl-CH₂), 3.61 (t, verbreitert, *J* = 7.8 Hz, =N-CH₂), 3.80 (s, 2 OCH₃), 6.51 (s, 5-H), 6.73 (s, 8-H), 8.08 (s, verbreitert, 1-H). – Aufgrund der thermischen Zersetzlichkeit wird das Rohprodukt (wie auch in Lit.³⁸⁾) weiter umgesetzt.

b) 6,7-Dimethoxyisochinolin³⁸⁾: 15 g (ca. 70 mmol) rohes 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin aus a) wird mit 100 ml Decalin und portionsweise unter Schütteln mit 5 g Palladium (10%) auf Aktivkohle versetzt und 1.5 h auf 190 °C erhitzt.

Nach Aufarbeitung³⁸⁾ wird das erhaltene Öl fraktionierend destilliert. Die Fraktionen mit Siedepunkten zwischen 130 und 150 °C/0.2 Torr (9.5 g farbloses hochviskoses Öl) werden gesammelt. Sie enthalten außer dem gewünschten 6,7-Dimethoxyisochinolin ca. 26% 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin und ca. 20% 1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin (NMR-spektroskop. Nachweis). Abweichend von der Lit.-Vorschrift löst man dieses Öl in 20 ml Ethanol und 5 ml Wasser und gibt 70proz. Perchlorsäure zu, bis die Mischung sauer reagiert. Der entstandene blaßgelbe Niederschlag wird in der Hitze gelöst und filtriert. Aus der langsam erkaltenden Lösung fallen blaßgelbe feine Nadeln von reinem 6,7-Dimethoxyisochinolinium-perchlorat aus. Ausb. 6.2 g (31%, bezogen auf eingesetztes 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin), Schmp. 245 °C. – ¹H-NMR (D₂O/[D₆]DMSO): δ = 4.00 und 4.04 (s, OCH₃), 7.55 und 7.65 (s, 5-H und 8-H), 8.10 (d, *J* = 6 Hz, 4-H), 8.27 (d, *J* = 6 Hz, 3-H), 9.20 (s, 1-H).

Durch Zugabe von 2 N NaOH und Extraktion mit Methylenchlorid (3 × 40 ml) erhält man nach Abdampfen des Lösungsmittels ein farbloses Öl, welches beim Stehenlassen bei 5 °C durchkristallisiert. Ausb. 4.5 g (30%), Schmp. 92 °C, Lit.⁴⁰⁾ 92 °C. – IR (KBr): 2930 w (C-H); 1610 m, 1585 w, 1570 m (C-C); 1245 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.97 (s, 2 OCH₃), 6.97 und 7.12 (s, 5-H und 8-H), 7.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 4-H), 8.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 3-H), 8.95 (s, 1-H).

c) 6,7-Dimethoxy-2-methylisochinolinium-iodid: 4.0 g (21.2 mmol) 6,7-Dimethoxyisochinolin kocht man mit 30 ml Methyljodid 1 h unter Rückfluß. Die erkaltete Mischung saugt man ab, wäscht mit Ether nach und trocknet das hellgelbe Kristallpulver i. Vak. über Phosphorpentoxid. Überschüssiges Methyljodid wird durch Destillation zurückgewonnen. Ausb. 6.5 g (93%), Schmp. 238 °C (Zers.), Lit.⁴⁰⁾ 237 °C. – IR (KBr): 3000 m, 2960 m (C-H); 1630 m, 1610 m (C-C); 1275 s cm⁻¹. – UV (Ethanol/2 N HCl): λ_{max} (lg ε) = 252 (4.87), 310 nm (4.12). UV (Ethylenglycolmonomethylether): λ_{max} (lg ε) = 312 nm (3.78). – ¹H-NMR (D₂O/CD₃OD): 4.10 (s, OCH₃), 4.15 (s, OCH₃), 4.47 (s, NCH₃), 7.64 und 7.74 (s, 5-H und 8-H), 8.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 4-H), 8.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3-H), 9.36 (s, 1-H).

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin^{41,42)}: Darstellung nach Lit.⁴¹⁾ aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-methylethylamin⁴²⁾. Das Rohprodukt wird in Abwandlung der Lit.-Vorschrift⁴¹⁾ durch Destillation bei 0.15 Torr gereinigt. Man erhält ein farbloses Öl, das in der Vorlage kristallisiert. Ausb. 4.5 g (53%), Sdp. 119 °C/0.15 Torr, Lit.⁴³⁾ 210 °C/40 Torr. Schmp. 78 °C, Lit.⁴²⁾ 75–77 °C. – IR (KBr): 2930 m, 2790 m (C-H); 1605 m (aromat. C-C), 1515 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/CCl₄): δ = 2.41 (s, NCH₃), 2.61 (t, *J* = 6 Hz, aromat. CH₂), 2.78 (t, *J* = 6 Hz, N-CH₂-CH₂), 3.45 (s, aromat. CH₂-N), 3.74 (s, OCH₃), 3.76 (s, OCH₃), 6.45 und 6.52 (s, 5-H und 8-H).

N-Methylpavin (5,6,11,12-Tetrahydro-2,3,8,9-tetramethoxy-*N*-methyl-dibenzo[*a,e*]cycloocten-5,11-imin, **19**)²⁹⁾: Darstellung nach Lit.²⁹⁾ aus 450 mg (1.3 mmol) **9** unter Stickstoffschutzatmosphäre. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man farblose Kristalle von *N*-Methylpavin. Das Produkt **11** der Knabe-Umlagerung ist UV-spektroskopisch nicht nachweisbar. Ausb. 340 mg (76%), Lit.²⁹⁾ 72%, aus Ether. Schmp. 140 °C, Lit.²⁹⁾ 140–141 °C. – IR (KBr): 2890 m (C-H); 1605 m (C-C); 1245 s; 1230 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.52 (s, NCH₃), 2.57 (d, *J*₁ =

15.6 Hz, 2 sekundäre H), 3.40 (dd, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 2 sekundäre H), 3.73 und 3.82 (s, 4 OCH₃), 3.79 (d, $J_2 = 6$ Hz, 2 tert. H), 6.40 (s, 2 arom. H), 6.57 (s, 2 arom. H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 33.62$ (CH₂), 40.92 (NCH₃), 55.74, 56.01 (4 OCH₃), 56.50 (Brückenkopf-C), 110.26, 111.72 (tert. arom. C), 124.08, 130.17 (quart. arom. C), 147.61, 147.98 (quart. arom. C – OCH₃).

Kinetische Messungen

4.70, 2.79, 2.35 und 1.44 mg **9** werden jeweils in Quarzküvetten mit 1 mm Schichtdicke eingewogen. Man spült die Küvetten mit Stickstoff und füllt bei 20.0°C mit 0.325 ml einer Mischung aus 2 N HCl/Ethanol (1 : 1), welche zuvor mit einem Stickstoffstrom entgast wurde (c_0 siehe Tab. 1). Zur Bestimmung der geeigneten Meßwellenlänge wurde die Tangentenmethode angewandt²¹): über die Wendetangente der langwelligen Flanke läßt sich bestimmen: $\lambda_{\max} = 369.65$ nm, Halbwertsbreite $2\sigma = 48.8$ nm. Daraus läßt sich zusammen mit dem Extinktionskoeffizienten bei λ_{\max} ein optimales $\epsilon = 307.4$ bei 436 nm berechnen. Bei dieser Wellenlänge wurde die Umlagerungskinetik jeweils kontinuierlich registriert (Auswertung siehe Tab. 1, ausführliche Fehlerrechnung siehe Lit.¹¹).

¹H-NMR-spektroskopische Umsatzbestimmung

Der wie oben bei 46 bzw. 21°C bereiteten Reaktionslösung werden in Abständen Proben entnommen und diese wie in Lit.⁴) aufgearbeitet. Das erhaltene blaßgelbe Öl wird in CDCl₃/CCl₄ NMR-spektroskopisch untersucht. Aus dem Integral des Signals bei $\delta = 5.97 \dots 6.02$ (8-H des hydrierten Edukts) I_E und dem Gesamtintegral der übrigen Signale zwischen 6.48 und 6.80 ppm I_G läßt sich der Umsatz U bestimmen:

$$\text{Umsatz } U (\%) = \frac{I_G - 4 I_E}{I_G + I_E} \cdot 100$$

Inhibitionsversuche

Allgemeine Vorschrift: In einer 1 : 1-Mischung aus Ethanol und 2 N HCl wird unter Stickstoffschutzatmosphäre zunächst der Inhibitor gelöst und dann unter starkem Rühren festes **9**. Reaktionsparameter und Umsätze siehe Tab. 2.

1. **Inhibierung durch Luftsauerstoff:** 200 mg (0.563 mmol) **9** versetzt man bei 21.0°C mit 4 ml Ethanol/2 N HCl (1 : 1) ($c_0 = 0.141 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und läßt 3.5 h an der Luft stehen. Die Reaktionslösung wird ca. 40 h verschlossen aufbewahrt. Man schüttelt mit 5 ml Ether aus, trocknet die Etherphase über Molekularsieb 3 Å und engt an der Vigreux-Kolonnen auf ca. 1 ml ein. In diesem Rückstand werden mittels GC/MS (SE 54, 25-m-Glaskapillare, 160–200°C) folgende Substanzen nachgewiesen: 3,4-Dimethoxytoluol, m/e 153 (16%, M⁺ + H), 152 (100%, M⁺), 137 (47%, M⁺ – CH₃); 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, m/e 166 (100%, M⁺), 151 (16%, M⁺ – CH₃); 3,4-Dimethoxybenzyl-ethyl-ether, m/e 196 (71%, M⁺), 167 (5%, M⁺ – C₂H₅), 151 (100%, M⁺ – OC₂H₅).

2. **Inhibierung durch Ameisensäure:** Man löst 1.24 g (3.49 mmol) **9** in einer Mischung aus 7 ml wasserfreier Ameisensäure und 1 ml 2 N HCl ($c_0 = 0.436 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) und erwärmt unter Stickstoffschutzatmosphäre 4 h auf 85°C. Das Lösungsmittel destilliert man im schwachen Vakuum rasch ab, der Rückstand wird in ca. 10 ml Wasser gelöst und 3mal mit je 10 ml Ether ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen Etherextrakte werden über Molekularsieb 3 Å getrocknet. Den Ether destilliert man über eine Vigreux-Kolonnen bis auf ca. 0.5 ml ab. Dieser Rückstand wird gaschromatographisch untersucht (DC 200, 4%, 2 m, gepackte Stahlsäule, 150°C). Durch Zumischen von authentischer Substanz läßt sich 3,4-Dimethoxytoluol ($t_{\text{ret}} = 8.8$ min) als Nebenprodukt identifizieren. Die wäßrige Phase versetzt man mit festem Natriumhydrogencarbonat, bis keine CO₂-

Entwicklung mehr zu beobachten ist. Man extrahiert nun 3mal mit Ether unter Zusatz von ca. 10% Methylenchlorid. Nach Trocknen über Molekularsieb 3 Å und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 800 mg (64.5%) *N*-Methylpavin als farblose kristallisierte Reinsubstanz (Schmp. 140 °C, Lit.²⁹⁾ 140 – 141 °C, Identifizierung durch ¹H-NMR-Spektroskopie). In der wäßrigen Phase ist UV-spektroskopisch kein Umlagerungsprodukt nachweisbar. Man dampft diese i. Vak. zur Trockne ein und untersucht den Rückstand NMR-spektroskopisch (CD₃OD). Es handelt sich um ein komplexes Substanzgemisch, bei dem die folgenden Komponenten aufgrund ihrer chemischen Verschiebung und/oder ihres Kopplungsmusters identifizierbar sind: *N*-Methylpavin (ca. 20–30%), protoniertes Edukt der Knabe-Reaktion (**10**, ca. 15%), Produkt der Knabe-Reaktion (**11**, ca. 15%); die Bildung erfolgt erst im Zuge der Aufarbeitung nach Entfernung der Ameisensäure) und 6,7-Dimethoxy-2-methylisochinoliniumsalz (ca. 5–10%).

3. *Inhibierung durch DCO₂H*: 230 mg (0.647 mmol) **9** versetzt man unter N₂-Schutzgas mit einer Mischung aus 1.4 ml DCO₂H (D-Gehalt ca. 99.5%) und 3 Tropfen Ethanol/2 N HCl (1:1) und erwärmt 170 min auf 70 °C. Die erkaltete Reaktionsmischung verdünnt man mit 5 ml Wasser und extrahiert mit Ether (2 × 10 ml). Die Etherextrakte wäscht man mit Wasser und mit Kaliumcarbonatlösung, trocknet sie über Molekularsieb 3 Å und engt über eine Vigreux-Kolonnen auf ca. 1 ml ein. Eine GC-MS-Untersuchung beweist die Entstehung von *nicht*-deutertem 3,4-Dimethoxytoluol [*m/e* 153 (12%, M⁺ + 1), 152 (100, M⁺), 137 (54, M⁺ – CH₃); Zumischen von authentischer Probe beweist die Identität]. Die wäßrige Phase wird wie unter 2. aufgearbeitet. Es entstehen die gleichen Produkte in ähnlichen Mengen.

4. *Inhibierung in D₂O/Ameisensäure*: Man versetzt 200 mg (0.563 mmol) **9** unter N₂-Schutzgas und Ausschluß von Feuchtigkeit mit einem Gemisch aus 1.2 ml D₂O (D-Gehalt ca. 99%), 0.1 ml konz. Salzsäure und 0.7 ml Ameisensäure. Man erwärmt 180 min auf 65 °C. Die erkaltete Reaktionsmischung wird wie unter 3. aufgearbeitet. Eine GC-MS-Untersuchung beweist die Entstehung von 3,4-Dimethoxytoluol mit einem D-Gehalt von 35.2% [*m/e* 154 (9.8%), 153 (66.1), 152 (100)]. Zweifach deutertes 3,4-Dimethoxytoluol entsteht im Rahmen der Meßgenauigkeit nicht.

Photochemische Umsetzung von Iodbenzol mit N,N-Dimethyl-methylenimmonium-trifluoracetat

Unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffschutzatmosphäre löst man 5.13 g (30 mmol) *N,N*-Dimethyl-methylenimmonium-trifluoracetat⁴⁴⁾ in 200 ml absol. Acetonitril und 30.6 g (150 mmol) Iodbenzol. Man bestrahlt die Lösung 20 h mit einer Quecksilberdampf Lampe¹²⁾ (Tauchlampe). Die rot gefärbte Lösung wird i. Vak. eingedampft. Den Rückstand versetzt man mit 10 ml verd. Schwefelsäure und extrahiert mit Chloroform. Man stellt mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und schüttelt dreimal mit je 20 ml Chloroform aus. Die mit Wasser gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Extrakte werden eingedampft. Ausb. 1 g (25%), gelbliches Öl, physikalische und spektroskopische Daten stimmen mit einer authentischen Probe überein.

¹⁾ Aus der Dissertation *Elke Fritz-Langhals*, Univ. Freiburg 1983.

²⁾ *J. Knabe, J. Kubitz und N. Ruppenthal*, *Angew. Chem.* **75**, 981 (1963).

³⁾ *J. Knabe und R. Heckmann*, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **313**, 1033 (1980).

⁴⁾ *R. G. Kinsman und S. F. Dyke*, *Tetrahedron* **35**, 857 (1979), und dort zitierte Literatur.

⁵⁾ *D. W. Brown, S. F. Dyke, R. G. Kinsman und M. Sainsbury*, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1731, und dort zitierte Literatur.

⁶⁾ *J. Knabe und K. Detering*, *Chem. Ber.* **99**, 2873 (1966).

⁷⁾ *E. Baldwin, S. E. Branz und J. A. Walker*, *J. Org. Chem.* **42**, 4142 (1977).

⁸⁾ ^{8a)} *J. Knabe und R. Dörr*, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **306**, 784 (1973). – ^{8b)} *J. Knabe und A. Ecker*, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **312**, 273, 492 (1979).

⁹⁾ *S. z. B. K. Schwetlick*, *Kinetische Methoden zur Untersuchung von Reaktionsmechanismen*, 1. Aufl., S. 204, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971.

- 10) ^{10a}) Y. L. Chow, W. C. Danen, S. F. Nelson und D. H. Rosenblatt, Chem. Rev. **78**, 243 (1978). – ^{10b}) F. Minisci, Fortschr. Chem. Forsch. **62**, 1 (1976). – ^{10c}) C. J. Michejda, D. H. Campbell, D. H. Sieh und S. R. Koepke, ACS-Symposium Series **69**, 292 (1978).
- 11) ^{11a}) J. M. Tedder, Angew. Chem. **94**, 433 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 401 (1982). – ^{11b}) B. Giese, Angew. Chem. **95**, 771 (1983); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **22**, 753 (1983).
- 12) R. K. Sharma und N. Kharasch, Angew. Chem. **80**, 69 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 36 (1968).
- 13) H. Powilleit, Dissertation Univ. Saarbrücken 1969.
- 14) P. S. Landis in Mechanisms of Molecular Migration (B. S. Thyagarayan editor), Vol. 2, S. 43, Interscience Publ., New York 1969.
- 15) A. P. Kozikowski und E. Huie, J. Am. Chem. Soc. **104**, 2059 (1982).
- 16) M. Meier und C. Rüchardt, Tetrahedron Lett., im Druck.
- 17) ^{17a}) H. Schmid und B. Karrer, Helv. Chim. Acta **32**, 960 (1949). – ^{17b}) A. Pictet und B. Athanasescu, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33**, 2346 (1900).
- 18) D. H. R. Barton, R. H. Hesse und G. W. Kirby, J. Chem. Soc. (London) **1965**, 6379.
- 19) C. R. Chhabra, J. R. Kershaw und B. C. Uff, Tetrahedron Lett. **1967**, 3199.
- 20) D. R. Dalton, M. P. Cava und K. T. Buck, Tetrahedron Lett. **1965**, 2687.
- 21) H. Langhals, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. **83**, 730 (1979).
- 22) S. z. B. G. Pannetier und P. Souchan, Chemical Kinetics, 1. Aufl., S. 147, Elsevier Publ., Amsterdam 1967.
- 23) S. z. B. K. Schwetlick, H. Dunken, G. Pretzschner, K. Scherzer und H. J. Tiller, Chemische Kinetik, 1. Aufl., S. 119, Verlag Chemie, Weinheim 1973.
- 24) A. R. Forrester, J. M. Hay und R. H. Thompson, Organic Chemistry of Stable Free Radicals, 1. Aufl., S. 226, Academic Press, London 1968.
- 25) C. Finkentey, E. Langhals und H. Langhals, Chem. Ber. **116**, 2394 (1983).
- 26) M. Anbar und P. Neta, J. Chem. Soc. A **1967**, 837.
- 27) C. Walling und E. S. Huysler, Org. React. **13**, 91 (1963).
- 28) S. z. B. ^{28a}) F. Minisci, O. Porta und G. Sesana, J. Am. Chem. Soc. **99**, 7960 (1977). – ^{28b}) A. Citterio, F. Minisci und V. Franchi, J. Org. Chem. **45**, 4752 (1980). – ^{28c}) I. Fleming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, 1. Aufl., S. 224, Verlag Chemie, Weinheim 1979.
- 29) A. R. Battersby und R. Binks, J. Chem. Soc. **1955**, 2888.
- 30) M. Sainsbury, D. W. Brown, S. F. Dyke, R. G. Kinsman und B. J. Moon, Tetrahedron **24**, 6695 (1968).
- 31) E. S. Huysler, Free Radical Chain Reactions, 1. Aufl., Wiley-Interscience 1970.
- 32) ^{32a}) M. S. Kharasch, W. H. Urry und B. M. Kuderna, J. Org. Chem. **14**, 248 (1949). – ^{32b}) S. Lit. ³¹) S. 25, 80, 152. – ^{32c}) R. O. C. Norman und P. R. West, J. Chem. Soc. B **1969**, 389. – ^{32d}) F. Minisci und O. Porta, Adv. Heterocycl. Chem. **16**, 123 (1974).
- 33) Der Ort der Deuterierung ist aus der Fragmentierung im Massenspektrum nicht zu bestimmen, dennoch ist es sehr wahrscheinlich, daß es sich um [α -D]-16 handelt.
- 34) J. Knabe, W. Krause und K. Sierocks, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **303**, 255 (1970).
- 35) J. Knabe und G. Link, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **309**, 72 (1976).
- 36) J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **292**, 416 (1959).
- 37) R. D. Haworth, J. Chem. Soc. (London) **1927**, 2281.
- 38) F. D. Popp und W. E. McEwen, J. Am. Chem. Soc. **79**, 3773 (1957).
- 39) E. Späth und H. Epstein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **59**, 2791 (1926).
- 40) E. P. Taylor, J. Chem. Soc. (London) **1951**, 1150.
- 41) J. S. Buck, J. Am. Chem. Soc. **56**, 1769 (1934).
- 42) J. S. Buck, J. Am. Chem. Soc. **52**, 4119 (1930).
- 43) F. L. Pymen, J. Chem. Soc. (London) **1909**, 1738.
- 44) A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan und P. Potier, Bull. Soc. Chim. Fr. **1970**, 2707.

[221/83]