

Synthesen in der Isochinolinreihe. IV

## Kinetik der Addition von Methylvinylketon an 1-Acetyl-2-benzyl-3-carbomethoxy-4-piperidon und der Umlagerung des 3-Azabicyclo-[3,3,1]-nonan-6-ol-9-on-Systems in das Decahydro-isochinolinsystem

### Ein Beitrag zur Kinetik der MICHAEL-Addition

Von H. G. O. BECKER, G. BERGMANN<sup>1)</sup> und L. SZABÓ<sup>2)</sup>

Mit 3 Abbildungen

#### Inhaltsübersicht

Die MICHAEL-Addition von Methylvinylketon an 1-Acetyl-2-benzyl-3-carbomethoxy-4-piperidon (**2**) in Gegenwart von Triäthylamin in Methanol wird mit Hilfe der UV-Spektrophotometrie kinetisch untersucht. Die unter diesen Bedingungen irreversible Bildung von 1-Carbomethoxy-2-benzyl-3-acetyl-6-methyl-6-hydroxy-3-aza-bicyclo-[3,3,1]-nonanon-(**9**) (**4**) gehorcht dem kinetischen Gesetz  $-d[\mathbf{2}]/dt = k[\mathbf{2}\text{-Enolat}][\text{Methylvinylketon}]$ .

Die Gleichgewichtsparameter des vorgelagerten Enol-Enolat-Gleichgewichts und die Aktivierungsparameter der Additionsreaktion werden bestimmt.

Die Umlagerung des Bicyclo-[3,3,1]-nonan-Systems **4** in das Decalinsystem (1-Benzyl-2-acetyl-6-keto-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolin **5**) in Gegenwart von Natriummethylat in Methanol wird von einer Rückspaltungsreaktion **4** → **2** begleitet. Umlagerungsreaktion und Rückspaltungsreaktion gehorchen jeweils der ersten Ordnung bezüglich **4** und Methylat. Die Umlagerungsreaktion ist besonders bei tieferer Temperatur gegenüber der Rückspaltung begünstigt (Faktor 10–26). Die Rückspaltung des Isochinolins (**5** → **2**) ließ sich nur größenordnungsmäßig bestimmen; sie stellt die bei weitem langsamste Teilreaktion dar.

Obwohl die MICHAEL-Addition<sup>3)</sup> eine außerordentlich wichtige präparative Methode darstellt — man denke z. B. an ihre Bedeutung in der Steroid-Synthese — existieren nur wenige Untersuchungen zur Kinetik dieser Reaktion.

<sup>1)</sup> Diplomarbeit THC Merseburg 1965.

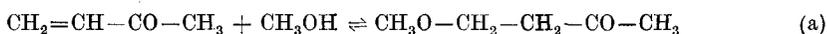
<sup>2)</sup> Studienaufenthalt THC Merseburg 1966.

<sup>3)</sup> E. D. BERGMANN, D. GINSBURG u. R. PAPP0, *Org. Reactions* **10**, 179 (1959).



**3** → **4** die normalerweise reversible MICHAEL-Addition praktisch irreversibel, so daß sich die Kinetik erheblich vereinfacht.

Für die analytische Verfolgung der Additionsreaktion wurde die Tatsache ausgenützt, daß der Piperidonester **2** sowohl im festen Zustand als auch in Lösung in der Enolform vorliegt<sup>12)</sup>, deren Konzentrationsabnahme sich UV-spektroskopisch verfolgen läßt ( $\lambda_{\max}$  252 nm,  $\log \varepsilon = 3,98$ ). Da bei der MICHAEL-Addition **2** → **3** die Möglichkeit zur Enolisierung verloren geht, mißt man damit den eigentlichen Additionsschritt  $k_a$ , der nach den präparativen Erfahrungen langsamer ist als die nachfolgende Aldol-Cyclisierung. Als Konkurrenzreaktion bei der Umsetzung in Methanol ist die Addition des Methylvinylketons an das Lösungsmittel zu erwarten:



Es zeigte sich, daß diese Reaktion in Gegenwart von Triäthylamin im gewählten Konzentrationsbereich nicht nennenswert ins Gewicht fällt<sup>13)</sup>. Um diese Konkurrenzreaktion mit voller Sicherheit auszuschalten, wurde das Methylvinylketon im hohen Überschuß eingesetzt und außerdem noch Methoxybutanon zugegeben, so daß gewissermaßen ein Puffersystem entsteht, in dem der Gehalt an Methylvinylketon konstant bleibt<sup>14)</sup>.

Die Reaktion ist unter diesen Verhältnissen bis zu Umsätzen von über 90% pseudoerster Ordnung:

$$-d[\text{EH}]/dt = k_a^1 [\text{EH}]^{15)} \quad (\text{b})$$

Durch Auftragen von  $k_a^1$  gegen die Konzentration an Vinylmethylketon erhält man die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung als Steigung der Geraden:

$$k_a^1 = k_a^{2'} [\text{VMK}] \quad (\text{c})$$

<sup>12)</sup> H. G. O. BECKER u. H. HAUFFE, Z. Chem. **1**, 157 (1961).

<sup>13)</sup> Es war allerdings nicht möglich, die Reaktion direkt in der Meßküvette zu verfolgen: Der Piperidonester **2** müßte hierzu etwa  $10^{-4}$ -molar eingesetzt werden, und das Methanol liegt dann in einem so großen Überschuß vor, daß die in Gegenwart von Triäthylamin an sich sehr langsame Bildung des Methoxybutanons die höhere Effektivgeschwindigkeit erhält. Wenn der Piperidonester **2** 0,1-molar angewandt wurde, traten keinerlei Schwierigkeiten auf.

<sup>14)</sup> Aus der bekannten Gleichgewichtskonstanten für die Reaktion (a) von etwa 23 bei 19°C<sup>9)</sup> ergibt sich, daß das Methylvinylketon unter den angewandten Bedingungen in einer konstanten Konzentration von etwa 0,05–0,07 Mol/l vorliegen muß. Tatsächlich liegt die Konzentration höher, da sich das Gleichgewicht (a) in Gegenwart von Triäthylamin sehr langsam einstellt.

<sup>15)</sup> Im folgenden werden nachstehende Symbole benutzt: EH Enol von **2**; E<sup>-</sup> Enolat von **2**; Et<sub>3</sub>N Triäthylamin; Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup> Triäthylammonium-ion; VMK Vinylmethylketon;  $k_a^1, k_a^2, k_a^{2'}$  Geschwindigkeitskonstanten erster bzw. zweiter Ordnung für die Addition;  $k_u^1, k_u^2, k_r^1, k_r^2$  Geschwindigkeitskonstanten erster bzw. zweiter Ordnung für die Umlagerung bzw. Rückspaltung.

Man erhält eine einwandfreie, durch den Nullpunkt gehende Regressionsgerade, wodurch die oben gemachten Voraussetzungen gleichzeitig ihre Rechtfertigung erhalten.

Zur Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des Katalysators Triäthylamin wurde die Konzentration an Ketoester **2** und Methylvinylketon (im hohen Überschuß) konstant gehalten und die Aminkonzentration variiert. Wie man aus Abb. 1 erkennt, existiert nicht eine gleiche einfache Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante  $k_a^1$  wie beim Methylvinylketon. Es ist deshalb anzunehmen, daß nicht das Enol der eigentliche Additionspartner des Methylvinylketons ist, sondern das Enolat, für dessen Konzentration gilt:



$$K_{\text{EH}} = \frac{[\text{E}^-][\text{Et}_3\text{NH}^+]}{[\text{EH}][\text{Et}_3\text{N}]} \approx \frac{[\text{E}^-]^2}{[\text{EH}][\text{Et}_3\text{N}]} \quad (\text{e})$$

$$[\text{E}^-] = \text{const} \sqrt{[\text{Et}_3\text{N}]} \quad (\text{f})$$

Da pro Mol Enolat ein Mol Triäthylammoniumionen entsteht, können die beiden Konzentrationen gleichgesetzt werden, so daß man (f) erhält.

Die in (e) gemachte Approximation ist dann gerechtfertigt, wenn  $K_{\text{EH}}$  einen kleinen Wert hat ( $\ll 10^{-3}$ ), so daß  $[\text{EH}]$  und  $[\text{Et}_3\text{N}]$  praktisch konstant bleiben, was im vorliegenden Fall annähernd erfüllt ist (vgl. Tab. 1).

Die Auftragung der Geschwindigkeitskonstante pseudoerster Ordnung über  $\sqrt{[\text{Et}_3\text{N}]}$  ergibt tatsächlich eine Gerade, vgl. Abb. 1. Das richtige Geschwindigkeitsgesetz ist damit sehr wahrscheinlich

$$-d[\text{EH}]/dt = k_a^2[\text{E}^-][\text{VMK}] \quad (\text{g})$$

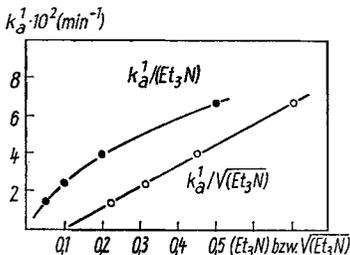


Abb. 1. Abhängigkeit der Additions geschwindigkeit von der Triäthylamin-Konzentration

Zum expliziten Ausdruck für den kinetischen Verlauf kommt man, wenn man beachtet, daß für die in der Reaktion wirkende aktuelle Enolat-Konzentration  $[\text{E}^-]_{\text{akt}}$  gilt

$$[\text{EH}] = [\text{EH}]_{\text{akt}} + [\text{E}^-]_{\text{akt}} \quad (\text{h})$$

Unter Benutzung der Gleichgewichtsbeziehung (e) erhält man

$$[E^-]_{\text{akt}} = \frac{[EH]}{1 + \frac{[Et_3NH^+]}{K_{EH}[Et_3N]}} \quad (i)$$

und damit das Geschwindigkeitsgesetz:

$$\begin{aligned} -d[EH]/dt &= k_a^1 [EH] = k_a^{2'} [EH] [VMK] = k_a^2 [E^-] [VMK] \\ &= \frac{k_a^2 [EH] [VMK]}{1 + \frac{[Et_3NH^+]}{k_{EH}[Et_3N]}} \end{aligned} \quad (k)$$

bzw.

$$k_a^2 = \frac{k_a^1}{\left(1 + \frac{[Et_3NH^+]}{K_{EH}[Et_3N]}\right)^{-1} [VMK]} = \frac{k_a^{2'}}{\left(1 + \frac{[Et_3NH^+]}{K_{EH}[Et_3N]}\right)^{-1}} \quad (l)$$

Man erkennt, daß die Beziehung (k) in den Ausdruck (b) übergeht, wenn Methylvinylketon und Triäthylamin im Überschuß vorliegen, so daß  $[VMK]$  und  $[Et_3NH^+]/[Et_3N]$  während der Reaktion praktisch konstant bleiben.

Die Geschwindigkeitskonstante  $k_a^2$  für das vollständige Geschwindigkeitsgesetz (g) ergibt sich also als Steigung der Geraden, wenn man die gefundene Geschwindigkeitskonstante  $k_a^1$ , durch die eingesetzte Konzentration an Methylvinylketon dividiert, d. h.  $k_a^{2'}$  gegen den in der Klammer stehenden Ausdruck der Beziehung (l) aufträgt.

Zur Auswertung ist die Konstante für das Enol-Enolat-Gleichgewicht (d, e)  $K_{EH}$  erforderlich. Sie läßt sich leicht bestimmen, da sich das Enol

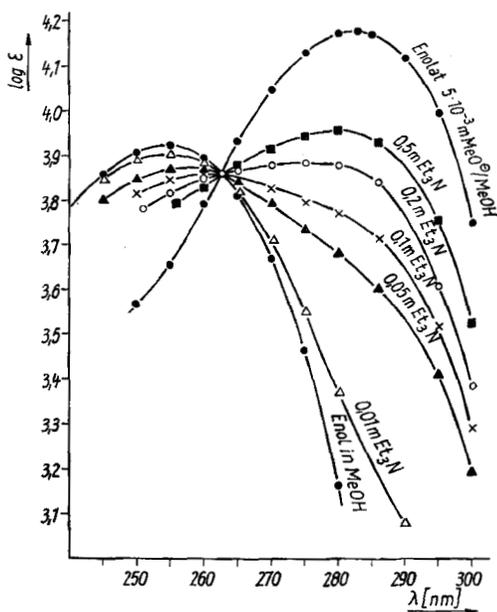


Abb. 2. Enol-Enolat-Gleichgewicht des 1-Acetyl-2-benzyl-3-carbomethoxy-4-piperidons in Methanol in Gegenwart von Triäthylamin

( $\lambda_{\max}$  252 nm,  $\log \epsilon = 3,98$ ) und das Enolat ( $\lambda_{\max}$  283 nm,  $\log \epsilon = 4,17$ ) im UV-Spektrum deutlich unterscheiden. Abb. 2 zeigt den typischen Verlauf der Absorptionskurven in Gegenwart unterschiedlicher Mengen Triäthylamin. Man findet einen deutlichen, das Gleichgewicht beweisenden isobetischen Punkt. Für die unter den Reaktionsbedingungen (Gegenwart von Triäthylamin und Triäthylammonium-Ionen) bestimmten Gleichgewichtskonstanten  $K_{EH}$  ergeben sich die in Tab. 1 aufgeführten Werte.

Tabelle 1

Reaktionsparameter für das Enol-Enolat-Gleichgewicht von **2** in Methanol in Gegenwart von Triäthylamin/Triäthylammoniumchlorid <sup>a)</sup>

°C	$10^3 K_{EH}$	$\Delta H^b)$	$\Delta S^c)$
20	$8,2 \pm 0,7^d)$	- 4,7	- 26
30	$6,2 \pm 0,5^d)$		
40	$4,9 \pm 0,4^d)$		

a)  $[2] = 10^{-4}$  Mol/l;  $[Et_3NH^+Cl^-] = 10^{-2}$  Mol/l;

$[Et_3N] = 0,1435-0,430$  Mol/l

b) kcal/Mol

c) cal/grd · Mol

d) mittlere Abweichung vom Mittelwert

Die mit den erhaltenen Werten für  $K_{EH}$  zu lösende Beziehung (1) ist in Abb. 3 dargestellt. Man erkennt eine ausgezeichnete Linearität. Die Ergebnisse zeigt Tab. 2 (Einzelheiten vgl. Tab. 3 im experimentellen Teil). Bei den korrigierten Aktivierungsparametern wurden die in Tab. 1 aufgeführten Werte für die Reaktions-enthalpie bzw. -entropie des vorgelagerten Enol-Enolat-Gleichgewichts abgezogen.

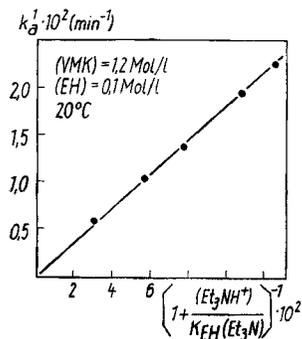


Abb. 3. Graphische Darstellung des expliziten Geschwindigkeitsgesetzes (1)

Zum Vergleich mit den hier gefundenen Werten stehen nur die (nicht korrigierten) Aktivierungsparameter für die Addition von Nitrostyrol an

Tabelle 2  
Kinetische Parameter der Addition, Umlagerung und Rückspaltung

Reaktion	°C	$10^3 k^2$ a)	$\Delta H^\ddagger$ b)	$\Delta S^\ddagger$ c)	$k_u/k_r$
Addition <b>2</b> $\rightarrow$ <b>4</b>	20	$2,66 \pm 0,03$	8,7 13,4 <sup>d)</sup>	-41 -15 <sup>e)</sup>	
	25	3,68			
	30	$4,64 \pm 0,05$			
	35	6,13			
	40	$7,43 \pm 0,2$			
Umlagerung <b>4</b> $\rightarrow$ <b>5</b>	20	$0,87 \pm 0,014$	19,2	-10	
	30	$2,19 \pm 0,06$			
	35	4,62			
	40	$7,37 \pm 0,13$			
Rückspaltung <b>4</b> $\rightarrow$ <b>2</b>	20	$0,033 \pm 0,003$	27,8	+16	26
	30	$0,156 \pm 0,002$			14
	35	0,40			11,5
	40	$0,74 \pm 0,04$			10

a) l/Mol · sec. Die Fehlerangaben sind mittlere Abweichungen vom Mittelwert.

b) kcal/Mol

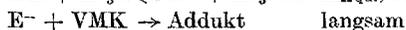
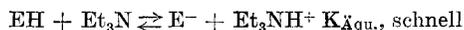
c) cal/grd · Mol

d) korrigiert mit  $\Delta H$ , Tab. 1

e) korrigiert mit  $\Delta S$ , Tab. 1

Barbitursäure in Gegenwart von Phthalsäure/Monokaliumphthalat—Puffergemischen<sup>7)</sup> zur Verfügung ( $\Delta H^\ddagger$  9,3–10,5 kcal/Mol,  $\Delta S^\ddagger$  -17 bis -22 cal/grd. Mol)<sup>16)</sup>. Die Aktivierungsenthalpien sind also sehr ähnlich. Es kann nicht entschieden werden, ob die im vorliegenden Falle stärker negative Aktivierungsentropie auf veränderten Solvatationseffekten oder/und veränderten sterischen Bedingungen beruht.

Als Mechanismus der Addition von Vinylmethylketon an 1-Acetyl-2-benzyl-3-carbomethoxy-4-piperidon läßt sich demnach formulieren:



Bicyclo-[3,3,1]-nonan-Derivat **4**.

Dieser Verlauf entspricht den Verhältnissen, die für die Addition von Barbitursäure an  $\beta$ -Nitrostyrol (7) und für die Addition von Acrylnitril an Acetylaceton (6) gefunden wurden.

<sup>16)</sup> In dieser Arbeit werden die Gleichgewichtsparameter des Enol-Enolat-Gleichgewichts nicht bestimmt. Die in <sup>5)</sup> angegebene Aktivierungsenergie für die Cyanäthylierung von Malonestern (etwa 10 kcal/Mol) kann wegen der geringen erreichten Meßgenauigkeit nur unter Vorbehalt verglichen werden.

Es gelang trotz intensiver Bemühungen bisher nicht, die Geschwindigkeit der Cyclo-Aldolisierungsreaktion  $3 \rightarrow 4$  für sich zu bestimmen. Die O—H-Absorption im IR-Spektrum der (sehr schwer löslichen) Bicyclo-[3,3,1]-nonan-Verbindung **4** ist in Lösungen zu schwach, um genaue Werte zu ermöglichen; im festen Zustand (KBr-Tabletten, Phenylgruppe als innerer Standard) wurden zwar gute Eichkurven erhalten, das  $3600\text{ cm}^{-1}$ -Gebiet war jedoch in den kinetischen Ansätzen durch Assoziationsbanden (wahrscheinlich von Nebenprodukten) so stark beeinträchtigt, daß keine Konzentrationsbestimmung möglich war. Die Polarographie ist nicht anwendbar, da keine Reduktionsstufen auftreten.

Der zweite faßbare Teilschritt der cyclisierenden MICHAEL-Reaktion, die Umlagerung des Bicyclo-[3,3,1]-nonan-Derivats **4** mit Natriummethylat in Methanol ließ sich ebenfalls mit Hilfe der UV-Spektroskopie verfolgen. Hierzu wurde das Umlagerungsprodukt **5** mit konz. Salzsäure zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten konjugierten Keton **6** dehydratisiert ( $\lambda_{\max}$  232 nm,  $\log \epsilon = 4,11$ ). Der Blindversuch an isoliertem **5** ergab, daß die Dehydratisierung innerhalb 1,5 bis 2 Stunden quantitativ verläuft; das LAMBERT-BEER-Gesetz ist erfüllt.

Es zeigte sich indessen, daß die Reaktionslösungen nach der Dehydratisierung eine positive Eisenchlorid-Reaktion lieferten bzw. entsprechend vor der Dehydratisierung eine für das Enolat der Ausgangsverbindung **2** typische UV-Absorption bei 283 nm. Demnach findet neben der Umlagerung  $4 \rightarrow 5$  gleichzeitig eine Rückspaltung  $4 \rightarrow 2$  statt.

Die Messung der UV-Absorption der mit Säure behandelten Lösungen bei 248 nm liefert die Summe an Rückspaltungsprodukt **2** und Umlagerungsprodukt **5** (gemessen als **6**), da **2** und **6** bei dieser Wellenlänge fast gleiche Absorptionskoeffizienten haben ( $\epsilon \approx 7400$ ). Für eine einfache kinetische Auswertung müssen beide Konkurrenzreaktionen die gleiche Ordnung aufweisen. Die Reaktion wurde deshalb in Gegenwart eines Methylat-Überschusses durchgeführt, so daß bis zu hohen Umsätzen eine Reaktion pseudoerster Ordnung resultierte. Die aus der Enolat-Konzentration (direkte Messung der Bande bei 283 nm in der Reaktionslösung) bzw. der Konzentration an ungesättigtem Keton **6** + Enol **2** (Messung der Bande bei 248 nm nach saurer Dehydratisierung) berechneten Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung stimmten erwartungsgemäß überein ( $k_u^1 + k_r^1$ ). Die individuellen Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung für die Rückspaltung  $k_r^1$  bzw. Umlagerung  $k_u^1$  lassen sich daraus berechnen, da die sich einstellende Endkonzentration an Enolat das Geschwindigkeitsverhältnis  $k_u^1/k_r^1$  liefert (Einzelheiten vgl. experimentellen Teil).

Die bei verschiedenen Konzentrationen an Natriummethylat erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung  $k_u^1$  bzw.  $k_r^1$  ergeben Geraden, wenn man sie über der Methylat-Konzentration aufträgt.

Es gelten also folgende Geschwindigkeitsgesetze:

$$\text{Umlagerung } d[5]/dt = k_u^1 [4] = k_u^2 [4] [\text{CH}_3\text{O}^-] \quad (\text{m})$$

$$\text{Rückspaltung } d[2]/dt = k_r^1 [4] = k_r^2 [4] [\text{CH}_3\text{O}^-]. \quad (\text{n})$$

Die Zahlenwerte für die Geschwindigkeitskonstanten und die Aktivierungsparameter finden sich in Tab. 2.

Die Additionsreaktion hat den kleinsten Temperaturkoeffizienten und ist bei tiefer Temperatur gegenüber der Rückspaltung stark bevorzugt.

Die Quotienten (Geschwindigkeit der Addition/Geschwindigkeit der Rückspaltung) für 20°, 30°, 35° und 40°C liegen entsprechend bei etwa 80, 30, 15 und 10.

Die bekannte Forderung, MICHAEL-Additionen zweckmäßigerweise bei den tiefsten möglichen Temperaturen durchzuführen, wird demnach vom kinetischen Experiment bestätigt. Das gleiche gilt für die Umlagerung des Azabicyclo[3, 3, 1]-nonans **4** in das Isochinolinsystem **5**, wie sich aus den  $k_u/k_r$ -Werten (letzte Spalte der Tab. 2) ergibt. Die früher von uns mitgeteilten Umlagerungsbedingungen<sup>10)</sup> sind demnach nicht optimal, und Systeme, die unter diesen Umständen praktisch ausschließlich in die Komponenten gespalten wurden, lassen sich bei tieferen Temperaturen durchaus umlagern.

Leider war es nicht möglich, die Rückspaltungsreaktion des Isochinolins **5** kinetisch einwandfrei zu messen. Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für diese Reaktion liegen bei 30°C in der Größenordnung von  $10^{-6}$  l/Mol·sec, sind also nochmals um den Faktor  $10^2$  kleiner als die Konstanten für die Rückspaltung des Azabicyclo[3, 3, 1]-nonans **4**<sup>17)</sup>, und der durch die simultane Rückspaltung des Isochinolins **5** (entstanden durch Umlagerung von **4**) auftretende Fehler in der Geschwindigkeitskonstante  $k_r^2$  bleibt somit in der Fehlergrenze.

Es wurde festgestellt, daß unter den Bedingungen der Umlagerung/Rückspaltung (in Gegenwart von Natriummethylat als Katalysator) das Methylvinylketon nicht mit dem Piperidon **2** zu **4** bzw. **5** reagiert, sondern offenbar ausschließlich das Lösungsmittel addiert wird. Die Konstante  $k_r^2$ , die korrekt als Differenz der Geschwindigkeitskonstanten von Rückspaltung und MICHAEL-Addition aufzufassen ist, kommt also der echten Geschwindigkeits-

<sup>17)</sup> Die genaue Messung wird dadurch erschwert, daß das Piperidon **2** unter den Reaktionsbedingungen mit vergleichbarer Geschwindigkeit durch eine Nebenreaktion (wahrscheinlich Retro-DIECKMANN-Reaktion) verbraucht wird und sich dadurch der Bestimmung entzieht.

konstante für die Spaltungsreaktion zumindestens sehr nahe. Ganz analog ist  $k_{\text{u}}^2$  weitgehend mit der echten Konstante für die Umlagerung identisch, weil die Größenordnung der sehr langsamen Rückreaktion  $5 \rightarrow 2$  aus den Anfangsgeschwindigkeiten bestimmt wurde, bei denen die umgekehrte Reaktion praktisch keine Rolle spielt. Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß Umlagerung bzw. Rückspaltung des Azabicyclo-[3,3,1]-nonans **4** nicht den gleichen reaktionsbestimmenden Schritt haben.

Weiterhin ergibt sich, daß das zu **5** führende Gleichgewicht um etwa den Faktor 10 günstiger liegt als das zu **4** führende. Die Azabicyclo-[3,3,1]-nonan-Verbindung **4** entsteht demnach unter kinetischer, die Isochinolin-Verbindung **5** dagegen unter thermodynamischer Kontrolle.

## Experimenteller Teil

### Ausgangssubstanzen und Lösungsmittel

Methylvinylketon (**1**) wurde mit Magnesiumcarbonat vom Stabilisator (Eisessig) befreit und unmittelbar vor dem Versuch über eine 25-cm-VIGREUX-Kolonne destilliert. Kp.<sub>120</sub> 31 °C,  $n_{\text{D}}^{20}$  1,4066.

1-Acetyl-2-benzyl-3-carbomethoxy-4-piperidon (**2**) wurde nach (12) dargestellt und aus Hexan/Essigester (8/2) umkristallisiert. F. 113–114 °C.

1-Carbomethoxy-2-benzyl-3-aza-3-acetyl-6-hydroxy-6-methyl-bicyclo-[3,3,1]-nonanon-(9) (**4**). Darstellung nach (10), F. 230–231 °C (Eisessig).

1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydro-isochinolon-(6) (**5**): Darstellung nach (10), F. 224 °C (Dioxan).

1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-octahydro-isochinolon-(6)- $\Delta^{5,10}$  (**6**): Darstellung nach (10), F. 153–154 °C (Essigester/Hexan 1/1).

4-Methoxybutanon-(2): Darstellung nach (9).

Triäthylamin: Handelsübliches Produkt wurde über eine 40-cm-VIGREUX-Kolonne destilliert. Kp. 89 °C,  $n_{\text{D}}^{20}$  1,4006.

Triäthylammoniumchlorid: Reinigung des handelsüblichen Produkts durch Sublimation. F. 253 °C.

Methanol: Handelsübliches Methanol p. A. wurde nach der Magnesium-Methode getrocknet und über eine 40-cm-VIGREUX-Kolonne destilliert.

Natriummethylat in Methanol: Sorgfältig von den Krusten befreites Natrium wurde am Rückflußkühler mit Methanol übergossen und der Gehalt der fertigen Lösung durch Titration gegen Phenolphthalein bestimmt.

### Kinetik der MICHAEL-Addition

Die Lösung von 1-Acetyl-2-benzyl-3-carbomethoxy-4-piperidon (**2**), Methylvinylketon und 4-Methoxybutanon-(2) in Methanol einerseits und die Lösung von Triäthylamin bzw. Triäthylamin/Triäthylammoniumchlorid in Methanol andererseits (Konzentrationen vgl. Tab. 3) werden 25 Minuten bei der erforderlichen Reaktionstemperatur ( $\pm 0,05$  °C) thermostatiert und zur Zeit  $t = 0$  in einem 5-ml-ERLENMEYER-Kolben vereinigt, den man mit einer Serumkappe verschließt. In Zeitabständen von 5–10 Minuten entnimmt man mit einer Mikro-Injektionsspritze Proben, die sofort mit Methanol 1:1000 verdünnt werden, wodurch die Reaktion zum Stillstand kommt.

Tabelle 3

Zahlenwerte für die einzelnen MICHAEL-Additionen

[Piperidonester 2] = 0,1 Mol/l

[Methoxybutanon] = 1,0 Mol/l

°C	[VMK] <sup>a)</sup>	[Et <sub>3</sub> N] <sup>b)</sup>	[Et <sub>3</sub> NH <sup>+</sup> ] <sup>a)</sup>	10 <sup>4</sup> k <sub>a</sub> <sup>1b)</sup>	10 <sup>4</sup> (k <sub>a</sub> <sup>1</sup> /[VMK]) <sup>c)</sup>	10 <sup>3</sup> k <sub>a</sub> <sup>2c)</sup>
20	1,20	0,1	0,01	2,33	1,94	2,56
	1,20	0,1	0,01	2,28	1,90	2,50
	1,23	0,1	0,01	2,48	2,02	2,65
	1,23	0,1	0,01	2,52	2,05	2,68
	1,64	0,1	0,01	3,33	2,03	2,67
	1,64	0,1	0,01	3,36	2,05	2,70
	2,05	0,1	0,01	4,25	2,07	2,72
	2,05	0,1	0,01	4,25	2,07	2,72
	1,20	0,036	0,01	1,03	0,861	2,99
	1,20	0,036	0,01	1,03	0,861	2,99
	1,20	0,072	0,01	1,78	1,49	2,65
	1,20	0,072	0,01	1,75	1,48	2,61
	1,20	0,144	0,01	3,27	2,72	2,57
	1,20	0,144	0,01	3,27	2,72	2,57
	1,20	0,170	0,01	3,77	3,14	2,56
	1,20	0,170	0,01	3,78	3,15	2,57
	1,80	0,108	0,01	3,88	2,16	2,64
	1,80	0,108	0,01	3,83	2,13	2,61
25	1,35	0,1	0,01	3,30	2,45	3,67
	1,35	0,1	0,01	3,32	2,46	3,69
30	1,35	0,1	0,01	3,73	2,77	4,72
	1,35	0,1	0,01	3,72	2,75	4,70
	1,80	0,108	0,01	5,15	2,86	4,55
	1,80	0,108	0,01	5,18	2,88	4,58
35	1,35	0,1	0,01	4,35	3,22	6,15
	1,35	0,1	0,01	4,32	3,20	6,10
40	1,35	0,1	0,01	4,92	3,64	7,66
	1,80	0,108	0,01	6,62	3,68	7,19
	1,80	0,108	0,01	6,53	3,63	7,10

a) in Mol

b) sec<sup>-1</sup>

c) l/Mol · sec

In diesen Proben wird die Konzentration an **2** bei 253 nm gegen eine Lösung von Methylvinylketon und Methoxybutanon (gleiche Molarität wie die Ausgangsstoffe an Hand einer Eichkurve bestimmt). Das LAMBERT-BEER-Gesetz ist unter den angewandten Bedingungen erfüllt. Die Auswertung nach dem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung erfolgte graphisch.

### Simultane Erfassung der Rückspaltung und Umlagerung

Lösungen von 1-Carbomethoxy-2-benzyl-3-aza-3-acetyl-6-hydroxy-6-methyl-bicyclo-[3,3,1]-nonanon-(9) (**4**) und Natriummethylat in Methanol werden 25 Minuten bei der

Reaktionstemperatur ( $\pm 0,05^\circ\text{C}$ ) thermostatiert und zur Zeit  $t = 0$  in einem EULENMEYER-Kolben vereinigt, den man mit einer Serumkappe verschließt. Die Konzentration an **4** betrug  $10^{-3}$  Mol/l, an Methylat  $0,03-0,2$  Mol/l (7 verschiedene Konzentrationen). In Zeitabständen von 5–20 Minuten überführt man jeweils 1 ml mit Hilfe einer Injektionsspritze in 1 ml konz. Salzsäure p. A., die sich in einem 10-ml-Maßkolben befindet. Nach Stehen über Nacht wird mit Methanol auf 10 ml aufgefüllt und die Konzentration an **2** + **6** an Hand einer Eichkurve bei 248 nm bestimmt.

Bei dieser Wellenlänge haben **2** und **6** praktisch gleiche Extinktionskoeffizienten. Das LAMBERT-BEER-Gesetz ist unter diesen Bedingungen erfüllt.

### Kinetik der Rückspaltungsreaktion

Die Kinetik dieser Reaktion läßt sich direkt in der Meßküvette des UV-Spektralphotometers verfolgen (es wurde das Gerät SP 800 benutzt). Die für sich thermostatierten Lösungen von **4** in Methanol ( $10^{-3}$  Mol/l) und Natriummethylat in Methanol ( $0,03-0,2$  Mol/l)<sup>18)</sup> werden zur Zeit  $t = 0$  rasch in die thermostatierte Küvette gegeben, gut umgeschüttelt und der Konzentrationsverlauf bei 283 nm verfolgt (Meßpunkte in Abständen von 3–5 Min.).

Die individuellen Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung für die Umlagerung  $k_u^1$  bzw. Rückspaltung  $k_r^1$  wurden wie folgt ermittelt:

$$-d[4]/dt = (k_u^1 + k_r^1)[4] \quad \text{bzw.} \quad \log \frac{a}{a-x} \frac{1}{t} = \frac{k_u^1 + k_r^1}{2,303}$$

es werden gesetzt:

$$a = [4]$$

$$x = [2] + [5] \quad (\text{Simultanbestimmung bei 248 nm})$$

$$y = [2] \quad (\text{Enolat-Bestimmung bei 283 nm})$$

$$k_u^1 + k_r^1 \equiv m$$

Für gleiche Reaktionsordnung der beiden Konkurrenzreaktionen ergibt sich:

$$k_u^1/k_r^1 = (x - y)/y \equiv n$$

Die individuellen Geschwindigkeitskonstanten sind dann:

$$k_u^1 = \frac{m}{1 + \frac{1}{n}} \quad \text{und} \quad k_r^1 = \frac{m}{1 + n}$$

Die Aktivierungsparameter wurden graphisch mit Hilfe der EYRING-Gleichung  $\log(k/T) = \log(k_B/h) - \Delta H^\ddagger/2,303 \cdot RT + \Delta S^\ddagger/2,303 \cdot R$  ermittelt.

<sup>18)</sup> Es wurden 7 verschiedene Konzentrationen angewandt.

Merseburg, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie „Carl Schorlemmer“ Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Juni 1967.