

Synthesen in der Isochinolin-Reihe. II

**Verseifungs- und Decarboxylierungsreaktionen an
1-Arylalkyl-2-acetyl-6-keto-9-carbalkoxy-
10-hydroxy-decahydro-isochinolin**Von HEINZ G. O. BECKER und G. LANDSCHULZ¹⁾**Inhaltsübersicht**

1-Arylalkyl-2-acetyl-6-keto-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydro-isochinoline (II) werden bereits durch verdünnte Lauge bei Raumtemperatur zu den entsprechenden 9-Carbonsäuren (V) verseift, die sich durch relativ hohe Acidität auszeichnen. Diese und die Empfindlichkeit der Ester gegen Hydrolyse beruhen auf der 6-Ketogruppe. Das 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolin (XIIIa) ist dementsprechend gegen verdünnte Lauge bei Raumtemperatur völlig stabil. Die 1-Benzyl-2-acetyl-6-keto-10-hydroxy-decahydroisochinolin-9-carbonsäure (Va) entsteht auch bei der O-Alkylspaltung des entsprechenden tert.-butylesters (IIIa) oder durch Halolyse aus dem Methylester (IIa). In konzentrierter Schwefelsäure geht sie in die 1-Benzyl-2-acetyl-6-keto- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin-9-carbonsäure (VIa) über, die auch auf zwei weiteren Wegen erhalten wurde. Sowohl die ungesättigte Carbonsäure VIa als auch die Ketolsäuren lassen sich unter geeigneten Bedingungen glatt in 1-Arylalkyl-2-acetyl-6-keto-octahydroisochinoline überführen, die als Gemische von α , β - und β , γ -konjugiertem Keton (IX bzw. VIII) anfallen.

Das 1-Benzyl-2-acetyl-octahydroisochinolon-(6)- $\Delta^{9,10}$ (VIIIa) gibt leicht ein Pyrrolidin-enamin (VIIa) und ein Kondensationsprodukt mit Malodinitril (Xa), die auch aus der Ketolsäure Va unter Dehydratisierung und Decarboxylierung entstehen. Die Lage der Doppelbindungen in diesen Verbindungen wird an Hand der UV- und IR-Spektren ermittelt.

Bei der WOLFF-KISHNER-Reduktion des 1-Benzyl-2-acetyl-octahydro-isochinolin-(6)- $\Delta^{9,10}$ (VIIIa) erhält man das bereits bekannte 1-Benzyl-octahydro-isochinolin- $\Delta^{9,10}$, was den Gesamtverlauf unserer Synthese beweist.

In der vorhergehenden Mitteilung²⁾ haben wir die Synthese von 1-Carbalkoxy-2-arylalkyl-3-aza-bicyclo-[3, 3, 1]-nonanon-(9)-Derivaten, von 1-Arylalkyl-2-acetyl-6-keto-9-carbalkoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolin und deren Dehydratisierungsprodukten beschrieben (I, II, III, IV, Übersicht 1). Wie dort dargelegt, wurde damit ein einfacher Weg zur Darstellung von 1-Arylalkyl-6-keto-octahydro-isochinolinderivaten (IX bzw. VIII) ge-

¹⁾ G. LANDSCHULZ bearbeitete die Reaktionen mit Pyrrolidin und Malodinitril (Teil der Diplomarbeit, Dresden 1962).

²⁾ H. O. G. BECKER, J. prakt. Chem. **23**, 259 (1964).

sucht. Das erfordert die Verseifung und Dehydratisierung und Decarboxylierung der sehr glatt erhältlichen 1-Arylalkyl-6-keto-9-carbalkoxy-10-hydroxy-decahydro-isochinoline II bzw. III.

Für die α -tertiären Carbonsäureester II läßt sich voraussehen, daß die Verseifung erheblich sterisch gehindert sein kann. Die in der Literatur für den Grundkörper beschriebene Verseifung (und Decarboxylierung) wird unter entsprechend kräftigen Bedingungen durchgeführt (mehrstündiges Erhitzen mit 20proz. Salzsäure)³).

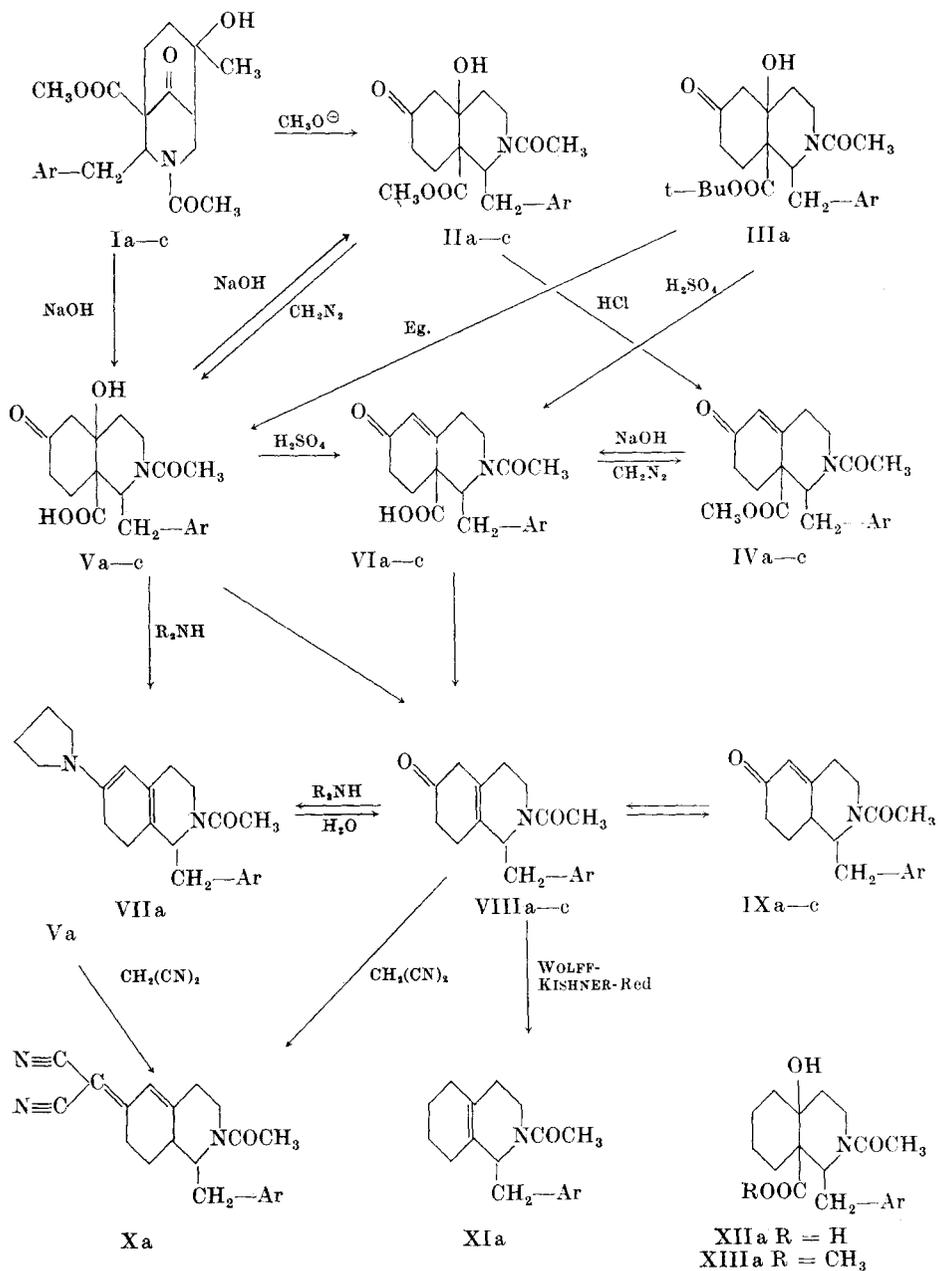
Die Verbindungen II zersetzen sich jedoch unter diesen Bedingungen (vgl. weiter unten). Auch das in der Steroidreihe günstige Verfahren von A. L. WILDS (Erhitzen mit 1proz. Kalilauge)⁴) ergab nur harzartige Produkte.

Dagegen sind die Ketolester II a–c ganz unerwartet leicht mit verdünnter Lauge bei Raumtemperatur verseifbar, wobei die Ketolsäuren Va–c in hohen Ausbeuten entstehen. Die N-Acetylgruppe bleibt dabei erhalten, wie sich aus dem IR-Spektrum sowie aus der Tatsache ergibt, daß mit Diazomethan die Ausgangsester II zurückgebildet werden. Es ist jedoch gar nicht notwendig, von den Ketolestern II a–c auszugehen, denn auch die Azabicyclo-[3,3,1]-nonanon-Derivate Ia–c lassen sich mit ebenso guten Ausbeuten in einem Arbeitsgang durch verdünnte Alkalilauge umlagern und zu den Säuren Va–c verseifen. Die Zweckmäßigkeit der in der I. Mitteilung²) beschriebenen Variante der MICHAEL-Addition wird an dieser Stelle besonders deutlich. Die Benzylverbindung Va wurde zum Vergleich auch durch O-Alkylspaltung des tert.-Butylesters IIIa (Erhitzen in Eisessig bis zum Aufhören der Isobuten-Entwicklung) dargestellt⁵). Diese Reaktion beweist zugleich eindeutig die Stellung der Carboxylgruppe, und es wird mit Sicherheit ausgeschlossen, daß bei der Umlagerung des Azabicyclo-[3,3,1]-nonanon-Systems zum Decahydroisochinolin II durch Natriummethylat eine Retro-DIECKMANN-Reaktion und erneuter DIECKMANN-Ringschluß in anderer Richtung stattgefunden hat, der zum 2-Benzyl-3-aza-5-carbomethoxy-6-hydroxy-bicyclo-[3,3,1]-nonanon-(9)-System und von da zum 1-Benzyl-4-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6)-Derivat führen würde. Derartige Isomerisierungen cyclischer β -Ketoester sind in der Literatur

³) V. GEORGIAN, Chem. and Ind. 1954, 930.

⁴) A. L. WILDS u. R. R. WERTH, J. org. Chemistry 17, 1154 (1952); A. L. WILDS u. W. J. CLOSE, J. Amer. chem. Soc. 68, 83 (1946); vgl. S. M. McELVAIN u. P. H. PARKER, J. Amer. chem. Soc. 78, 5312 (1956).

⁵) Die solvolytische Spaltung von tert.-Butylestern ist gegen sterische Hinderung wenig empfindlich. Der tert.-Butylester wurde aus diesem Grunde in die Synthese einbezogen.



a: Ar = Phenyl

b: Ar = 4-Methoxyphenyl-

c: Ar = 3,4-Dimethoxyphenyl-

beschrieben worden⁶⁾. Der Ester IIa ist auch der halolytischen Esterspaltung mit Lithiumjodid/Pyridin⁷⁾ zugänglich, bei der ebenfalls die Ketolsäure Va entsteht — wenn auch nur in mäßiger Ausbeute.

Die außerordentlich leichte Verseifbarkeit der Ester IIa—c⁸⁾ beruht ganz offensichtlich auf der Ketogruppe, denn das 6-Desoxyderivat XIIIa, das durch reduktive Entschwefelung des 6-Dithioäthylenketals der Säure Va oder durch WOLF-KISHNER-Reduktion von Va und Veresterung mit Diazo-methan erhalten wird, ist gegen verdünnte Lauge bei Raumtemperatur völlig stabil und erst unter kräftigen Bedingungen (Erhitzen mit Ätzkali in Äthylenglykol) zur Säure XIIa verseifbar. Zur Erklärung nehmen wir an, daß die Hydroxyl-Ionen bei der Verseifung überhaupt nicht an dem schwer zugänglichen Estercarbonyl angreifen, sondern vielmehr die an der Peripherie des Moleküls befindliche Ketocarbonylgruppe in ein Halbacetal-Anion überführen (XV)⁹⁾. Gleichzeitig damit oder anschließend klappt die Cyclohexan-Sesselform in die Wannenform um (XVI). Das Sauerstoff-Anion kommt dadurch zwangsweise in eine räumliche Lage, die einen Angriff auf das Estercarbonyl begünstigt, und über die weiteren postulierten Stufen XVII—XIX kann schließlich das Säureanion XX entstehen. Die Stereochemie der Ringverknüpfung ist dabei belanglos und bleibt in den Formeln außer Betracht. Bedingung ist lediglich, daß die Carbonestergruppe im Hinblick auf den Cyclohexanteil des Moleküls die axiale Konformation einnimmt. Das ist tatsächlich der Fall, und auch die Möglichkeit einer Umwandlung der Cyclohexan-Sesselform in die für die geschilderte „Nachbargruppen“-Wirkung notwendige Wannenform wurde von uns bewiesen. Hierüber wird an anderer Stelle berichtet.

In der Struktur XX ist die negative Ladung des Säureanions über einen weiten Bereich delokalisiert, so daß die Basenstärke des Anions kleiner und die Acidität der Säure demzufolge größer sein muß als die einer einfachen Carbonsäure. Tatsächlich haben wir für alle dargestellten Ketolsäuren V ungewöhnlich hohe Aciditäten gemessen. In Tab. 1 sind die pK_a^x -Werte (scheinbare pK_a -Werte) in Äthylenglykol-monoäthyläther/Wasser (50/50

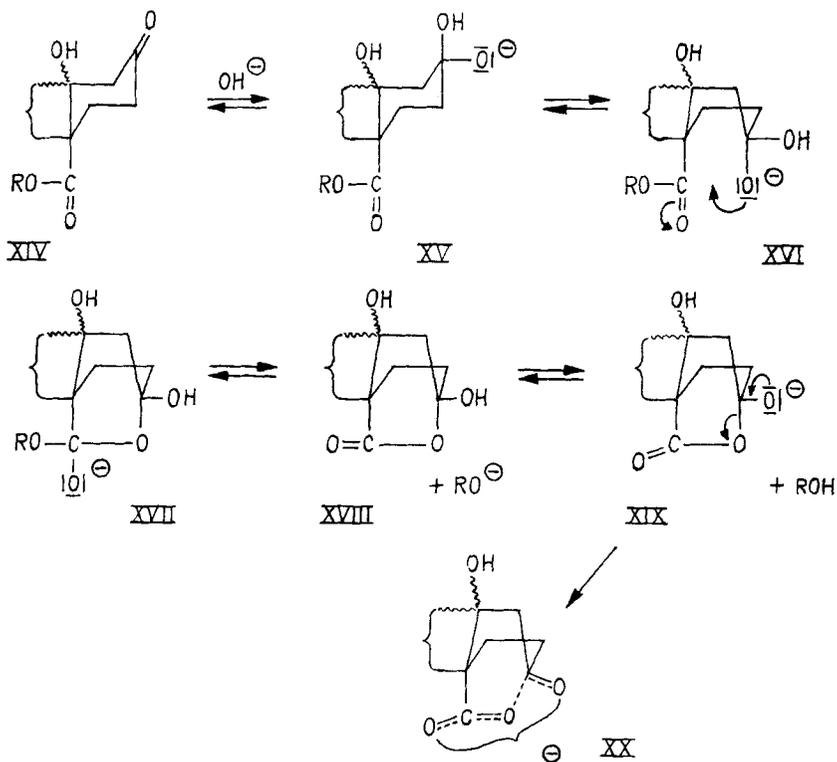
⁶⁾ G. B. KLINE, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2251 (1959); H. T. OPENSHAW u. R. ROBINSON, J. chem. Soc. (London) **1937**, 941; K. P. SINGH u. L. MANDELL, Chem. Ber. **96**, 2485 (1963); D. K. BANERJEE u. G. BAGAVANT, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **52**, 165 (1960), (C. **1963**, 21912).

⁷⁾ E. TASCHNER u. B. LIBEREK, Roczniki Chem. (Ann. Soc. chim. Polonorum) **30**, 323 (1956); F. EISINGER, J. SCHREIBER u. A. ESCHENMOSER, Helv. chim. Acta **43**, 113 (1960).

⁸⁾ Über die Kinetik der Reaktion wird später berichtet.

⁹⁾ Ob die Hydroxyl-Anionen äquatorial oder axial an der Ketogruppe angreifen, spielt dabei keine Rolle, da die Verbindung XV auch aus dem äquatorialen Addukt leicht durch einen raschen Protonenaustausch entstehen kann.

Vol.-%) zusammengestellt¹⁰). Zum Vergleich wurden die Desoxysäure XIIa, Ameisensäure, Benzoesäure und die cis- und trans-Hexahydrosalicylsäure aufgenommen.



Man erkennt, daß bereits die Desoxysäure XIIa bedeutend stärker sauer ist als die Hexahydrosalicylsäuren und sogar die Acidität der Ameisensäure erreicht.

Ein Teil dieser hohen Acidität beruht natürlich auf der acidifizierenden Wirkung der gegenüber den Hexahydrosalicylsäuren im Molekül enthaltenen zusätzlichen elektronegativen Gruppen. Die Verhältnisse werden an anderer Stelle ausführlicher diskutiert werden.

Die Ketolsäuren V sind abermals beträchtlich stärkere Säuren als die Desoxysäure XIIa. Zum Vergleich sei die 4-Ketocaprönsäure herangezogen, die nur etwa 1,5mal stärker sauer ist als die Caprönsäure. Die Formulierung XX ist also sehr plausibel, denn in dieser starren Konformation wird

¹⁰ Zur Methode vgl. ¹¹).

¹¹) W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN u. E. HEILBRONNER, *Helv. chim. Acta* **37**, 1872 (1954).

— anders als in der konformationell beweglichen 4-Ketocaprone Säure — eine maximale Elektronendelokalisation im Säureanion ohne nennenswerten Energieaufwand gewährleistet.

Tabelle 1
pK_a^x-Werte in Äthylenglykolmonoäthyläther/
Wasser (50/50 Vol.-%) bei 25°C

Verbindung	pK _a ^{x a)}	rel. Acidität
cis-Hexahydrosalicylsäure ^{b)}	5,42	1
trans-Hexahydrosalicylsäure ^{b)}	5,35	1,2
Benzoessäure	5,15	2,4
Ameisensäure	4,40	10
XIIa	4,25	15
Va	3,55	74
Vb	3,45	94
1-(3-Benzoyloxy-4-methoxybenzyl)-2-acetyl-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6)-9-carbonsäure ^{c)}	3,40	101
Vc	3,35	110

^{a)} Die Fehlerbreite beträgt etwa $\pm 0,1$ pK-Einheiten.

^{b)} Die relative Acidität entspricht recht gut den in Wasser gefundenen Werten 4,80 (cis) und 4,68 (trans)¹²⁾.

^{c)} Diese Verbindung entspricht den Säuren V. Über ihre Darstellung wird an anderer Stelle berichtet.

Reaktionen der vorstehend geschilderten Art, die über labile Wannensformen verlaufen, wurden in neuester Zeit mehrfach beschrieben, und auch für die Beschleunigung von Verseifungen durch Ketogruppen in geeigneter Lage gibt es Beispiele¹³⁾.

Die Tendenz zu dieser Verseifung unter Mitwirkung der Ketogruppe an C⁶ ist sehr ausgeprägt; beim Versuch der Ammonolyse bzw. Hydrazinolyse und der Aldolreaktion mit Benzaldehyd entstanden aus IIa stets die entsprechenden Derivate der Säure Va.

Auch die ungesättigte Verbindung IVa wird leicht verseift, da hier analog eine (Halb)wannenform möglich ist¹⁴⁾. Dabei entsteht die ungesättigte Säure VIa, die mit Diazomethan den Ester IVa zurückliefert. Das UV-Spektrum zeigt (bei Kompensation der Phenylabsorption) eine für α,β -ungesättigte Ketone dieses Typs charakteristische, relativ kurzwellige Bande bei

¹²⁾ M. KILPATRICK u. J. G. MORSE, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1846, 1854 (1953).

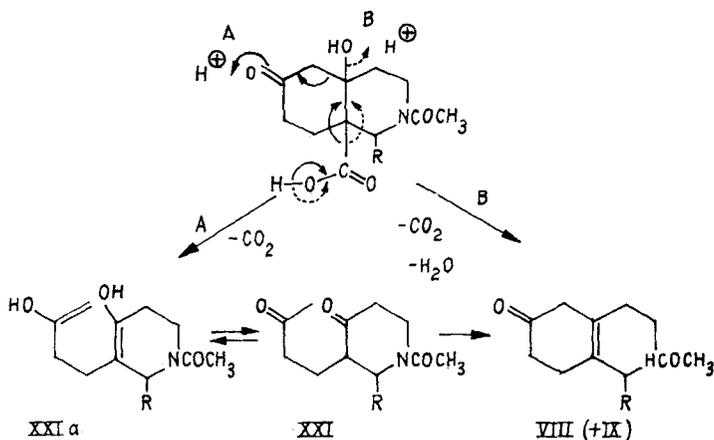
¹³⁾ J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim. France **1960**, 551 und dort zitierte Literatur.

¹⁴⁾ Die entsprechende Reaktion der Verbindungen IVb und IVc wurde nicht ausführlich untersucht, sie entspricht dem diskutierten Modellfall IVa.

233 nm ($\log \epsilon = 4,11$), die erneut den Isochinolintyp beweist (vgl. die ausführliche Diskussion in der I. Mitteilung²⁾). Die ungesättigte Säure VIa entsteht auch glatt, wenn man die Ketolsäure Va oder den tert.-Butylester IIIa in konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur einige Stunden stehen läßt. Durch die Identität mit der durch alkalische Verseifung von IVa erhaltenen Säure und die Rückverwandlung von VIa un IVa durch Diazomethan wird bewiesen, daß die Behandlung mit Schwefelsäure keinerlei weitere Veränderungen im Molekül bewirkt hat.

Es muß hervorgehoben werden, daß die N-Acetylgruppe außerordentlich fest gebunden ist. Bei der sauren Hydrolyse wird deshalb auch das übrige Molekül tiefgreifend verändert.

Die ungesättigte Säure VIa schmilzt unter Decarboxylierung und liefert dabei ein Gemisch der Ketone VIIIa und IXa. Diese beiden ungesättigten Ketone sind spektroskopisch leicht unterscheidbar: Das α,β -ungesättigte Keton IXa zeigt die typischen Konjugationsbanden im Ultravioletten bei 240 nm bzw. im IR-Spektrum bei 1680 cm^{-1} , die im ditertiären ungesättigten Keton VIIIa nicht auftreten, das dafür die Bande der nicht konjugierten Ketogruppe bei 280 nm ($\log \epsilon = 1,30$) bzw. 1730 cm^{-1} gibt. Mit Hilfe der 1730 cm^{-1} -Bande ließ sich das Verhältnis der bei der Decarboxylierung entstehenden Isomeren VIIIa bzw. IX zu 80:20 ermitteln. Bisher gelang es nur, das stabilere Isomere VIIIa (und ebenso VIIIb und IXc) kristallin zu erhalten (Ausbeute etwa 60%). Die Wanderung der Doppelbindung bei der Entstehung dieser Produkte entspricht der Erfahrung in ähnlichen Fällen¹⁵⁾. Auch die Ketolsäuren Va–c decarboxylieren beim Schmelzpunkt. Unter gleichzeitiger Dehydratisierung entstehen die Verbindungen VIIIa–c im



¹⁵⁾ R. T. ARNOLD u. M. J. DANZIG, J. Amer. chem. Soc. **79**, 892 (1957) und dort zitierte Literatur; J. MATHIEU u. J. VALLS, Bull. Soc. chim. France **1957**, 1513.

Gemisch mit IXa-c und -- infolge der höheren Zersetzungstemperatur -- weiteren Nebenprodukten. Die gleiche Reaktion läßt sich viel schonender durchführen, wenn man kurze Zeit mit 85proz. Phosphorsäure auf dem Wasserbad erwärmt.

Wenn von den Ketolsäuren ausgegangen wurde, erwiesen sich die Produkte jedoch stets als zu sauerstoffreich. Offenbar sind zwei Spaltungswege A bzw. B möglich (vorstehende Formeln).

Das offenkettige Produkt XXI, das wir für den höheren Sauerstoffgehalt des Substanzgemisches verantwortlich machen, ließ sich nicht isolieren, es ist auch spektroskopisch nicht ohne weiteres von den Verbindungen VIII unterscheidbar, weil die schwache Bande der ditertiären Doppelbindung von der Amid-Carbonylbande verdeckt wird.

Setzt man der Phosphorsäure eine kleine Menge Kaliumphosphat zu, das bekanntlich Aldolreaktionen katalysiert, so cyclisiert sich das offenkettige Produkt XXI zu VIII und IX, und die erhaltenen Verbindungen geben nunmehr einwandfreie Analysen. Das Verhältnis von β,γ - zu α,β -ungesättigtem Keton ist unter diesen Decarboxylierungsbedingungen 66% : 34% (bestimmt durch quantitative IR-Spektroskopie), was von dem oben genannten Wert für die Decarboxylierung der ungesättigten Säure VIa abweicht. Dies beruht auf der isomerisierenden Wirkung der Phosphorsäure.

Erstaunlicherweise erhält man auch dehydratisierte und decarboxylierte Produkte VIIa bzw. Xa, wenn man versucht, aus der Ketolsäure Va Kondensationsprodukte mit Pyrrolidin bzw. Malodinitril herzustellen, selbst wenn die Bedingungen mild gehalten werden (azeotrope Destillation des Reaktionswassers mit Benzol¹⁶⁾). Es läßt sich zur Zeit noch nicht entscheiden, ob dabei zunächst Wasser abgespalten und dadurch eine vinyloge β -Ketonsäure gebildet wird, die leicht decarboxyliert, oder ob ein ähnlicher cyclischer Übergangszustand wie bei der Verseifung anzunehmen ist. Übereinstimmend mit beiden Möglichkeiten ist die Desoxysäure XIIa unter den vorstehenden Bedingungen nicht decarboxylierbar.

Das Enamin VIIa läßt sich leicht zu einem Gemisch von VIIIa und IXa verseifen. Es ist umgekehrt auch aus VIIIa darstellbar. Die Doppelbindungen in VIIa nehmen die formulierte *s-cis*-Lage ein, wie sich aus dem langwelligigen UV-Maximum (λ_{\max} 303 nm, $\log \epsilon = 4,00$) ergibt. Cyclische konjugierte Diene mit beiden Doppelbindungen in einem Ring (homoannulare bzw. *s-cis*-Form) absorbieren bei längeren Wellen ($\Delta\lambda \approx 35$ nm) als die entsprechenden heteroannularen Diene (*s-trans*-Formen)¹⁷⁾. Enamine mit konjugierten heteroannularen Dienbildungen haben ihr Absorptionsmaximum

¹⁶⁾ M. E. HERR u. F. W. HEYL, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1918, 5927 (1953).

¹⁷⁾ L. F. FIESER, M. FIESER u. S. RAJAGOPALAN, J. org. Chemistry **13**, 800 (1948).

bei etwa 279–282 nm¹⁶⁾, die Differenz gegenüber dem Maximum von VIIa (etwa 20 nm) spricht also eindeutig für die Struktur VIIa. Das IR-Spektrum liefert das gleiche Ergebnis. Konjugierte Diene mit s-cis-Struktur absorbieren um 15–27 cm⁻¹ niedriger als die entsprechenden s-trans-Formen¹⁸⁾. Für 3-Enamine in der Steroidreihe mit einem konjugierten Dien-System, das wegen der Methylgruppe an C-10 notwendigerweise die s-trans-Struktur haben muß, werden Absorptionsmaxima zwischen 1602 und 1613 cm⁻¹ angegeben¹⁹⁾, vgl. auch ²⁰⁾. Das Enamin VIIa absorbiert dagegen bei 1590 cm⁻¹.

Das Malodinitril-Kondensationsprodukt Xa ist auch aus VIIIa erhältlich. Durch die exocyclische Doppelbindung wird die Ringdoppelbindung in diesem Falle in die Konjugationsstellung gezwungen. Im UV-Spektrum tritt dementsprechend eine Bande bei 310 nm (log $\epsilon = 4,23$) auf, die etwa der Absorption des Benzalmalodinitrils entspricht²¹⁾²²⁾. Analog findet sich im IR-Spektrum die starke Bande der s-trans-Dienstruktur bei 1610 cm⁻¹ (vgl. oben) und die Bande des α,β -ungesättigten Nitrils bei 2225 cm⁻¹.

Das Octahydroisochinolon-Derivat VIIIa geht bei der WOLFF-KISHNER-Reduktion in das Desoxyprodukt XIa über, das auf einem unabhängigen Wege darstellbar ist²⁴⁾. Beide Verbindungen geben das gleiche IR-Spektrum, ihre Pikrate schmelzen bei der Mischschmelzpunktsprobe ohne Depression.

Es sei lediglich erwähnt, daß wir²⁵⁾ zahlreiche Versuche angestellt haben, das nicht konjugierte Olefinketon VIIIa in das konjugierte System (IXa) umzulagern. Für Reaktionen dieses Typs existieren Erfahrungen in der Octalonreihe²⁶⁾. Tatsächlich erfolgt besonders in saurem Medium eine Isomerisierung, die jedoch stets nur zu einem Gemisch mit einem überwiegenden Anteil von VIIIa führt. Offensichtlich ist also die ditertiäre Doppelbindung stabiler als in Konjugationsstellung.

¹⁸⁾ J. L. H. ALLAN, G. D. MEAKINS u. M. C. WHITING, J. chem. Soc. London 1955, 1874.

¹⁹⁾ J. L. JOHNSON, M. E. HERR, J. C. BABCOCK, A. E. FONKEN, J. E. STAFFORD u. F. W. HEYL, J. Amer. chem. Soc. 78, 430–436 (1956).

²⁰⁾ G. STORK u. G. BIRNBAUM, Tetrahedron Letters 1961, 313.

²¹⁾ E. HERTEL u. K. A. HOFFMANN, Z. physik. Chem. (B) 50, 381 (1941).

²²⁾ Der Phenylrest ergibt in derartigen Verbindungen etwa die gleiche bathochrome Verschiebung wie eine Äthylengruppe²³⁾.

²³⁾ F. BOHLMANN, Chem. Ber. 84, 490 (1951).

²⁴⁾ R. GREWE, R. HAMANN, G. JACOBSEN, E. NOLTE u. K. RIECKE, Liebigs Ann. Chem. 581, 110 (1953).

²⁵⁾ Versuche von G. LANDSCHULZ.

²⁶⁾ J. W. POWELL u. M. C. WHITING, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 412; B. ELLIS, V. PETROW, M. STANSFIELD u. G. WESTON, J. chem. Soc. (London) 1960, 2389; A. G. ARMOUR, G. BÜCHI, A. ESCHENMOSER u. A. STORNI, Helv. chim. Acta 42, 2233 (1959); F. B. COLTON, L. N. NYSTED, B. RIEGEL u. A. L. RAYMOND, J. Amer. chem. Soc. 79, 1123 (1957); A. L. WILDS u. N. A. NELSON, J. Amer. chem. Soc. 75, 5366 (1953).

Es sei dahingestellt, ob dies darauf beruht, daß in VIIIa eine Halb-Wannenform des Cyclohexenonringes gebildet werden kann, in der die PITZER-Spannung niedriger liegt als in der entsprechenden Halb-Sesselform, vgl. auch²⁷⁾.

Experimenteller Teil²⁸⁾

1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (Va)

a) Durch alkalische Verseifung des Methylesters IIa

10 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (IIa) werden in einer Lösung von 4 g Ätznatron in 70 ml ausgekochtem Wasser unter Stickstoff bis zur Lösung gerührt oder geschüttelt (etwa 30 Stunden). Dann versetzt man unter Kühlen mit 9 ml Eisessig, filtriert von geringen Verunreinigungen ab und gießt langsam auf ein Gemisch von 100 g Eis und 25 ml konz. Salzsäure, dem man einige Impfkristalle zugesetzt hat. Die sich abscheidenden weißen Kristalle sind für die weitere Verarbeitung hinreichend rein. Durch Umkristallisieren aus Äthylglykol oder Eisessig erhält man das reine Produkt. F. 215—217° (Zers.). Ausbeute 90%.

$C_{19}H_{23}NO_5$ (345,38) ber.: C 66,07; H 6,71; N 4,06%;
gef.: C 65,74; H 6,40; N 4,25%.

IR-Spektrum (in KBr):

710 cm^{-1} (s), 760 cm^{-1} (m) (monosubst. Benzol), 1590 cm^{-1} (ss, breit) (Amid—C=O), 1710 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} (ss) (Keton—C=O und Säure—C=O), 2500 cm^{-1} (w, breit) (O—H-Valenz in COOH), 3500 cm^{-1} (s, breit) (O—H-Valenz).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Aus vorstehender Verbindung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Tetrahydrofuran in Gegenwart von etwas Eisessig. F. 232—234° (Zers.) (aus Dioxan/Wasser).

$C_{25}H_{27}N_5O_8$ (525,52) ber.: N 13,33; gef.: N 13,24%.

Methylester: Man versetzt eine Aufschwemmung von 0,5 g der vorstehenden Säure in 3 ml Dioxan mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur schwachen Gelbfärbung, erwärmt bis zur Lösung und läßt auskristallisieren. F. 222—224° (85% d. Th.). Der Mischschmelzpunkt mit IIa gibt keine Depression.

b) Durch Halolyse des Methylesters IIa

0,8 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (IIa), 1,5 g Lithiumjodid und 25 ml trockenes Pyridin werden 8 Stunden unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Man destilliert das Pyridin ab, versetzt den Rückstand mit Wasser, filtriert über Kohle, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und impft. Es fallen 0,4 g gelbliche Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren aus Äthylglykol bei 215—217° (Zers.) schmelzen. Der wie vorstehend hergestellte Methylester der Säure ist nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit IIa identisch.

²⁷⁾ D. J. BAISTED u. J. S. WHITEHURST, J. Chem. Soc. London 1961, 4089.

²⁸⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Heitzisch „BOETIUS“ bestimmt, sie sind korrigiert. Für die Aufnahme der Spektren danken wir den Herren Dr. GLUCH (IR-Spektren) und Dipl.-Chem. FABIAN herzlich.

c) Durch O-Alkylspaltung aus dem tert.-Butylester IIIa

0,5 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbo-tert.-butoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolin-(6) (IIIa) werden bis zum Aufhören der Isobutylen-Entwicklung in 3 ml Eisessig gekocht (etwa 5 Stunden). Dann engt man i. V. auf etwa 1 ml ein und erhält beim Abkühlen 0,3 g weiße Kristalle, F. 210–212° (Zers.), die mit der vorstehend beschriebenen Säure identisch sind.

d) Durch Umlagerung und Verseifung von Ia

Wie unter a) aber mit 1-Carbomethoxy-2-benzyl-3-aza-3-acetyl-6-hydroxy-6-methylbicyclo-[3,3,1]-nonanon-(9) (Ia). Ausbeute 92% d. Th.

1-p-Methoxybenzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (Vb)

Wie vorstehend nach a) aus IIb) oder nach d) aus Ib. Farblose Kristalle aus Dioxan/Hexan. F. 179–181° (Zers.). Ausbeute 80% d. Th.

$C_{20}H_{25}NO_6$ (375,41) ber.: C 63,98; H 6,71; N 3,73%;
gef.: C 64,28; H 6,83; N 3,76%.

IR-Spektrum (in KBr): 790 cm^{-1} (m), 830 cm^{-1} (m) (1,4-disubst. Benzol), 1590 cm^{-1} (ss, Schultern bei 1620 cm^{-1} und 1640 cm^{-1}) (Amid—C=O), 1720 cm^{-1} (ss, asymmetrisch) (Keton—C=O und Säure—C=O), 2500 cm^{-1} (w, breit) (O—H-Valenz in —COOH), 3500 cm^{-1} (w) (O—H-Valenz).

Methylester: Durch Zugabe von ätherischer Diazomethanlösung zur Aufschwemmung der Säure in Methanol. F. 156–158°; gibt keine Mischschmelzpunkt-Depression mit IIb.

1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (Vc)

Wie obenstehend nach a) aus IIc oder nach d) aus Ic. Farblose Kristalle aus Essigester. F. 206–209° (Zers.). Ausbeute 80% d. Th.

$C_{21}H_{27}NO_7$ (405,43) ber.: C 62,21; H 6,71; N 3,46%;
gef.: C 62,03; H 6,92; N 3,52%.

IR-Spektrum (in KBr): 770 cm^{-1} (m), 820 cm^{-1} (m) 860 cm^{-1} (w) (1,2,4-trisubst. Benzol) 1610 cm^{-1} (ss, breit) (Amid—C=O), 1710 cm^{-1} (ss) (Keton—C=O und Säure—C=O), 2500–2600 cm^{-1} (w) (O—H-Valenz in COOH), 3500 cm^{-1} (s) (O—H-Valenz).

Methylester: Mit ätherischer Diazomethanlösung wie vorstehend. F. 165–166°. Der Mischschmelzpunkt mit IIc gibt keine Depression.

1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-octahydroisochinolin-(6)- $\Delta^{5,10}$ (VIa)

a) Durch Verseifung von IVa

0,35 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-octahydroisochinolon-(6)- $\Delta^{5,10}$ (IVa) werden in 10 ml luftfreier 2n-Natronlauge unter Stickstoff bis zur Lösung gerührt oder geschüttelt (etwa 5 Stunden) und dann in verdünnte Salzsäure gegossen. Es fallen 0,28 g (83% d. Th.) kleine warzenförmige Kristalle aus, die mit Wasser und Methanol sorgfältig gewaschen werden und dann praktisch rein sind. F. 156° unter starker Gasentwicklung. Die Substanz ließ sich bisher nicht umkristallisieren.

$C_{19}H_{21}NO_4$ (327,37) ber.: C 69,70; H 6,47; N 4,28%;
gef.: C 69,25; H 6,56; N 4,23%.

UV-Spektrum (in Methanol, Phenylabsorption mit Va kompensiert): λ_{\max} 233 nm ($\log \epsilon = 4,11$).

IR-Spektrum (in KBr): 710 cm^{-1} (m), 780 cm^{-1} (m) (monosubst. Benzol), 1590 cm^{-1} (ss), (Amid-C=O), 1960 cm^{-1} (ss) (Keton-C=O, α, β -ungesättigt), 1730 cm^{-1} (ss) (Säure-C=O), etwa 2500 cm^{-1} (s, breit) (O—H-Valenz in COOH), 3450 cm^{-1} (s, breit) (O—H-Valenz).

Methylester: Aus vorstehender Säure mit ätherischer Diazomethan-Lösung. F. 150 bis 152°. Der Mischschmelzpunkt mit IVa gibt keine Depression.

b) Durch Dehydratisierung der Ketolsäure Va

5 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (Va) werden unter Wasserkühlung vorsichtig mit 25 ml konz. Schwefelsäure versetzt und bis zur völligen Lösung gerührt oder geschüttelt (etwa 6 Stunden). Dann gibt man die gelbbraune Lösung auf etwa 100 g Eis und wäscht die ausgeschiedenen Kristalle mit Wasser und Methanol. F. 138–142° unter starker Gasentwicklung. Ausbeute 4,5 g (94% d. Th.). Der wie vorstehend erhaltene Methylester ist mit IVa identisch.

c) Aus dem tert.-Butylester IIIa

1 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbo-tert.-butoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (IIIa) wird in 10 ml konz. Schwefelsäure über Nacht stehen gelassen, die Lösung auf Eis gegeben und die abgeschiedenen Kristalle wie vorstehend isoliert. F. 140–143° unter lebhafter Gasentwicklung. Die Reaktion mit Diazomethan liefert den Ester IVa.

1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolin (XIIa)

a) Durch reduktive Desulfurierung des Va-Dithioäthylenketals

2 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (Va) und 1,5 ml Dithio-äthylenglykol in 30 ml abs. Äther werden unter Stickstoff und Eiskühlung mit 10 ml Borfluorid-Ätherat versetzt. Innerhalb einer Minute entsteht eine klare Lösung, die man 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen läßt. Man gibt auf Eis und neutralisiert mit Kaliumbicarbonat. Beim Ansäuern der wäßrigen Phase mit konz. Salzsäure fällt ein Öl aus, das bald kristallisiert. Ausbeute 80% d. Th. Eine Probe wurde bei 0,01 Torr sublimiert. F. 260–262°.

1,68 g des vorstehenden rohen Dithioäthylenketals werden mit 20 g RANEY-Nickel (neutral) in 100 ml abs. Alkohol unter Rühren 6 Stunden auf 80° erwärmt, heiß filtriert und das RANEY-Nickel sorgfältig mit heißem Alkohol ausgewaschen. Die vereinigten Alkohollösungen hinterlassen nach dem Abdampfen ein rotes Öl, das man mit verdünnter Natronlauge extrahiert. Beim Ansäuern fallen 0,99 g gelbliche Kristalle aus (75% d. Th.), die sich durch Sublimation bei 0,01 Torr oder Umkristallisieren aus Dioxan reinigen lassen. F. 255°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (331,40) ber.: C 68,86; H 7,60; N 4,23%;
gef.: C 69,07; H 7,75; N 4,22%.

b) Durch WOLFF-KISHNER-Reduktion der Ketolsäure Va

3,5 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolin-(6) (Va) werden mit 5 ml 85proz. Hydrazinhydrat und 3 g Ätzkali in 20 ml Diglykol 100 Minuten auf 130° unter Rückfluß erwärmt, der Kühler entfernt und die Temperatur langsam innerhalb 2 Stunden auf 180° gesteigert. Man hält noch 100 Minuten bei dieser Temperatur und schließlich noch 45 Minuten auf 190°, kühlt ab und versetzt mit 60 ml Wasser. Geringe Mengen ausgeschiedenen Öls werden mit Äther extrahiert und die wäßrige Lösung mit konz. Salzsäure vorsichtig und unter Kühlen auf pH 1 angesäuert. Nach dem Animpfen kristallisieren 2,3 g fast farblose Kristalle aus (69%). F. 255° (Dioxan).

1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (XIIIa)

Die vorstehende Säure (XIIa) wird in der dreifachen Menge Dioxan aufgeschwemmt und mit ätherischer Diazomethan-Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert direkt und praktisch rein aus. Es kann aus Essigester umkristallisiert werden. F. 173°. Ausbeute 85% d. Th.

$C_{20}H_{28}NO_4$ (345,42) ber.: C 69,54; H 7,88; N 4,06%;
gef.: C 69,54; H 7,89; N 4,02%.

IR-Spektrum (in $CHCl_3$): 705 cm^{-1} (m) (monosubst. Benzol), 1640 cm^{-1} (ss) (Amid—C=O), 1720 cm^{-1} (s) (Ester—C=O), 3520 cm^{-1} (m, breit) (O—H-Valenz, Wasserstoffbrücke).

Der Ester XIIIa läßt sich verseifen, indem man mit überschüssiger 10proz. Ätzkali-lösung in Glykol 5 Minuten auf 200° erwärmt, nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt und ansäuert.

1-Benzyl-2-acetyl-octahydroisochinolon-(6) (Isomerengemisch VIIIa/IXa bzw. reines VIIIa)

1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-octahydroisochinolon-(6)- $\Delta^{5,10}$ (VIa) wird im Wasserstrahlvakuum bis zur völligen Entgasung auf 140–150° erwärmt und anschließend im Feinvakuum destilliert. Kp. $0,001$ 174–178° bzw. Kp. $0,04$ 195–198°. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{18}H_{21}NO_2$ (283,36) (Isomerengemisch VIIIa/IXa)
ber.: C 76,29; H 7,47; N 4,94%;
gef.: C 76,25; H 7,21; N 4,83%.

Im IR-Spektrum (in CCl_4) finden sich u. a. folgende Banden: 820 cm^{-1} (m) (C—H-wagging in $R_2C=CHR$, Verbindung IXa), 1690 cm^{-1} (s) (C=O, α, β -ungesättigt, Verbindung IXa), 1730 cm^{-1} (ss) (C=O, nicht konjugiert, Verbindung VIIIa).

Beim Verreiben des glasig erstarrenden Öls mit Äther und Animpfen kristallisieren etwa 75% der Gesamtmenge. F. 103–104°. Das Produkt stellt das Keton mit ditertiärer Doppelbindung dar.

$C_{18}H_{21}NO_2$ (283,36) ber.: C 76,29; H 7,47; N 4,94%;
gef.: C 76,03; H 7,54; N 5,07%.

UV-Spektrum (in Methanol) λ_{max} 280 nm $\log \epsilon = 1,30$. Das IR-Spektrum zeigt die vorstehenden Banden mit Ausnahme der Banden bei 820 cm^{-1} und 1690 cm^{-1} .

Die quantitative IR-Spektroskopie (Auswertung der Bande bei 1730 cm^{-1} des destillierten Rohprodukts liefert ein Verhältnis des ditertiären zum α, β -ungesättigten Keton (VIIIa zu IXa) von 80%:20%.

b) Aus der Ketolsäure Va

In einem EBLENMEYER-Kolben werden 100 ml Phosphorsäure ($d = 1,68$) vorsichtig mit 10 g Kaliumhydrogencarbonat versetzt und auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Man gibt allmählich 20 g der Ketolsäure Va zu und erhitzt unter häufigem Umschwenken bis zur Beendigung der Gasentwicklung (etwa 30–45 Minuten). Die abgekühlte Lösung wird auf 300 g Eis gegeben und mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Man extrahiert dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid, wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird noch warm mit 150 ml Äther versetzt, angeimpft, gut durchgerührt und zwei bis drei Tage verschlossen stehen gelassen. Nach Filtrieren und Waschen mit Äther erhält man 8,5–10,2 g (52–62%) Kristalle, F. 102–104°, die mit dem vorstehend beschriebenen Produkt identisch sind.

Aus der Mutterlauge lassen sich durch Eindampfen und Destillation im Feinvakuum (s. o.) noch 5,5–3,8 g (32,5 bis 23%) Isomerengemisch gewinnen, die nicht mehr kristallisieren.

Die quantitative IR-Spektroskopie eines nach der Decarboxylierung ohne Kristallisation destillierten Produkts ergab ein Verhältnis VIIIa:IXa von 66%:34%.

Das aus der Kristallisationsmutterlauge gewonnene Isomerengemisch enthält noch etwa 15% VIIIa (IR-Analyse).

1-(4'-Methoxybenzyl)-2-acetyl-octahydroisochinolon-(6) (Isomerengemisch VIII b/IX b bzw. VIII b)

Wie vorstehend aus 1-(4'-Methoxybenzyl)-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6). Kp._{0,001} 204°. Ausbeute 75%. (Isomerengemisch.)

C₁₉H₂₃NO₃ (313,38) ber.: C 72,82; H 7,40; N 4,47;
gef.: C 72,28; H 7,52; N 4,67.

IR-Spektrum (in CHCl₃): 830 cm⁻¹ (m) (C—H-wagging im 1,4-disubstituierten Aromaten), 1640 cm⁻¹ (ss) (Amid—C=O), 1670 cm⁻¹ (Schulter) (α,β-ungesättigtes Keton), 1725 cm⁻¹ (ss) (Keton—C=O). Durch Verreiben mit Äther und Animpfen läßt sich das reine Isomere mit ditertiärer Doppelbindung (VIII b) gewinnen. F. 110–112°.

C₁₉H₂₃NO₃ (313,38) ber.: C 72,82; H 7,40; N 4,47;
gef.: C 72,33; H 7,68; N 4,57.

Das IR-Spektrum ist mit dem des Isomerengemisches bis auf die fehlende Bande des α,β-ungesättigten Ketons bei 1670 cm⁻¹ identisch.

1-(3',4'-Dimethoxy-2-acetyl-octahydroisochinolin-(6) (Isomerengemisch VIII c/IX c bzw. IX c)

Wie vorstehend aus 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6). Kp._{0,1} 227–230°. Ausbeute 70%. Daraus IX c, F. 126–128° (Isopropanol).

C₂₀H₂₅NO₄ (343,41) ber.: C 69,95; H 7,33; N 4,08;
gef.: C 69,92; H 7,37; N 4,10.

IR-Spektrum (in CHCl₃): 820 cm⁻¹ (m), 860 cm⁻¹ (w) (C—H-wagging im 1,2,4-trisubst. Benzol), 1630 cm⁻¹ (ss) (Amid—C=O), 1670 cm⁻¹ (Schulter) (α,β-ungesättigtes Keton), 1720 cm⁻¹ (ss) (Keton—C=O).

1-Benzyl-octahydroisochinolin-Δ^{9·10} (XI a)

3,3 g der ungesättigten Säure VI a werden wie vorstehend beschrieben decarboxyliert und das Produkt im rohen Zustand mit 1,5 ml Hydrazinhydrat, 2,5 g Ätzkali und 25 ml Diglykol im Metallbad 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Dann entfernt man den Kühler und steigert die Temperatur innerhalb 4 Stunden langsam auf 190°. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, dreimal mit Äther extrahiert, über Ätznatron getrocknet und der Rückstand nach Vertreiben des Äthers destilliert. Bei etwa 150°/1 Torr gehen etwa 0,5 g XI a über. Das in Äther erhältliche Pikrat schmilzt bei 154–157°, es gibt mit einem authentischen Präparat ²⁴⁾ keine Depression des Mischschmelzpunkts.

1-Benzyl-2-acetyl-6-pyrrolidyl-hexahydro-isochinolin- $\Delta^{5\cdot6;9\cdot10}$ (VIIa)

a) Aus 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (Va)

2 g (5,8 m Mol) der Hydroxysäure Va werden mit 0,50 ml (7 mMol) Pyrrolidin und 50 ml Benzol versetzt und am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis sich kein Wasser und Kohlendioxyd mehr bildet. Dann destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und verreibt den Rückstand mit 5 ml trockenem Äther. Man erhält 2,15 g (93,5% d. Th.) gelbe Kristalle vom F. 145—155°, die sich aus Essigester oder Dioxan umkristallisieren lassen. F. 154 bis 157° (Zers.).

$C_{22}H_{28}N_2O$ (336,46) ber.: C 78,53; H 8,39; N 8,33%;
gef.: C 78,17; H 8,41; N 8,22%.

UV-Spektrum (in Äther): λ_{\max} 304 nm ($\log \epsilon = 4,00$). IR-Spektrum (in KBr): 705 cm^{-1} (s) (monosubst. Benzol), 1590 cm^{-1} (ss) (C=C konjugiert in s-cis-Dien), 1650 cm^{-1} (ss) (Amid—C=O), 3060 cm^{-1} (w) (C—H-Valenz in $R_2C=CHR$).

b) Aus 1-Benzyl-2-acetyl-octahydroisochinolon-(6)- $\Delta^{9\cdot10}$ (VIIIa)

1,9 g (6,7 mMol) VIIIa und 0,60 ml (8,4 mMol) Pyrrolidin in 50 ml Benzol werden wie vorstehend azeotrop entwässert und aufgearbeitet. Man erhält 97,7% Rohprodukt. Das aus Dioxan umkristallisierte Produkt gibt mit dem vorstehend beschriebenen keine Depression des Mischschmelzpunkts und zeigt das gleiche UV- und IR-Spektrum.

Verseifung des Enamins VIIa

1 g 1-Benzyl-2-acetyl-6-pyrrolidyl-hexahydroisochinolin- $\Delta^{5\cdot6;9\cdot10}$ (VIIa) werden mit 50 ml Dioxan, 3 ml Eisessig, 3 ml Wasser und 1,5 g Natriumacetat 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Von der entstehenden roten Lösung destilliert man 25 ml Lösungsmittel im schwachen Vakuum ab, versetzt den Rückstand mit 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 15 ml Methylenchlorid. Der Extrakt wird mit verdünnter Salzsäure, Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. zur Trockne gedampft. Schließlich destilliert man den Rückstand bei 178—182° und 0.001 Torr und erhält ein Produkt, dessen IR-Spektrum mit dem des Isomerengemisches VIIIa/IXa völlig übereinstimmt (Ausbeute 70% d. Th.). Durch Animpfen und Verreiben mit Äther lassen sich 0,38 g (45% d. Th.) Kristalle vom F. 100—103° gewinnen, die mit reinem VIIIa keine Depression des Mischschmelzpunktes geben.

1-Benzyl-2-acetyl-6-(dicyanomethylen)-octahydroisochinolin- $\Delta^{5\cdot10}$ (Xa)

a) Aus 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (Va)

10 g (29 mMol) der Hydroxysäure Va werden mit 2,9 g (44 mMol) Malodinitril, 0,2 ml Pyrrolidin und 4 ml Eisessig in 55 ml Toluol suspendiert und am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis sich kein Wasser und Kohlendioxyd mehr bildet (etwa 4 Stunden). Nach dem Abkühlen wäscht man fünfmal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft i. V. zur Trockne. Der Rückstand wird mit Äther verrieben, wobei Kristallisation eintritt. Man erhält gelbe Kristalle, die aus Essigester umkristallisiert werden. F. 160—163°. Ausbeute 50% d. Th.

$C_{21}H_{21}N_3O$ (331,40) ber.: C 76,10; H 6,39%;
gef.: C 76,13; H 6,76%.

UV-Spektrum (in Methanol): λ_{\max} 310 nm ($\log \epsilon = 4,23$). IR-Spektrum (in KBr): 705 cm^{-1} (s) monosubst. Benzol), 1560 cm^{-1} (s), 1610 cm^{-1} (ss) (C=C-konjugiert), 1650 cm^{-1} (ss) (Amid-C=O), 2225 cm^{-1} (C \equiv N-konjugiert), 3030 cm^{-1} (w) (C-H-Valenz in R₂C=CHR).

b) Aus 1-Benzyl-2-acetyl-octahydroisochinolon-(6)-A^{9.10} (VIIIa)

1,3 g (4,6 mMol) VIIIa werden mit 0,45 g (6,9 mMol) Malodinitril, 0,1 g β -Alanin und 4 ml Eisessig in 50 ml Benzol am Wasserabscheider und Rückflußkühler erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet (etwa 2 Stunden) und die Mischung wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 75,7% Rohprodukt, aus dem durch Umkristallisieren aus Essigester das reine Produkt, F. $160-163^\circ$ erhältlich ist. Es gibt keine Depression des Schmelzpunkts mit dem vorstehend beschriebenen Produkt.

Bestimmung der pK_a^x -Werte

3 mMol der betreffenden Säure wurde in 100 ml Äthylenglykolmonoäthyläther/Wasser (50/50 Vol.-%) gelöst und unter Rühren (Magnetrührer) in einem Wasserbad von 25° mit n/10 Natronlauge versetzt. Der sich jeweils einstellende pH-Wert wurde mit der Glaselektrode und einem pH-Meßgerät RFT 7007 des VEB Funkwerke Erfurt gemessen und das Ergebnis graphisch ausgewertet. Das benützte handelsübliche Lösungsmittel hat einen Blindverbrauch an Lauge, der auch nach Reinigung nicht verschwindet (vgl.¹¹) und von der zur Neutralisation verbrauchten Lauge abzuziehen ist. Von dem erhaltenen Wert wird der Halbneutralisationspunkt errechnet. Die Ergebnisse der Bestimmungen finden sich in Tabelle 1.

Merseburg und Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg und Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden.

Bei der Redaktion eingegangen am 25. Januar 1964.