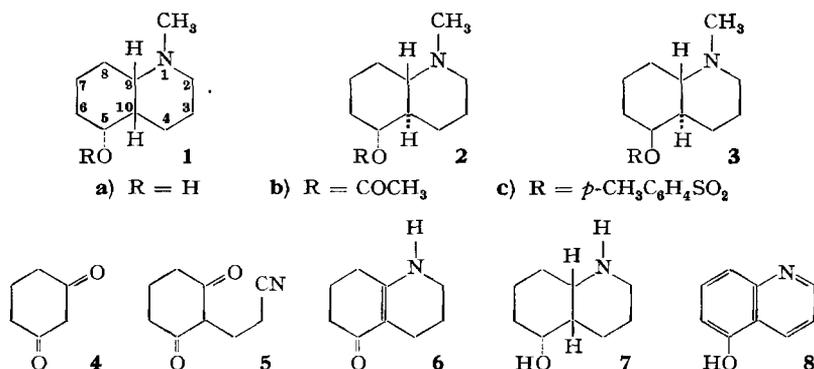


85. Decahydrochinolole. 2. Teil [1]. Synthese und Konfiguration von 1-Methyl-5-hydroxy-decahydrochinolinen

von C. A. Grob und H. R. Kiefer

(29. III. 65)

Für eine Untersuchung, über welche bereits kurz berichtet worden ist [2], wurden drei noch unbekannte 1-Methyl-5-hydroxy-decahydrochinoline benötigt, nämlich die 5α -*cis*-Form **1a**, die 5α -*trans*-Form **2a** und die 5β -*trans*-Form **3a**¹⁾. Zur Bereitung grösserer Mengen dieser Aminoalkohole eignete sich der folgende von Cyclohexan-1,3-dion (Dihydroresorcin) (**4**)²⁾ ausgehende Weg (vgl. [2a]). Letztere Verbindung lässt sich in ausgezeichneter Ausbeute und Reinheit durch Hydrierung von Resorcin mit RANEY-Nickel-Legierung und wässrigem Natriumhydroxid unter Druck gewinnen³⁾.



Nach STETTER & COENEN [3] entsteht bei der Umsetzung von Dihydroresorcin (**4**) mit Acrylnitril in Methanol in Gegenwart katalytischer Mengen von Kaliummethylat 2-(2'-Cyanäthyl)-dihydroresorcin (**5**) als nicht definiertes Öl. Zur gleichen Zeit beschrieben NAZAROV & ZAV'YALOV [4] eine Substanz vom Smp. 204°, die sie durch Umsetzung von Dihydroresorcin mit Acrylnitril und einem Äquivalent Natriumhydroxid erhielten, und der sie ebenfalls die Struktur **5** zuschrieben.

Während uns die Nacharbeitung der ersten Vorschrift [3] nicht gelang, entstand nach der zweiten [4] in geringer Ausbeute eine Substanz C₉H₁₁O₂N vom Smp. 118°, deren IR.-Spektrum die für ein Nitril und für ein enolisiertes β -Diketon charakteristischen Banden bei 4,45 μ sowie bei 5,85 und 6,12 μ aufwies. Es musste sich also trotz des vom Literaturwert [4] abweichenden Smp. um das gesuchte 2-(2'-Cyanäthyl)-

¹⁾ Substituenten, welche auf derselben Seite wie das oberhalb der Molekelebene gezeichnete Wasserstoffatom an C-9 stehen, werden mit β bezeichnet, die auf der Gegenseite stehenden mit α . Die Ringverknüpfung wird wie üblich mit *cis* oder *trans* angegeben [1].

²⁾ Bzw. die Mono-Enolform.

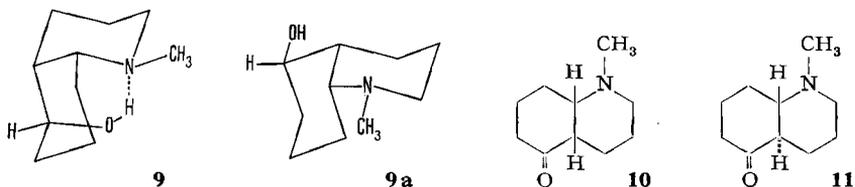
³⁾ Mit im Handel erhältlichen, weniger reinen Dihydroresorcin-Präparaten gelangen die folgenden Umsetzungen nicht oder nur in weit geringerer Ausbeute.

dihydroresorcin (**5**) handeln. Durch Umsetzung des reinen Natriumsalzes von Dihydroresorcin (**4**) mit einem Überschuss von Acrylnitril in 90-proz. wässrigem Methanol konnte schliesslich **5** reproduzierbar in 73-proz. Ausbeute erhalten werden. Entgegen der Ansicht von BRUSON [5] und ZAV'YALOV [6] ist somit die Mono-Addition von Acrylnitril an Cyclohexan-1,3-dione in guter Ausbeute möglich.

Reduktion der Cyanogruppe des 2-(2'-Cyanäthyl)-dihydroresorcins (**5**) mit hochaktivem Nickel unter gewöhnlichen Bedingungen lieferte unter Wasserabspaltung direkt das 5-Keto- $\Delta^{9,10}$ -octahydrochinolin (**6**). Die IR.- und UV.-Spektren dieser Verbindung ($\lambda(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 2,91 μ (N-H), 6,20 und 6,34 μ ($> \text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$), sowie $\lambda(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$ 300 nm ($\log \epsilon = 4,41$)) bestätigen die Struktur **6** eines vinylogenen Amids⁴⁾.

Unter Einhaltung gewisser Bedingungen lässt sich die Verbindung **6** über Platin in Eisessig in guter Ausbeute zu einem 5-Hydroxy-decahydrochinolin vom Smp. 150° reduzieren. Diesem kommt, wie unten gezeigt wird, die 5 α -*cis*-Konfiguration **7** zu. Derselbe Aminoalkohol wird durch Hydrierung des bekannten 5-Hydroxychinolins (**8**) erhalten. Da die Herstellung letzterer Verbindung umständlich ist [8], wird der Aminoalkohol **7** besser auf dem zuerst beschriebenen Weg bereitet. Hydrierende Methylierung von **7** mit Formaldehyd über Palladium lieferte den entsprechenden N-Methyl-5 α -*cis*-aminoalkohol (**1a**) vom Smp. 61°.

Die IR.-Spektren der beiden Aminoalkohole **1a** und **7** weisen eine intensive, konzentrations-unabhängige OH-Bande bei 3,06 μ auf, welche eine starke intramolekulare Assoziation der 5-ständigen OH-Gruppe mit dem Stickstoffatom anzeigt. Die Betrachtung von Molekel-Modellen aller vier möglichen stereoisomeren 1-Methyl-5-hydroxy-decahydrochinoline zeigt, dass ausschliesslich die 5 α -Hydroxy-*cis*-decahydrochinoline (**1a** bzw. **7**) befähigt sind, eine intramolekulare Wasserstoffbrücke auszubilden, und zwar nur dann, wenn sie die Konformation **9** einnehmen. Die Konformation **9a** mit äquatorialer Lage der OH-Gruppe ist, wie aus der geringen Intensität der Bande der freien OH-Gruppe bei 2,78 μ im IR.-Spektrum von **1a** hervorgeht, nur spärlich vertreten.



Oxydation des 1-Methyl-5 α -hydroxy-*cis*-decahydrochinolins (**1a** bzw. **9**) mit Chrom-Schwefelsäure in Aceton bei 0° lieferte ein einheitliches, öliges Aminoketon, welches durch Hydrierung über Platin oder Nickel oder durch Reduktion mit LiAlH_4 in den ursprünglichen Aminoalkohol **1a** bzw. **9** zurückverwandelt wurde. Dem Aminoketon kommt somit die *cis*-Konfiguration **10** zu. Wird die Oxydation des Aminoalkohols **1a** mit Chrom-Schwefelsäure in wässriger Lösung bei 20° durchgeführt, so entsteht ein öliges Gemisch *cis-trans*-isomerer 1-Methyl-5-keto-chinoline **10** und **11**,

⁴⁾ Die analoge Herstellung und spektrale Untersuchung von 5-Keto- $\Delta^{9,10}$ -octahydrochinolinen ist kürzlich von H. REINSHAGEN [7] angekündigt worden. Vgl. zudem eine spätere Publikation über vinyloge Amide (C. A. GROB & H. J. WILKENS, in Vorbereitung).

aus welchem das *trans*-Isomere **11** als Pikrat in 70-proz. Ausbeute abgetrennt werden kann. In saurer Lösung stellt sich offenbar über die Enolform ein Gleichgewicht der *cis-trans*-Aminoketone **10** und **11** ein, in welchem letzteres überwiegt. Die Behandlung des *cis*-Ketons **10** mit Natriummethylat in Methanol oder mit HCl in Dioxan führt zum gleichen Gemisch isomerer Aminoketone. Umsetzung dieses Gemisches mit Äthandithiol und HCl in Chloroform lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute das Hydrochlorid eines einheitlichen Thioketals, welches durch Reduktion mit Nickel in 1-Methyl-*trans*-decahydrochinolin [9] überging. Das Thioketal weist somit eine *trans*-Ringverknüpfung auf.

Diese Versuche zeigen, dass die *trans*-Form **11** des N-Methyl-5-keto-decahydrochinolins die stabilere ist und im Gleichgewichtsgemisch vorherrscht. Bei der katalytischen Hydrierung des Aminoketongemisches **10** und **11** entstehen jeweils ca. 25% 5 α -*cis*-Aminoalkohol **1a** neben ca. 75% der epimeren *trans*-Alkohole **2a** und **3a**. Das Gleichgewichtsgemisch dürfte somit ca. 25% der *cis*-Form **10** neben ca. 75% der *trans*-Form **11** enthalten. Eine Trennung der Aminoketone **10** und **11** gelang bisher nur über die Pikrate.

Die Herstellung der epimeren 1-Methyl-5-hydroxy-*trans*-decahydrochinoline **2a** und **3a** erfolgte durch Reduktion des reinen *trans*-Aminoketons **11**. Tab. 1 zeigt den Anteil der mit verschiedenen Reduktionsmitteln erhaltenen epimeren Alkohole. Im Gegensatz zur Reduktion des *cis*-Aminoketons **10**, bei welcher jeweils ausschliesslich der 5 α -*cis*-Alkohol **1a** entsteht⁵⁾, führt vor allem die katalytische Hydrierung des *trans*-Aminoketons **11** zu Gemischen der 5 α - und 5 β -Alkohole. Zur Bereitung der 5 α -Form in präparativem Maßstab ist die Reduktion mit LiAlH₄ am geeignetsten. Die Bereitung der 5 β -Form erfolgte durch Hydrierung von **11** über Platin in Eisessig, wobei die in grösserer Menge gebildete 5 α -Form (ca. 60%) in Form des schwerer löslichen Hydrochlorids abgetrennt wurde.

Tabelle 1. Reduktion von 1-Methyl-5-keto-*trans*-decahydrochinolin (**11**)

Reduktionsmittel	Na in Äthanol	LiAlH ₄ in Äther	H ₂ /Ni in Methanol	H ₂ /Pt in Eisessig
% <i>trans</i> - α -Form	95	95	70	60
% <i>trans</i> - β -Form			30	40

Von allen drei 1-Methyl-5-hydroxy-decahydrochinolinen wurden die entsprechenden 5 α -*cis*-, 5 α -*trans*- und 5 β -*trans*-Acetate **1b**, **2b** und **3b** sowie die *p*-Toluolsulfonate **1c**, **2c** und **3c** hergestellt. Die *p*-Toluolsulfonate sind nur in Form von Salzen, z. B. als Hydrochloride, längere Zeit haltbar.

Schliesslich stellte sich das Problem der Konfiguration bzw. Konformation der hergestellten stereoisomeren 1-Methyl-5-hydroxy-decahydrochinoline. Wie im Falle der epimeren 1-Methyl-4-hydroxy-*trans*-decahydrochinoline (vgl. 1. Teil [1]) erlaubten die NMR.-Spektren der Alkohole sowie diejenigen der Hydrochloride der entsprechenden Acetate eine zuverlässige Konfigurations-Zuordnung. Bekanntlich unterscheiden sich die Halbwertsbreiten der Banden von axialen und äquatorialen >CH-OR

⁵⁾ Entsprechend der Regel von BARRON [10] ist die Reduktion von gehinderten Ketonen sterisch gesteuert. Im vorliegenden Fall greift das Reduktionsmittel von der weniger gehinderten konvexen Seite des *cis*-Decahydrochinolin-Ringsystems an.

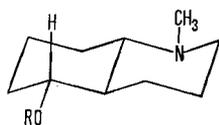
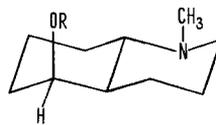
Protonen ($R = H$ bzw. $COCH_3$) deutlich voneinander, indem diese im ersten Fall ca. 20 c/s, im letzteren ca. 7 c/s betragen [11]. Die Werte der chemischen Verschiebung gegenüber $Si(CH_3)_4$ und die zugehörigen Halbwertsbreiten der drei Alkohole und der Hydrochloride der entsprechenden Acetylderivate sind in der Tab. 2 zusammengestellt⁶⁾. Zum Vergleich sind die entsprechenden Werte der konformativ einheitlichen 4-*t*-Butyl-cyclohexanole und deren Acetate aufgeführt [11a].

Tabelle 2. NMR.-Spektren in $CDCl_3$

5-substituierte 1-Methyl-decahydrochinoline	Konformation und δ -Werte der $>CH-OR$ -Protonen in ppm	Halbwertsbreite c/s
5 α - <i>cis</i> -Alkohol 1a	äquatorial 3,71	9
5 α - <i>cis</i> -Acetat · HCl 1b	axial 4,5	20
5 α - <i>trans</i> -Alkohol 2a	axial 2,90	19
5 α - <i>trans</i> -Acetat · HCl 2b	axial 4,83	20
5 β - <i>trans</i> -Alkohol 3a	äquatorial 3,81	7
5 β - <i>trans</i> -Acetat · HCl 3b	äquatorial 5,05	7
<i>cis</i> -4- <i>t</i> -Butyl-cyclohexanol	äquatorial 3,46	7
<i>trans</i> -4- <i>t</i> -Butyl-cyclohexylacetat	axial 4,04	22

Während also der 5 α -*cis*-Alkohol **1a** infolge der intramolekularen Wasserstoffbrücke die Konformation **9** mit axialer OH-Gruppe, bzw. äquatorialem $CH-OR$ Proton, einnimmt, besitzt dessen Acetat **1b**, in welchem die Wasserstoffbrücke entfällt, die Konformation **9a** mit äquatorialer OH-Gruppe bzw. axialem $CH-OR$ Proton. Es ist daher anzunehmen, dass der *p*-Toluolsulfonsäureester des 5 α -*cis*-Alkohols **1c** ebenfalls die Konformation **9a** mit äquatorialer Tosyloxygruppe einnimmt.

In der *trans*-Decahydrochinolin-Reihe besitzen die 5 α -Hydroxy- und 5 α -Acetoxy-Derivate die Konformation **12** mit äquatorialer OH- und Acetoxy-Gruppe bzw. mit axialen $CH-OR$ Protonen, die 5 β -Hydroxy- und 5 β -Acetoxy-Derivate die Konformation **13** mit axialer OH- und Acetoxy-Gruppe, bzw. äquatorialen $CH-OR$ Protonen.

**12****13**

Die auf chemischem Wege abgeleiteten Konfigurationen der hier beschriebenen Decahydro-5-chinolole sind mit den obigen Zuordnungen im Einklang. So entsteht bei der Reduktion des 1-Methyl-5-keto-*trans*-decahydrochinolins (**11**) mit Natrium in Äthanol, eine Methode welche jeweils zum stabileren äquatorialen Alkohol führt [10], die 5 α -*trans*-Form **2a** bzw. **12** vom Smp. 85°. Schliesslich werden, wie SCHREIBER & ESCHENMOSER [12] gezeigt haben, sekundäre Alkohole mit axialer OH-Gruppe durch CrO_3 in Eisessig rascher oxydiert als die entsprechenden Alkohole mit äquatorialer OH-Gruppe. Beispielsweise wird Epicholestanol mit axialer 3 α -OH-Gruppe

⁶⁾ Wir danken auch an dieser Stelle Herrn P. D. Dr. W. VON PHILIPSBORN, Universität Zürich, für die Aufnahme und Auswertung der NMR.-Spektren.

dreimal rascher oxydiert als Cholestanol mit äquatorialer 3β -OH-Gruppe. Ein Vergleich der Oxydationsgeschwindigkeit⁷⁾ der 5α - und 5β -*trans*-Alkohole ergab eine dreifach grössere Reaktivität des 5β -Epimeren vom Smp. 104° , was wiederum mit der Konfiguration und Konformation **2a** bzw. **12** für das 1-Methyl- 5α -hydroxy-*trans*-decahydrochinolin, sowie **3a** bzw. **13** für das 1-Methyl- 5β -hydroxy-*trans*-decahydrochinolin übereinstimmt.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis $200^\circ \pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$. Die IR.-, UV.- und NMR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 21, bzw. auf einem BECKMAN-Spektrograph, Modell DK 2, bzw. auf einem VARIAN A 60 aufgenommen.

Cyclohexan-1,3-dion (**4**). 550 g (5 Mol) Resorcin (*puriss.* «FLUKA») wurden in wässriger Natronlauge, hergestellt aus 240 g Natriumhydroxid und 850 ml dest. Wasser, gelöst und im Schüttelautoklaven mit 60 g RANEY-Nickel-Legierung versetzt. Dann wurde bis zu einem Druck von 135 Atm. Wasserstoff eingeleitet und 6 Std. bei 50° hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung unter Eiskühlung langsam mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Nach zwei Std. bei 0° wurde das auskristallisierte Cyclohexandion abgesaugt und im evakuierten Exsiccator 24 Std. über CaCl_2 getrocknet. Ausbeute 520 g (93%), Smp. $103\text{--}104^\circ$ (Lit. [13]: $104\text{--}106^\circ$).

Natriumsalz von *Cyclohexan-1,3-dion*. 25,3 g (0,63 Mol) Natriumhydroxid wurden in 200 ml siedendem Methanol gelöst und die noch heisse Lösung durch ein Faltenfilter filtriert. Unter Eiskühlung wurden 70 g (0,63 Mol) frisch hergestelltes Cyclohexan-1,3-dion (**4**) zugegeben und die Lösung im Rotationsverdampfer (RV) zur Trockne verdampft. Das feste Na-Salz wurde in 100 ml heissem Aceton aufgeschlämmt und nach dem Abkühlen mit Eis filtriert. Nach 24-stdg. Trocknen über CaCl_2 wurden 82 g (96,5%) Natriumsalz des Cyclohexan-1,3-dions in farblosen Nadeln erhalten.

2-(2'-Cyanoäthyl)-cyclohexan-1,3-dion (**5**). In einem 350-ml-Sulfierkolben mit Rührer und grossem Rückflusskühler wurden 20 g (0,148 Mol) des obigen Na-Salzes von **4** in 18 ml Methanol unter Zusatz von 1 ml dest. Wasser und 1 ml 2N HCl gelöst und unter starkem Rühren 70 ml Acrylonitril (*puriss.* «FLUKA») zugegeben. Beim allmählichen Erwärmen auf 85° Badtemperatur trat eine stark exotherme Reaktion ein. Nach deren Abflauen wurde noch 30 Min. bei 100° gehalten. Aus der sich langsam abkühlenden Lösung schied sich farblose Kristalle ab. Nach Zugabe von 100 ml Aceton wurde unter Eiskühlung 30 Min. gerührt, die Kristalle anschliessend filtriert und zweimal mit 50 ml Aceton gewaschen. Das Na-Salz des 2-(2'-Cyanoäthyl)-cyclohexan-1,3-dions (farblose Nadeln vom Smp. $204\text{--}206^\circ$) wurde sodann im Vakuum über CaCl_2 getrocknet. Die Zerlegung des Na-Salzes geschah durch Lösen in 50 ml H_2O und Versetzen unter Eiskühlung mit konz. HCl bis zur kongosauen Reaktion. Die ausfallenden Kristalle wurden abgesaugt, zweimal aus Wasser umkristallisiert und 24 Std. über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 17,8 g (73%), farblose Blättchen, Smp. $116\text{--}118^\circ$. IR.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}}$ 4,45 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 5,85, 6,12 μ ; UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 258 nm ($\log \epsilon = 4,17$).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (165,19) Ber. C 65,44 H 6,71 N 8,45% Gef. C 65,41 H 6,83 N 8,46%

5-Keto- $\Delta^{9,10}$ -octahydrochinolin (**6**). 10 g reines Ketonitril **5** (0,605 Mol) wurden in 200 ml abs. Methanol gelöst und mit 2 g frisch bereitetem RANEY-Nickel W-7 [14] bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 3 Std. war die berechnete Menge H_2 (2 Moläquivalente) aufgenommen. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Methanol im RV entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde in 50 ml warmem Aceton aufgenommen und bei 0° über Nacht stehengelassen, wobei 8,5 g (92,5%) 5-Keto- $\Delta^{9,10}$ -octahydrochinolin (**6**) auskristallisierten. Zweimal aus Aceton

⁷⁾ Wir danken auch an dieser Stelle Herrn Dr. J. SCHREIBER, ETH, Zürich, für die Durchführung dieser Messungen.

umkristallisiert, farblose Prismen vom Smp. 125–126°. IR.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 6,34, 6,58 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 300 nm (log ϵ = 4,41).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}$ (151,20) Ber. C 71,49 H 8,67 N 9,26% Gef. C 71,52 H 8,79 N 9,18%

5 α -Hydroxy-cis-decahydrochinolin (7). – a) Aus 5-Keto- $\Delta^{9,10}$ -octahydrochinolin (6). 20 g (0,142 Mol) reines 5-Keto- $\Delta^{9,10}$ -octahydrochinolin wurden in 70 ml dest. Eisessig gelöst, mit 500 mg PtO_2 nach ADAMS versetzt und in einem Glaseinsatz⁸⁾ im Drehautoklaven bei 21° und 30 Atm. hydriert. Nach 48 Std. wurde der Katalysator abfiltriert und 500 mg frisches PtO_2 zugegeben. Dieser Vorgang wurde nach weiteren 48 Std. wiederholt. Nach sechs Tagen war die berechnete Menge H_2 (2 Moläquivalente) aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Eisessig im RV abgedampft und das zurückbleibende Öl in 30 ml H_2O aufgenommen. Unter Eiskühlung wurde mit 50-proz. KOH phenolphthalein-alkalisch gestellt und die freigesetzte Base dreimal mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylchloridlösungen wurden über Pottasche getrocknet und im RV eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml heissem Aceton aufgenommen. Beim Abkühlen in Eis kristallisierte das mit 5 α -trans-Isomerem verunreinigte 5 α -Hydroxy-cis-decahydrochinolin (7) aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden 18,1 g (83%) des 5 α -cis-Alkohols 7 in farblosen Rhomben vom Smp. 149–150° erhalten. IR.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 3,06 μ (N–OH-Assoz.), 3,60 μ (BOHLMANN-Bande), 10,42 μ (axial. –OH).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ON}$ (155,23) Ber. C 69,63 H 11,04 N 9,02% Gef. C 69,42 H 10,95 N 8,81%

b) Aus 5-Hydroxychinolin (8). 2,9 g (0,02 Mol) 5-Hydroxychinolin [8] wurden in 70 ml dest. Eisessig gelöst und mit 0,5 g PtO_2 nach ADAMS bei Raumtemperatur und 3–4 Atm. hydriert. Nach 15 Std. waren 2,24 l (100%) H_2 aufgenommen. Die Lösung wurde im RV eingengt, mit 20 ml dest. Wasser versetzt, mit 50-proz. KOH phenolphthalein-alkalisch gestellt und mit Methylchlorid dreimal extrahiert. Die vereinigten Methylchloridlösungen wurden über Pottasche getrocknet und im RV eingedampft. Aus dem zurückgebliebenen Öl kristallisierten bei Zugabe von Aceton 2,5 g des obigen 5 α -Hydroxy-cis-decahydrochinolins (7) (81%). Farblose Rhomben vom Smp. 149–150°.

Pikrat von 7: Gelbe Prismen vom Smp. 209–210°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_4$ (384,34) Ber. C 46,87 H 5,25 N 14,58% Gef. C 46,99 H 5,32 N 14,53%

N-Methyl-5 α -hydroxy-cis-decahydrochinolin (1a). Unter CO_2 wurde 1 g 10-proz. Palladium-Kohle mit 10 ml Methanol aufgeschlämmt, mit 10 g (0,0645 Mol) Aminoalkohol 7 in 100 ml Methanol sowie mit 6,3 ml 38-proz. wässriger Formaldehydlösung (0,082 Mol) versetzt und bei Normaldruck hydriert. Nach 70 Min. war die theoretische Menge H_2 (1 Moläquivalent) aufgenommen. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und die Lösung im RV vom Methanol befreit. Das zurückbleibende Öl wurde in 50 ml heissem Wasser aufgenommen. Beim Stehenlassen über Nacht bei 0° kristallisierten 9,0 g (82%) N-Methyl-5 α -hydroxy-cis-decahydrochinolin. Aus Wasser farblose Prismen, Smp. 61°. IR.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 7,4 (N– CH_3) und 10,45 μ (axiales –OH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ON}$ (169,26) Ber. C 70,96 H 11,32 N 8,28% Gef. C 70,90 H 11,46 N 8,13%

N-Methyl-5-keto-cis-decahydrochinolin (10). 2 g (0,0118 Mol) Aminoalkohol 1a wurden in 50 ml Aceton gelöst und bei 0° mit 1 ml konz. H_2SO_4 in 5 ml H_2O versetzt. Dazu wurden unter Rühren 3,5 ml einer Lösung von 26,72 g CrO_3 in 23 ml H_2SO_4 , und mit dest. Wasser auf 100 ml aufgefüllt, getropft und 5 Std. bei 0° weitergerührt. Die dunkelgrün gefärbte Lösung wurde bei 0° mit NaHCO_3 -Lösung phenolphthalein-alkalisch gestellt und mit Methylchlorid dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylchloridextrakte wurden über Pottasche getrocknet und im RV eingedampft. Es blieben 1,1 g eines gelblichen Öls zurück, welches mit einer ges. alkohol. Lösung von Pikrinsäure das *Pikrat* des N-Methyl-5-keto-cis-decahydrochinolins (10) lieferte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 2,4 g (51,5%) gelbe Nadeln vom Smp. 181°. Misch-Smp. mit *trans*-Pikrat 11: 168–178°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_4$ (396,37) Ber. C 48,48 H 5,09 N 14,14% Gef. C 48,74 H 5,18 N 13,99%

Gemisch von cis- und trans-N-Methyl-5-keto-decahydrochinolin (10) und (11). In einem 1,5-l-Sulfierkolben mit Rührer wurden zu einer Lösung von 25 g (0,148 Mol) Aminoalkohol 1a in 60 ml

⁸⁾ In einem Autoklaven ohne Glaseinsatz verlief die Hydrierung bedeutend langsamer.

2N H₂SO₄ unter Eiskühlung 37,5 ml der obigen Lösung von CrO₃ in 7,5N H₂SO₄ getropft. Anschliessend wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelgrüne Lösung wurde unter Eiskühlung mit 50-proz. KOH phenolphthalein-alkalisch gestellt und nach Zugabe von 200 ml Methylchlorid noch 10 Min. gerührt. Die entstandene Emulsion wurde bei schwachem Wasserstrahlvakuum auf einer Nutsche abgesaugt und das fast trocken gesaugte Chromhydroxid mit Methylchlorid ausgewaschen. Das Filtrat wurde im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Schicht nach Sättigung mit Kochsalz noch dreimal mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylchloridlösungen wurden über Pottasche getrocknet und im RV das Lösungsmittel eingedampft. Vakuumdestillation des öligen Rückstandes bei 12 Torr ergab 15,1 g (62%) Isomerengemisch als schwach gelbliches Öl vom Sdp. 124–125°. IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): λ_{max} 3,60 (BOHLMANN-Bande), 5,84 (C=O) und 7,30 μ (N-CH₃). Die Ketone zersetzten sich bereits nach kurzem Stehen an der Luft.

N-Methyl-5-keto-trans-decahydrochinolin (11). 15 g des obigen Ketongemisches wurden in 50 ml Äthanol aufgenommen und mit einer ges. alkohol. Pikrinsäurelösung versetzt, wobei 25 g (70% bezogen auf das Gemisch) *Pikrat* vom Smp. 199–200° kristallisierten. Zweimal aus Aceton umkristallisiert, gelbe Nadeln, Smp. 199–200°.

C₁₆H₂₀O₈N₄ (396,37) Ber. C 48,48 H 5,09 N 14,14% Gef. C 48,80 H 5,24 N 14,22%

Versetzen des Pikrates mit 2N Sodalösung und Ausäthern liefert das obige *trans*-Keton **11**.

Thiokeetal von N-Methyl-5-keto-trans-decahydrochinolin. 500 mg (0,003 Mol) Aminoketon (hauptsächlich *trans*-Isomeres **11** und 500 mg Äthandithiol (0,0053 Mol) wurden in 2 ml CHCl₃ gelöst und während 5½ Std. trockenes HCl-Gas eingeleitet. Anschliessend wurde im RV bei 70° eingedampft, wobei 840 mg (100%) des *Hydrochlorids des Thioketals* kristallisierten. Aus Äthanol/Aceton 760 mg (90%) farblose Prismen, Smp. 263–264°.

C₁₂H₂₂NS₂Cl (279,87) Ber. C 51,49 H 7,92 S 22,91% Gef. C 51,63 H 8,09 S 22,75%

Zur Freisetzung der Base wurde in 20 ml Wasser gelöst, mit 2N Natronlauge phenolphthalein-alkalisch gestellt und zweimal ausgeäthert. Die Ätherlösungen wurden über Pottasche getrocknet und im RV eingedampft, wobei 640 mg (100%) des öligen Thioketals zurückblieben.

Reduktive Spaltung des Thioketals (N-Methyl-trans-decahydrochinolin). 280 mg (1,15 mMol) Thiokeetal wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit ca. 1 g RANEY-Nickel W-7 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert, die Lösung mit 2N HCl kongosauer gestellt und im RV eingedampft. Der Rückstand wurde sodann mit 50-proz. KOH versetzt (Eiskühlung) und das Gemisch zweimal ausgeäthert. Nach dem Trocknen wurde die Ätherlösung am RV bei 0° eingedampft. Es blieben 160 mg (91%) eines farblosen Öls zurück, welches im Kugelrohr bei 90° und 12 Torr destilliert und durch gas-chromatographische Analyse, IR.-Spektrum und Vergleich der Pikrate mit authentischem *N-Methyl-trans-decahydrochinolin* identifiziert wurde.

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Äthanol, Smp. 174–175°; keine Smp.-Depression mit einer authentischen Probe [9].

C₁₆H₂₂O₇N₄ (382,37) Ber. C 50,26 H 5,80 N 14,65% Gef. C 50,07 H 5,87 N 14,86%

Äquilibrierung der Aminoketone 10 und 11. – a) *Mit Na-Methylat*: 500 mg (3 mMol) Ketongemisch in 10 ml abs. Methanol wurden mit 110 mg (6 mMol) Natriummethylat bei Zimmertemperatur 48 Std. stehengelassen. Dann wurde mit Wasser versetzt, mit Methylchlorid zweimal ausgeschüttelt, über Pottasche getrocknet und im RV eingedampft. Dabei wurden 480 mg (96%) eines gelblichen Öls zurückgewonnen, dessen IR.-Spektrum demjenigen des obigen Ketongemisches entsprach.

b) *Mit HCl*: 500 mg (3 mMol) Ketongemisch wurden in 10 ml einer 4,7N Lösung von HCl in Dioxan 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde im RV eingedampft, in 10 ml Wasser aufgenommen, mit fester Pottasche phenolphthalein-alkalisch gestellt und zweimal mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen wurden 490 mg (98%) des obigen Ketongemisches als gelbliches Öl zurückgewonnen.

N-Methyl-5β-hydroxy-trans-decahydrochinolin (3a). Eine Lösung von 25 g *Pikrat* des *trans*-Ketons **11** in 100 ml Aceton wurde mit 50 ml Wasser versetzt, mit 50-proz. KOH unter Eisküh-

lung phenolphthalein-alkalisch gestellt und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridextrakte wurden über Pottasche getrocknet und im RV eingedampft. Es blieben 10 g (95%) des *trans*-Ketons **11** als gelbliches Öl zurück, welches sofort in 50 ml dest. Eisessig gelöst und mit 500 mg PtO₂ nach ADAMS bei Normaldruck hydriert wurde. Nach 6 Std. war ein Moläquivalent Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Eisessig im RV abgedampft, das zurückbleibende Öl in 20 ml Wasser aufgenommen und mit 50-proz. KOH alkalisch gestellt. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid, Trocknen der Extrakte über Pottasche und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 10 g (98%) eines farblosen, zähflüssigen Öls erhalten, welches auf Grund der Gas-Chromatographie aus 40% *5β-trans*- und 60% *5α-trans*-Alkohol **3a** bzw. **2a** bestand.

Zur Abtrennung des *5α-trans*-Alkohols aus dem Isomergemisch wurde dieses mit abs. ätherischer HCl in das Hydrochlorid umgewandelt und dann in wenig Methanol gelöst. Bei Zugabe von Aceton wurden 6,5 g (54% bzw. 90% d. Th.) des *Hydrochlorid des 5α-trans-Alkohols 2a* gefällt: farblose Nadeln, Smp. 205–206°. – Das Filtrat wurde im RV eingedampft und die Base wie oben beschrieben freigesetzt und isoliert. Diese wurde in 10 ml warmem Petroläther aufgenommen und drei Tage bei –18° stehengelassen, wobei das *5β-trans*-Isomere **3a** in farblosen Würfeln kristallisierte. Nach Sublimation im Hochvakuum bei 95° wurden 3,1 g (33% bzw. 84% d. Th.) farblose Blättchen, Smp. 103–104°, erhalten. IR.-Spektrum: $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$ 7,4 (N-CH₃), 9,95 μ (axial. –OH).

C₁₀H₁₉ON (169,26) Ber. C 70,96 H 11,32 N 8,28% Gef. C 70,92 H 11,18 N 8,05%

N-Methyl-5α-hydroxy-trans-decahydrochinolin (2a). In einem 500-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter wurde 1 g (0,026 Mol) LiAlH₄ in 100 ml abs. Äther gelöst. Dazu wurden bei 0° 3,0 g (0,018 Mol) über das Pikrat gereinigtes *trans*-Keton **11** in 100 ml abs. Äther getropft und die Lösung bei Zimmertemperatur 1 Std. gerührt. Dann wurde mit 3,6 ml 2N NaOH zersetzt, der Niederschlag abfiltriert und auf dem Filter mit Äther ausgewaschen. Die Ätherlösungen wurden abgetrennt, über Pottasche getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und in Eis/Kochsalz gekühlt, wobei 2,55 g *5α-trans*-Alkohol **2a** (84%) kristallisierten. IR.-Spektrum: $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$ 9,65 μ (–OH äquat.). Aus Petroläther farblose Prismen, Smp. 84–85°.

C₁₀H₁₉ON (169,26) Ber. C 70,96 H 11,32 N 8,28% Gef. C 70,68 H 11,26 N 8,48%

Reduktion des Aminoketon-Gemisches 10 und 11. – a) mit Natrium in Äthanol: Die Lösung von 200 mg (1,2 mMol) destilliertem Ketongemisch in 30 ml Äthanol wurde mit Eis gekühlt und bei 0° portionenweise unter Umschütteln mit 1,4 g (59 mMol) Natrium versetzt. Nach 2 Std. bei Zimmertemperatur war alles Natrium verbraucht. Das Gemisch wurde mit konz. HCl unter Eiskühlung kongosauer gestellt und das Äthanol am RV eingedampft. Aus dem salzsauren Rückstand wurden die Basen freigesetzt und mit Äther extrahiert. Es resultierten 176 mg (87%) eines zähflüssigen Öls, welches auf Grund der gas-chromatographischen Analyse aus 25% des *5α-cis*-Alkohols **1a** und 75% des *5α-trans*-Alkohols **2a** bestand.

b) *mit RANEY-Nickel in Methanol*: 500 mg (3 mMol) destilliertes Ketongemisch wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 100 mg RANEY-Nickel W-7 12 Std. bei 180 Atm. hydriert. Nach Filtration und Eindampfen wurden 453 mg (90%) zähflüssiges Öl erhalten, welches auf Grund der gas-chromatographischen Analyse aus einem Gemisch von 25% *5α-cis*-, 21% *5β-trans*- und 54% *5α-trans*-Alkohol bestand.

N-Methyl-5α-acetoxy-cis-decahydrochinolin (1b). Eine Lösung von 1 g (0,0059 Mol) *5α-cis*-Aminoalkohol **1a** in 5 ml Essigsäureanhydrid wurde mit 500 mg fein zerriebenem, wasserfreiem Natriumacetat versetzt und zwei Tage stehengelassen. Unter Eiskühlung wurde das Acetanhydrid mit 10 ml Wasser hydrolysiert, die Lösung mit fester Pottasche alkalisch gestellt und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Letzteres wurde über Pottasche getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl (1,2 g) wurde in abs. Äther aufgenommen und mit abs. ätherischem HCl das Hydrochlorid des *5α-cis*-Acetates **1b** gefällt. Aus Äthanol/Äther 1,0 g (68%) farblose Prismen, Smp. 218–220°.

C₁₂H₂₂O₂NCl (247,75) Ber. C 58,17 H 8,95 N 5,65% Gef. C 58,28 H 8,92 N 5,68%

N-Methyl-5 α -acetoxy-trans-decahydrochinolin (**2b**). In gleicher Weise wurden aus 150 mg 5 α -trans-Aminoalkohol **2a** und 3 ml Acetanhydrid das Hydrochlorid des 5 α -trans-Acetates **2b** erhalten. Aus Äthanol/Äther 150 mg (68%) farblose Blättchen, Smp. 219–221°.

C₁₂H₂₂O₂NCl (247,75) Ber. C 58,17 H 8,95 N 5,65% Gef. C 58,14 H 9,15 N 5,95%

N-Methyl-5 β -acetoxy-trans-decahydrochinolin (**3b**). Nach dem oben beschriebenen Verfahren wurden aus 150 mg 5 β -trans-Aminoalkohol **3a** in 3 ml Acetanhydrid 146 mg (65,5%) Hydrochlorid des 5 β -trans-Acetates **3b** erhalten. Farblose Nadeln aus Äthanol/Äther, Smp. 255–256°.

Hydrochlorid des *N*-Methyl-5 α -tosyloxy-cis-decahydrochinolins (**1c**). In einem 1,5-l-Sulfierkolben mit Gaseinleitungsrohr, Rührer und Rückflusskühler wurden 15 g (0,088 Mol) *N*-Methyl-5 α -hydroxy-cis-decahydrochinolin **1a** in 200 ml abs. Toluol gelöst, mit 6,5 g (0,13 Mol) NaH (50-proz. NaH-Suspension in Öl) versetzt und 3 Std. unter Stickstoff unter Rückfluss erhitzt. Dabei fiel das Na-Salz des Alkohols als weisser Niederschlag aus. Dieses wurde unter Kühlung mit Eis/Kochsalz mit 16,8 g (0,088 Mol) reinem Tosylchlorid in 400 ml abs. Äther versetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur unter Stickstoff über Nacht gerührt. Unter Eiskühlung wurden vorsichtig 150 ml 2*N* HCl zugegeben und die salzsaure Lösung im Scheidetrichter dreimal mit 200 ml Äther gewaschen. Die in Eis/Kochsalz gekühlte wässrige Lösung wurde mit fester Pottasche phenolphthalein-alkalisch gestellt, zweimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die Extrakte über Pottasche getrocknet. Die Methylenchloridlösungen wurden sofort mit abs. ätherischer HCl versetzt und am RV eingedampft. Das zurückbleibende Hydrochlorid des 5 α -cis-Tosylates **1c** kristallisierte bei Zugabe von Aceton aus. Aus Äthanol farblose Prismen, Smp. 145–146°; Ausbeute 27 g (85%).

C₁₇H₂₆O₃NSCl (359,5) Ber. C 56,73 H 7,28 N 3,89% Gef. C 56,79 H 7,41 N 3,71%

Hydrochlorid des *N*-Methyl-5 α -tosyloxy-trans-decahydrochinolins (**2c**). In gleicher Weise wurden 8,5 g (0,05 Mol) des 5 α -trans-Aminoalkohols **2a** in 100 ml Toluol mit 3,6 g (0,07 Mol) NaH und anschliessend mit 9,5 g Tosylchlorid (0,05 Mol) in 200 ml abs. Äther umgesetzt. Farblose Prismen aus Aceton/Äther, Smp. 133–134°; Ausbeute 16,2 g (90%).

C₁₇H₂₆O₃NSCl (359,5) Ber. C 56,73 H 7,28 N 3,89% Gef. C 56,44 H 7,44 N 3,69%

Hydrochlorid des *N*-Methyl-5 β -tosyloxy-trans-decahydrochinolins (**3c**). Nach obiger Vorschrift wurden 2 g (0,0118 Mol) sublimierter 5 β -trans-Aminoalkohol **3a** und 850 mg NaH (0,0166 Mol) in 50 ml abs. Xylol 6 Std. unter Rückfluss gekocht und dann 2,24 g (0,0118 Mol) Tosylchlorid in 100 ml abs. Äther zugegeben. Aus Methanol/Äther farblose Prismen, Smp. 148–149°; Ausbeute 3,9 g (92%).

C₁₇H₂₆O₃NSCl (359,5) Ber. C 56,73 H 7,28 N 3,89% Gef. C 56,83 H 7,45 N 3,71%

SUMMARY

Three stereoisomers of 5-hydroxy-1-methyl-decahydroquinoline, namely the 5 α -cis, the 5 α -trans, and 5 β -trans forms, **1a**, **2a**, and **3a** respectively, have been synthesized from cyclohexane-1,3-dione. Configurations and conformations are assigned on the basis of chemical, IR.- and NMR.-spectral properties.

Institut für Organische Chemie
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Teil: C. A. GROB & H. J. LUTZ, *Helv.* **48**, 791 (1965).
- [2] C. A. GROB, H. R. KIEFER, H. J. LUTZ & H. J. WILKENS, *Tetrahedron Letters* **1964**, 2901.
- [2a] H. R. KIEFER, Dissertation, Basel 1964.
- [3] H. STETTER & M. COENEN, *Chem. Ber.* **87**, 869 (1954).
- [4] I. N. NAZAROV & S. I. ZAV'YALOV, *Ž. obšč. Chim.* **24**, 469 (1954), vgl. *Chem. Abstr.* **49**, 6142 (1955).
- [5] H. A. BRUSON, *Organic Reactions* Vol. V, S. 102 (1949).

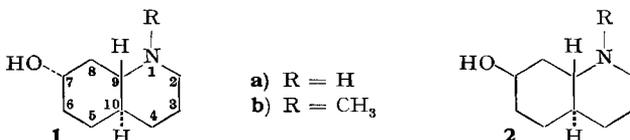
- [6] S. I. ZAV'YALOV, L. P. VINOGRADOVA, *Izvest. Akad. Nauk SSSR 1961*, 1640, vgl. *Chem. Abstr.* 56, 7147 (1962).
 [7] H. REINSHAGEN, *Angew. Chemie* 76, 994 (1964).
 [8] K. C. FRISCH, M. T. BOGERT, *J. org. Chemistry* 9, 338 (1944); L. F. FIESER, E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 1644 (1940).
 [9] W. HÜCKEL & F. STEFF, *Liebigs Ann. Chem.* 453, 171 (1927), sowie F. E. KING, T. HENSHALL & R. L. ST. D. WHITEHEAD, *J. chem. Soc.* 1948, 1373.
 [10] D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.* 1953, 1027.
 [11] a) R. U. LEMIEUX, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6098 (1958); b) J. I. MUSER, *ibid.* 83, 1146 (1961).
 [12] J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* 38, 1529 (1955).
 [13] G. MERLING, *Liebigs Ann. Chem.* 278, 29 (1894).
 [14] *Organic Syntheses*, Coll. Vol. III, 176, 179 (1955).

86. Decahydrochinolole. 3. Teil [1]. Synthese und Konfiguration der epimeren 7-Hydroxy-*trans*-decahydrochinoline

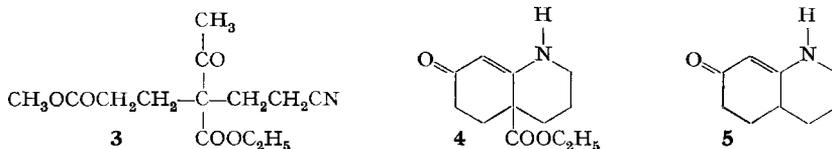
von C. A. Grob und H. J. Wilkens

(29. III. 65)

Für eine Untersuchung, über welche in anderen Zusammenhang berichtet wird [2], wurden die epimeren 7 α - und 7 β -Hydroxy-*trans*-decahydrochinoline **1a** und **2a** benötigt¹⁾. Eines der vier möglichen Stereoisomeren dieser Struktur, nämlich die bei 171° schmelzende Form, ist von ALBERTSON [3] [4] hergestellt worden, doch war ihre Konfiguration nicht bekannt.



Durch aufeinanderfolgende Anlagerung von Acrylsäure-methylester und Acrylnitril an Acetessigsäure-äthylester wurde zunächst α -(2-Carbomethoxyäthyl)- α -(2-cyanäthyl)-acetessigsäure-äthylester (**3**) hergestellt [3] [5]. Hydrierende Cyclisierung über Nickel lieferte in 34% Ausbeute 10-Carbäthoxy- $\Delta^{8,9}$ -octahydro-7-chinolon (**4**). Diese Verbindung ging durch Behandlung mit Natrium in siedendem Isoamylalkohol in 26% Ausbeute in das oben erwähnte 7-Hydroxy-decahydrochinolin über. Alkali-



¹⁾ Substituenten, welche auf derselben Seite wie das oberhalb der Molekelebene gezeichnete Wasserstoffatom an C-9 stehen, werden mit β bezeichnet, die auf der Gegenseite mit α . Die Ringverknüpfung wird wie üblich mit *cis* oder *trans* angegeben [1].