

2-Propyl-*cis*-perhydrochinolin-5 α -ol¹⁾

Gerhard Habermehl* und Wolfgang Kießing

Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt,
D-6100 Darmstadt, Schloßgartenstraße 2

Eingegangen am 31. Dezember 1973

Ausgehend von 1,3-Cyclohexandion wurde durch Umsetzung mit 1-Chlor-3-hexanon (2) und nachfolgende reduktive Aminierung das 2-Propyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-5-chinolinon (4) erhalten. Hieraus entsteht bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig 2-Propyl-*cis*-perhydrochinolin-5 α -ol (5).

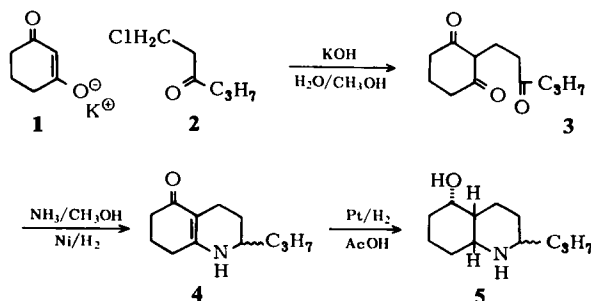
2-Propyl-*cis*-perhydroquinolin-5 α -ol¹⁾

Reaction of 1,3-cyclohexanedione with 1-chloro-3-hexanone (2), followed by reductive amination yields 2-propyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-5-quinolinon (4). On hydrogenation with Pt in acetic acid 2-propyl-*cis*-perhydroquinolin-5 α -ol (5) is obtained.

Eine der Substanzen, die uns im Zusammenhang mit den Arbeiten über Pumilio-toxine²⁾ beschäftigen, ist das 2-Propyl-*cis*-perhydrochinolin-5 α -ol, dessen Synthese wir im folgenden beschreiben:

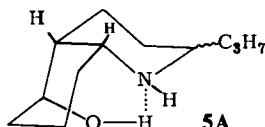
Ausgangsmaterial ist 1,3-Cyclohexandion, das mit 1-Chlor-3-hexanon (2)³⁾ zu 3 alkyliert wird. Diese Alkylierung muß in wäßrig-methanolischer Kalilauge erfolgen; in Gegenwart anderer Kationen – etwa Na⁺ – reagiert das Cyclohexandion überwiegend unter *O*-Alkylierung^{3,4)}. Die Struktur 3 ergibt sich zweifelsfrei aus dem Massenspektrum, in dem der Basispeak bei *m/e* = 139 auftritt, sowie aus dem IR-Spektrum (KBr), nach dem 3 im kristallisierten Zustand weitgehend enolisiert ist.

Durch hydrierende Aminierung in methanolischem Ammoniak mit Urushibara-Nickel läßt sich 3 zum vinylogenen Amid 4, dem 2-Propyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-5-chinolinon umsetzen, dessen Struktur durch IR-, UV-, NMR- und Massenspektren bewiesen wurde. Reduziert man 4 mit Pt in Eisessig, so erhält man das 2-Propyl-*cis*-perhydrochinolin-5 α -ol (5).



¹⁾ 2. Mittel. über Pumilioxine und verwandte Verbindungen; 1. Mittel.: 1. c.²⁾

Die sterische Anordnung an C-5 läßt sich eindeutig auf IR-spektroskopischem Weg beweisen. Aus Modellbetrachtungen ergibt sich, daß von den bei einer *cis*-Verknüpfung der Ringe möglichen vier Isomeren nur das mit 5 α -Konfiguration⁵⁾ in der Lage ist, eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zum Stickstoffatom zu bilden. Von den vier Isomeren mit *trans*-Verknüpfung der beiden Ringe ist keines zur Ausbildung solcher Wasserstoffbrücken befähigt. Im IR-Spektrum von **5** in CHCl₃ tritt eine breite Bande für eine O—H···N-Wasserstoffbrückenbindung bei 3250 cm⁻¹ auf, die konzentrationsunabhängig ist und damit nur der Formel **5A** entsprechen kann.



Ein weiterer Hinweis für die hierin erforderliche axiale Stellung der OH-Gruppe wird durch die OH-Deformationsschwingung bei 963 cm⁻¹ gegeben.

5 besitzt vier Chiralitätszentren, nämlich an C-2, C-5, C-4a und C-8a. In Bezug auf die C-Atome **5**, **4a** und **8a** stellt die beschriebene Substanz ein Racemat dar; die Konfiguration an C-2 ist noch unsicher; die Seitenkette dürfte jedoch wahrscheinlich etwa im Verhältnis 1:1 in der α - bzw. β -Konfiguration vorliegen; mit der Trennung der Isomeren sind wir z. Zt. beschäftigt.

Die oben angegebene Darstellungsmethode ist — durch Variation des β -Halogenketons und des Amins — sehr allgemein anwendbar; auf diesem Wege wurden weitere *N*- und 2-Alkylderivate von **5** dargestellt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *1-Chlor-3-hexanon* (**2**): 126 g (1.18 mol) frisch dest. Buttersäurechlorid werden mit Eis/Kochsalz auf 0°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren gibt man während 30 min 158 g (1.18 mol) fein gepulvertes AlCl₃ zu, rührt weitere 50 min und hält dabei die Temp. auf 0°C. Dann leitet man in kräftigem Strom so lange trockenes Äthylen durch die Mischung, bis diese 33 g (1.18 mol) aufgenommen hat (8–10 h). Die Reaktionstemp. soll 20°C betragen. Nach der Äthylenaufnahme rührt man noch 30 min bei 20°C nach, gießt dann vorsichtig in Eiswasser und extrahiert die wäbr. Phase mehrfach mit CHCl₃. Die organischen Flüssigkeiten werden vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand destilliert man i. Vakuum. Dabei entstehen durch Eliminierung von HCl 8–23% Propylvinylketon, die aber die folgenden Reaktionen nicht stören. Ausb. 108 g (68.5%), Sdp. 67–68°C/11 Torr (Lit.⁶⁾ 68°C/9 Torr).

2. *2-(3-Oxohexyl)-1,3-cyclohexandion* (**3**): 67.2 g (0.6 mol) 1,3-Cyclohexandion werden bei –5°C in 130 ml 25proz. wäbr. Kalilauge gelöst. Dann tropft man rasch 80.9 g (0.6 mol) **2**

2) J. W. Daly, T. Tokuyama, G. Habermehl, I. L. Karle und B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. **729**, 198 (1969).

3) R. W. Rosenmund und H. Bach, Chem. Ber. **94**, 2394 (1961).

4) H. Stetter, Angew. Chem. **67**, 769 (1955).

5) Wir folgen mit dieser Bezeichnungswiese dem Vorschlag von C. A. Grob, Helv. Chim. Acta **48**, 800 (1965), der vorschlug, Substituenten in Decahydrochinolinen als β -ständig zu bezeichnen, wenn sie auf der gleichen Seite wie das H-Atom an C-9 stehen, und α -ständig wenn sie die entgegengesetzte Konfiguration einnehmen.

6) E. E. Blaise und M. Maire, Bull. Soc. Chim. France **1908**, 265.

zu, wobei die Mischung inhomogen wird. Man gibt nun langsam soviel Methanol zu, daß gerade eine klare Lösung entsteht. Während 3 stdg. Rühren fällt KCl aus; danach filtriert man ab und erhitzt das Filtrat 30 min unter Rückfluß. Nach Entfernen des Methanols i. Vak. wird mit 600 ml 2 N NaOH versetzt und unumgesetztes **2** sowie entstandenes Dialkylierungsprodukt mit Äther entfernt. Die wäßr. Phase wird sodann mit konz. Salzsäure auf pH 4–5 gebracht und erneut mit Äther extrahiert. Hierbei wird nur das Reaktionsprodukt, jedoch nicht unumgesetztes 1,3-Cyclohexandion extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen der äther. Lösung erhält man das Triketon **3** als schwach gelbliches Öl, das nach kurzer Zeit durchkristallisiert: 92 g (75%) vom Schmp. 80–81°C (MeOH/H₂O); Sdp. 165°C/12 Torr.

MS: *m/e* = 210 M⁺ (24%), 195 M–CH₃ (5%), 167 M–C₃H₇ (12%), 139 M–CO–C₃H₇ (100%), 125 (12%), 71 C₃H₇CO (10%), 55 (12%), 43 (20%). – IR (KBr): 3200–3000 (νOH), 2950–2870 (νCH), 2620b (νOH), 1710 (ωCO), 1560b cm⁻¹. IR (CHCl₃): 3150b (νOH), 2800–3050 (νCH), 1695s, 1620s cm⁻¹ (ωCO). – NMR (CDCl₃): τ = 9.1 (t, 3H, J = 7 Hz), 8.0–8.7 (m, 4H), 7.2 (t, 1H, J = 4 Hz), 7.3–7.9 (m, 10H).

C₁₂H₁₈O₃ (210.2) Ber. C 68.60 H 8.52 Gef. C 68.34 H 8.13

3. *2-Propyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-5-chinolinon (4)*: 21.0 g (0.1 mol) **3** in 400 ml Methanol, das bei 0°C mit NH₃ gesättigt wurde, werden im Autoklaven bei 5–8 at mit Urushibara-Nickel hydriert. Die Reaktion ist nach 24 h beendet. Danach wird der Katalysator über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt; das anfallende gelbgrüne Öl kristallisiert bei längerem Aufbewahren. Man nimmt das Öl in 100 ml CH₂Cl₂ auf und wäscht zur Entfernung von unumgesetztem Triketon mit 2 N NaOH. Nach Trocknen und Eindampfen verbleiben 11.1 g (60%) hellgelbgrüne Kristalle, die aus Essigester unter hohen Verlusten umkristallisiert werden können und dann farblos sind; Schmp. 102–103°C.

MS: *m/e* = 193 M⁺ (52%), 178 M–CH₃ (9%), 164 M–C₂H₅ (12%), 150 M–C₃H₇ (100%), 136 (11%), 122 (40%), 94 (17%). – IR (CHCl₃): 3300 (νNH), 2290 (νCH), 1580 cm⁻¹ (ωC=O, α,β-ungesätt. β-Aminoketon). – UV (CH₃OH): λ_{max} 303 nm (ε = 27 400). – NMR (CDCl₃): τ = 9.05 (t, 3H, J = 7 Hz), 8.4–8.8 (m, 4H), 7.8–8.3 (m, 4H), 7.4–7.8 (m, 6H), 6.75 (m, 1H), 5.4 (s, 1H, NH).

C₁₂H₁₉NO (193.2) Ber. C 74.60 H 9.83 Gef. C 74.13 H 9.72

4. *2-Propyl-cis-perhydrochinolin-5a-ol (5)*: 8 g (41.4 mmol) **4** werden mit PtO₂ (vorhydriert) in 60 ml Eisessig hydriert. Danach wird der Katalysator über Aktivkohle und Kieselgur abfiltriert, das Filtrat weitgehend eingedampft, mit 30 ml Wasser aufgenommen und mit 50proz. Kalilauge alkalisiert. Die dabei freigesetzte Base **5** wird mit Methylchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben farblose Blättchen: 6.05 g (75%) vom Schmp. 56–58°C (H₂O/ÄtOH).

MS: *m/e* = 197 M⁺ (7%), 154 M–C₃H₇ (100%), 111 M–2×C₃H₇ (5%), 136 M–C₃H₇–H₂O (11%), 72 (12%). – IR (CHCl₃): 3280s (νNH), 3250b (νOH), 2900 (νCH), 1100 (δOH, sek), 963 cm⁻¹ (ax. OH). – NMR (CDCl₃): τ = 9.11 (t, 3H), 8.1–8.91 (m, 15H), 8.01 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.05 (s, 1H, OH), 6.05 (s, 1H, NH).

C₁₂H₂₃NO (197.3) Ber. C 73.00 H 11.68 Gef. C 72.60 H 11.48

[521/73]