

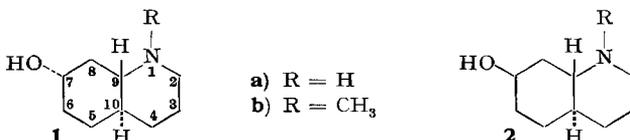
- [6] S. I. ZAV'YALOV, L. P. VINOGRADOVA, *Izvest. Akad. Nauk SSSR 1961*, 1640, vgl. *Chem. Abstr.* 56, 7147 (1962).
 [7] H. REINSHAGEN, *Angew. Chemie* 76, 994 (1964).
 [8] K. C. FRISCH, M. T. BOGERT, *J. org. Chemistry* 9, 338 (1944); L. F. FIESER, E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 1644 (1940).
 [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

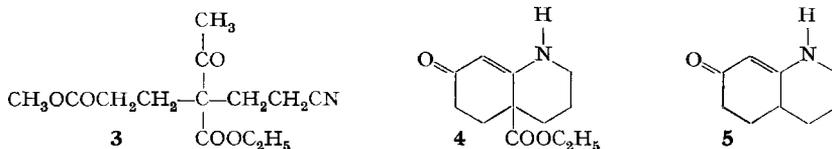
von C. A. Grob und H. J. Wilkens

(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].

Mengen eines tiefer schmelzenden Epimeren vom Smp. 142° (β -Form) isoliert werden. Die α -Form entsteht auch mehrheitlich bei der Reduktion des $\Delta^{8,9}$ -Octahydro-7-chinolons (**5**) mit Palladium in Methanol, mit NaBH_4 in Isopropanol und mit Natrium in Isoamylalkohol.

Oxydation eines Gemisches der α - und β -Alkohole mit Chrom-Schwefelsäure führte zu einem einheitlichen Decahydro-7-chinolon (**9a**), welches, wie unten gezeigt wird, eine *trans*-Ringverknüpfung aufweist. Bei der Reduktion dieses gesättigten Ketons **9a** entstanden in der Regel wieder Gemische der α - und β -Alkohole, in welchen die α -Form vorherrschte (s. Tabelle).

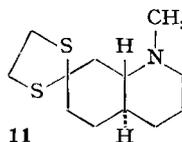
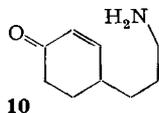
Reduktion von trans-Decahydro-7-chinolon (9a) zu 1a bzw. 2a

Reduktionsmethode	% α -Form	% β -Form
H_2 /Platin in Eisessig	84	
H_2 /Nickel in Äthanol	80	
Natrium in Äthanol	80 ^{a)}	20 ^{a)}
NaBH_4 in Äthanol	90 ^{a)}	10 ^{a)}
Aluminium-isopropylat	55 ^{a)}	45 ^{a)}

a) IR-spektroskopisch im Isomerengemisch ermittelt.

Wie ersichtlich liefert die Reduktion nach MEERWEIN-PONNDORF den höchsten Anteil der β -Form, welche durch fraktionierte Kristallisation aus dem Gemisch abgetrennt werden konnte. Durch hydrierende Methylierung mit Formaldehyd wurden die entsprechenden 1-Methyl-7-hydroxy-decahydrochinoline **1b** und **2b** erhalten. Oxydation dieser Alkohole mit Chrom-Schwefelsäure ergab einheitliches N-Methyl-decahydro-7-chinolon (**9b**). Umsetzung der epimeren Alkohole mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin lieferte die entsprechenden *p*-Toluolsulfonsäureester, welche als Salze isoliert wurden.

Das Decahydro-7-chinolon (**9a**) wird weder durch Behandlung mit Natrium-methylat in Methanol noch durch Salzsäure verändert. Da unter diesen Bedingungen eine reversible Ringöffnung des β -Aminoketons **9a** zum α, β -ungesättigten Aminoketon **10** zu erwarten ist, kann für die gesättigten Aminoketone **9a** und **9b** die stabilere *trans*-Konfiguration angenommen werden. Diese Annahme wird durch den Befund bestätigt, dass bei der Hydrierung des Aminoketons **9a** über Palladium in 2N Salzsäure neben geringen Mengen des α -Alkohols direkt das bekannte [8] *trans*-Decahydrochinolin in 60% Ausbeute entsteht⁴⁾. Zudem gelang es, das 1-Methyl-decahydro-7-chinolon (**9b**) in Form seines mit Äthandithiol und HCl bereiteten Thioketals **11** reduktiv mit Nickel in das ebenfalls bekannte 1-Methyl-*trans*-decahydrochinolin [9] überzuführen. Somit weisen die epimeren 7α - und 7β -Hydroxy-decahydrochinoline ebenfalls eine *trans*-Ringverknüpfung gemäss **1a** bzw. **2a** auf.



⁴⁾ Diese Reduktionsmethode, bei welcher die Ketogruppe direkt zur Methylengruppe reduziert wird, ist unseres Wissens kaum bekannt.

Es stellte sich schliesslich noch die Frage der Konfiguration der Hydroxylgruppen der epimeren 7-Hydroxy-*trans*-decahydrochinoline. Wie im Falle der epimeren 4- und 5-Hydroxy-Derivate [1], erlaubten die NMR.-Spektren der *p*-Toluolsulfonsäureester der beiden Alkohole eine zuverlässige Zuordnung der Konfiguration auf Grund der Halbwertsbreite der Banden der $>CHOTos$ Protonen. Diese betrug im Falle des Hydrochlorids des 7 α -Tosyloxy-Derivates 22 c/s ($\delta = 4,55$ ppm in $CDCl_3$), im Falle des *p*-Toluolsulfonats des 7 β -Tosyloxy-Derivates 7,2 c/s ($\delta = 4,84$ ppm in $CDCl_3$ gegenüber $Si(CH_3)_4$). Erstere Verbindung stellt somit das 1-Methyl-7 α -tosyloxy-*trans*-decahydrochinolin (**1b**, OTos statt OH) mit *äquatorialer* OTos-Gruppe dar, letzteres das 1-Methyl-7 β -tosyloxy-*trans*-decahydrochinolin (**2b**, OTos statt OH) mit *axialer* OTos-Gruppe dar.

Diese Zuordnungen stehen im Einklang mit den folgenden chemischen Befunden: Reduktion des Decahydro-7-chinolons (**9a**) mit Natrium in Äthanol, eine Methode, welche zum stabileren äquatorialen Alkohol führt [10], liefert den 7 α -Alkohol vom Smp. 171°. Ferner bildet sich der *p*-Toluolsulfonsäureester des 7 α -Alkohols bedeutend rascher als derjenige des epimeren 7 β -Alkohols, was wiederum für die äquatoriale Lage der OH-Gruppe im erstgenannten Alkohol spricht [1] [10]. Schliesslich reagiert der *p*-Toluolsulfonsäureester des 7 β -Alkohols **2b** bei der Solvolyse in 80-Vol. proz. Äthanol ca. 6mal rascher als der Ester des 7 α -Alkohols **1b**, entsprechend der grösseren Ionisierungstendenz axialer Tosylate [11]. Über die Geschwindigkeit und die Produkte dieser Solvolysen wird in einem anderen Zusammenhang berichtet.

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

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-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-Spektrophotometer, Modell DK 2, bzw. auf einem VARIAN A 60 aufgenommen.

α -(2-Carbomethoxyäthyl)-acetessigsäure-äthylester [5]. In einem 2,5-l-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflusskühler und Thermometer wurden 5,9 g Natrium (0,256 Mol) in 140 ml abs. Äthanol aufgelöst. Nach Zugabe von 1400 ml (11,05 Mol) Acetessigester wurde die Temperatur der Lösung auf 40° erhöht und zur Einleitung der Reaktion unter Rühren zunächst ca. 20 ml Acrylsäuremethylester zugegeben. Innerhalb einer Std. wurden weitere 460 ml Acrylsäuremethylester, total also 480 ml (5,53 Mol) eingetropf, wobei mit Hilfe eines Eiswasserbades die Temperatur der Lösung zwischen 40 und 45° gehalten wurde. Die Lösung wurde noch 85 Min. bei 70 bis 80° gehalten. Die abgekühlte Lösung wurde in einen 5-l-Scheidetrichter übergeführt, mit 300 ml Äther versetzt und mit einer Lösung von 21 ml konz. Salzsäure (ber. 20 ml) in 100 ml Wasser geschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit frischem Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte wurden mit 7mal 50 ml Wasser neutral gewaschen, wobei zur besseren Entmischung jeweils etwas Äther zugefügt wurde, dann vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers und des grössten Teiles des überschüssigen Acetessigesters bei 12 Torr unter 100° wurde der gelbliche Rückstand im Hochvakuum destilliert. Nach einem Vorlauf bis 106° destillierten 1820 g (84%) α -(2-Carbomethoxyäthyl)-acetessigsäure-äthylester als farbloses Öl bei 105–114°/0,1 Torr. Redestillation ergab den Sdp. 96–98°/0,2 Torr (Lit. [5]: 109–110°/2 Torr). Zur Weiterverarbeitung braucht nicht redestilliert zu werden.

$C_{10}H_{16}O_5$ (216,23) Ber. C 55,54 H 7,46% Gef. C 55,72 H 7,68%

α -(2-Carbomethoxyäthyl)- α -(2-cyanoäthyl)-acetessigsäure-äthylester (**3**). In einem 2,5-l-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflusskühler und Thermometer wurden 9 g (0,406 Mol) Natrium in 230 ml abs. Äthanol aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 1762 g (8,15 Mol) α -(2-Carbomethoxyäthyl)-acetessigsäure-äthylester gegeben. Innerhalb 1 $\frac{1}{2}$ Std. wurden 610 ml (9,22 Mol) dest. Acrylnitril

tropfenweise so addiert, dass die Temperatur der Lösung 40 bis 45° betrug. Anschliessend wurde noch 75 Min. bei 50 bis 55° weitergerührt, die abgekühlte Lösung in einen Scheidetrichter übergeführt, mit 1400 ml Äther verdünnt und durch Schütteln mit einer Lösung von 34 ml konz. Salzsäure in 150 ml Wasser (kleiner Säureüberschuss) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit frischem Äther ausgegogen. Die ätherischen Extrakte wurden mit 5mal 100 ml Wasser neutral gewaschen, wobei zur besseren Entmischung jeweils etwas Äther zugefügt wurde. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat wurde die Lösung bei 200°/12 Torr vom Äther vollkommen befreit und der Rückstand im Hochvakuum über eine VIGREUX-Kolonne oder aus einem HICKMANN-Kolben destilliert. Nach einem Vorlauf bis 150°/0,9 Torr wurde die Hauptfraktion bei 175–185°/0,2–0,1 Torr gesammelt: Ausbeute 1636 g **3** (75%). Redestillation ergab den Sdp. 164–168°/0,1 Torr (Lit. [3] [4]: 165–166°/1,7 Torr).

$C_{13}H_{19}O_5N$ (269,29) Ber. C 57,98 H 7,11 N 5,20% Gef. C 58,04 H 7,24 N 5,33%

10-Carbäthoxy- $\Delta^{8,9}$ -octahydro-7-chinolon (**4**) [3] [4]. – a) Direkt aus **3**. 25 g (0,093 Mol) des disubstituierten Acetessigesters **3** in 125 ml abs. Äthanol wurden mit 2,5 g RANEY-Nickel W-2 [7] und 1–2 ml Triäthylamin 10 Std. bei 100–120° und einem Anfangsdruck von 50 Atm. im Autoklav hydriert (Aufheizdauer 25 Min.). Der Katalysator wurde abfiltriert, und das gelbgrüne Filtrat im Rotationsverdampfer (RV) zur Trockne eingedampft. Nach Digerieren des kristallinen Rückstandes (20,9 g) mit ca. 50 ml Äther blieben 14,98 g (73%) farblose Kristalle des Esters **4** vom Smp. 167–170° zurück. Aus Alkohol/Äther Würfel vom Smp. 169–170° (Lit. [4]: 170,4–171,3°).

$C_{12}H_{17}O_3N$ (223,27) Ber. C 64,55 H 7,68 N 6,27% Gef. C 64,72 H 7,91 N 6,37%

b) Über das Ketimin **6**. 5 g (18,5 mMol) disubstituierter Acetessigester **3** in 10 ml abs. Äthanol wurden 5 Tage über 0,6 g RANEY-Nickel W-2 [7] bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen im RV wurden 4,716 g des Ketimins **6** als gelbes Öl erhalten. (Durch Digerieren mit Äther konnte kein Ester **4** isoliert werden). $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 1675 cm^{-1} (–N=C) sowie 1739 cm^{-1} (COOR). 4,716 g des obigen Öls wurden in 5 ml abs. Toluol gelöst und in einem Schliff-Rundkolben aus Pyrex-Glas 19 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte braune Lösung wurde mit 5 ml Äther versetzt und die ausfallenden weissen Kristalle (1,227 g) des Esters **4** abfiltriert und mit Äther gewaschen: Smp. 168–170°. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand erneut in 5 ml abs. Toluol 18 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Durch Aufarbeiten wie oben wurde noch 0,767 g des Esters **4** erhalten. Nochmalige Wiederholung lieferte noch 0,3 g des Esters, total also 2,294 g (56%). Das IR.-Spektrum zeigte keine –N=C-Bande bei 1675 cm^{-1} , dafür eine starke Bande bei 1585 cm^{-1} mit einer Schulter bei 1613 cm^{-1} .

$\Delta^{8,9}$ -Octahydro-7-chinolon (**5**) [4]. 100 g (0,448 Mol) des Esters **4** vom Smp. 167–170° wurden in 1000 ml (6,3 Mol) 20-proz. Salzsäure 74 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen im RV wurden 132,3 g kristalliner Rückstand erhalten, der unter Erwärmen in 100 ml Wasser aufgelöst wurde. Die noch warme Lösung wurde vorsichtig mit 113 ml 20-proz. Natronlauge schwach alkalisch gestellt und nach dem Abkühlen die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht und mit 50 ml Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator verblieben 51,5 g (76%) Octalon **5** mit Smp. 184–187°. Aus Äthanol/Äther gelbe Platten, Smp. 184–185° (Lit. [4]: 182,2–184,2°).

$C_9H_{13}ON$ (151,20) Ber. C 71,49 H 8,67 N 9,26% Gef. C 71,40 H 8,60 N 9,39%

7 α -Hydroxy-trans-decahydrochinolin (**1a**):

I. Aus $\Delta^{8,9}$ -Octahydro-7-chinolon (**5**). – a) Durch katalytische Hydrierung. 10,5 g (0,0696 Mol) **5** in 80 ml abs. Äthanol wurden über RANEY-Nickel W-7 (aus 5 g Aluminium-Nickel-Legierung [12]) bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 6 Tagen war die berechnete Menge Wasserstoff (2 Moläquivalente) aufgenommen. Filtration und Eindampfen der farblosen Lösung im RV lieferten 9,529 g eines kristallinen Rückstandes vom Smp. 145–158°. Aus Äthanol 8,3 g (79%) des α -Isomeren: Nadeln vom Smp. 170–171,5° (Lit. [4]: 170,3–171,4°). $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$ 1011, 1032, 1047 cm^{-1} (C–O); 3605 cm^{-1} (O–H).

$C_9H_{17}ON$ (155,23) Ber. C 69,63 H 11,04 N 9,02% Gef. C 69,60 H 11,08 N 9,28%

1,0 g **5** in 50 ml Methanol wurde 18 Std. bei 100° und 3 Atm. mit 0,1 g 10-proz. Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen wurde 0,903 g eines fast weissen Rück-

standes erhalten, dessen IR.-Spektrum die Absorptionen der epimeren Aminoalkohole **1a** und **2a** zeigte. Sublimation im Hochvakuum bei 80° und anschließende Kristallisation aus Chloroform/Äther ergaben 0,721 g (72%) des α -Isomeren, Smp. 168–170°.

b) *Durch metallische Reduktion.* Die Lösung von 5 g (0,033 Mol) **5** in 75 ml abs. Toluol und 28 ml Isoamylalkohol wurde in einem 200-ml-Sulfierkolben mit Rührer und Rückflusskühler zum Sieden erhitzt und innerhalb 45 Min. mit 6 g (0,26 Mol) Natrium in kleinen Stücken versetzt. Nach weiteren 2 Std. wurde abgekühlt und vorsichtig unter Rühren mit 20 ml Wasser versetzt. Die obere (organische) Phase wurde abgetrennt, mit 5 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im RV zu einem braunen Kristallkuchen eingedampft (4,401 g). Durch Kristallisation aus Chloroform wurden 1,774 g (34%) des α -Aminoalkohols **1a** vom Smp. 170–171° erhalten.

c) *Durch Reduktion mit Natriumborhydrid.* 0,5 g (3,3 mMol) **5** und 0,45 g (12 mMol) Natriumborhydrid in 50 ml Isopropanol wurden 16 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die weisse Suspension wurde im RV auf 10 ml eingeeengt, mit 10 ml 1M Schwefelsäure unter Eiskühlung versetzt und 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde mit gesättigter Pottaschelösung phenolphthalein-alkalisch gestellt und dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergaben nach dem Trocknen über Pottasche, Eindampfen und Kristallisation aus Chloroform 0,395 g (79%) noch unreinen α -Aminoalkohol **1a**, Smp. 164–168°.

II. Aus *trans-Decahydro-7-chinolon (9a)*. – a) *Durch katalytische Hydrierung.* – 1) Die Lösung von 0,5 g Keton **9a** in 25 ml abs. Äthanol wurde mit 0,1 g RANEY-Nickel W-7 [12] in einem Drehautoklaven bei einem Anfangsdruck von 167 Atm. während 3½ Std. bei 100° hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus Chloroform 0,4 g (80%) des noch unreinen α -Isomeren, Smp. 162–167°.

2) 0,5 g Keton **9a** in 6 ml 50-proz. Essigsäure wurde über 25 mg vorhydriertem Platinoxid hydriert. Nach 3 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff (1 Moläquivalent) aufgenommen. Nach üblichem Aufarbeiten wurde 0,420 g (84%) des noch unreinen α -Isomeren erhalten, Smp. 152–160°.

b) *Durch metallische Reduktion.* Zur siedenden Lösung von 0,5 g (3,27 mMol) Keton **9a** in 35 ml abs. Äthanol wurden unter Rühren 2 g (87 mMol) Natrium in kleinen Stücken innerhalb 30 Min. gegeben. Nach vollständiger Auflösung des Natriums wurde die braune Reaktionslösung im RV eingedampft, der Rückstand in 25 ml Wasser und 25 ml gesättigter Pottaschelösung aufgenommen. Durch viermalige Extraktion mit Chloroform, Trocknen und Eindampfen wurde 0,5 g brauner Rückstand erhalten, aus dem durch Sublimation im Hochvakuum bei 100–120° 0,354 g (71%) eines Isomerengemisches vom Smp. 150–160° isoliert wurde, welches auf Grund des IR.-Spektrums aus 80% des α -Isomeren und 20% des β -Isomeren bestand.

c) *Durch Reduktion mit Natriumborhydrid.* Eine Lösung von 0,5 g (3,27 mMol) Keton **9a** in 6 ml abs. Äthanol wurde bei Raumtemperatur zu einer gerührten Lösung von 0,35 g (10 mMol) Natriumborhydrid in 15 ml abs. Äthanol innerhalb 10 Min. getropft. Nach einer weiteren Std. wurde das überschüssige Natriumborhydrid mit 10 ml 1M Schwefelsäure unterhalb 10° vorsichtig zerstört und die Lösung mit 11 ml 1M Pottaschelösung phenolphthalein-alkalisch gemacht. Achtmalige Extraktion mit je 10 ml Chloroform lieferte nach dem Trocknen und Eindampfen 0,384 g (77%) Nadeln vom Smp. 152–160°. Der Anteil des α -Isomeren konnte IR.-spektroskopisch zu 90% und der des β -Isomeren zu 10% ermittelt werden.

7 β -Hydroxy-trans-decahydrochinolin (2a): Die Lösung von 2,877 g (18,7 mMol) Keton **9a** in 115 ml abs. Isopropanol und 28,7 ml einer 1M Lösung von destilliertem Aluminiumisopropylat (entspricht 5,23 g (9,8 mMol) Aluminiumisopropylat) in abs. Isopropanol wurde in einem Kolben mit Fraktionieraufsatz langsam destilliert, bis im Destillat kein Aceton mehr nachweisbar war. Dann wurden 1,5 ml Wasser unter Umschütteln zugegeben, nach kurzem Aufkochen vom ausgeschiedenen Aluminiumhydroxid abfiltriert und dieses noch zweimal mit Isopropanol ausgekocht. Nach dem Eindampfen des Filtrates verblieben 2,432 g (84%) Epimerengemisch **1a** und **2a** vom Smp. 123–148°. Der Anteil des β -Isomeren konnte IR.-spektroskopisch zu 45% und der des α -Isomeren zu 55% ermittelt werden. Durch Kristallisation aus 65 ml Essigester wurden 1,354 g des α -Isomeren vom Smp. 166,5–168,5° abgetrennt. Der Mutterlaugen-Rückstand, welcher 68% des β -Isomeren neben 32% des α -Isomeren enthielt, wurde aus 37 ml Essigester kristallisiert und 0,405 g des β -Isomeren vom Smp. 138–141° erhalten. Aus der Mutterlauge kristallisierten weitere

Mengen des β -Isomeren, total 0,580 g (24%). Strahlige Säulen aus Essigester, Smp. 139–142°. $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 937, 946 cm^{-1} (C=O); 3615 cm^{-1} (O–H).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ON}$ (155,23) Ber. C 69,63 H 11,04 N 9,02% Gef. C 69,40 H 11,28 N 9,10%

N-Methyl-7 α -hydroxy-*trans*-decahydrochinolin (**1b**). 5 g (32,3 mMol) des Aminoalkohols **1a** in 50 ml Methanol wurden über 0,7 g 10-proz. Palladium auf Aktivkohle in Gegenwart von 3 ml 38-proz. wässriger Formaldehydlösung (37,7 mMol Formaldehyd) hydriert. Nach 2 Std. war die theoretische Menge Wasserstoff (1 Moläquivalent) aufgenommen. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert, die Lösung im RV eingedampft und das zurückbleibende Öl in 10 ml Petroläther aufgenommen. Beim Stehenlassen über Nacht kristallisierten 4,7 g (86%) *N*-Methyl-7 α -hydroxy-*trans*-decahydrochinolin **1b** aus. Aus Petroläther weisse Körner, Smp. 75,5–76,5°. $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 1021, 1041, 1057 cm^{-1} (C=O); 3600 cm^{-1} (O–H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ON}$ (169,26) Ber. C 70,96 H 11,32 N 8,28% Gef. C 71,22 H 11,45 N 8,23%

N-Methyl-7 β -hydroxy-*trans*-decahydrochinolin (**2b**). Die nach Abtrennung des 7 α -Hydroxy-*trans*-decahydrochinolins (**1a**) erhaltenen Mutterlaugen aus der Hydrierung des 2^{8,9}-Octahydro-7-chinolons (**5**) sowie aus der MEERWEIN-PONNDORF-Reduktion des Ketons **9a** wurden eingedampft. Der Rückstand, in welchem das β -Isomere angereichert war, wurde wie oben *N*-methyliert. Die Trennung der Isomeren erfolgte durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride aus abs. Aceton, welche durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Lösung der Aminoalkohole in Methylenchlorid und Abdampfen des Lösungsmittels erhalten wurden. Das schwerlösliche Hydrochlorid des α -Isomeren **1b** kristallisierte in praktisch quantitativer Ausbeute aus. Durch Eindampfen der Mutterlauge, Freisetzen der Base aus einer wässrigen Lösung des Hydrochlorids in Pottasche, Extraktion mit Methylenchlorid und Kristallisation aus Petroläther konnte das β -Isomere **2b** in reiner Form und guten Ausbeuten isoliert werden. Körner aus Petroläther, Smp. 80,5–83°. $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 942, 970 cm^{-1} (C=O); 3610 cm^{-1} (O–H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ON}$ (169,26) Ber. C 70,96 H 11,32 N 8,28% Gef. C 70,71 H 11,35 N 8,32%

Die *N*-Methylierung von reinem 7 β -Hydroxy-*trans*-decahydrochinolin (**2a**) erfolgte wie beim 7 α -Isomeren.

trans-Decahydro-7-chinolon (**9a**). Zu einer Lösung von 5 g (32,3 mMol) Aminoalkohol **1a** in 17,5 ml 7M Schwefelsäure wurde unter Rühren eine Lösung von 2,22 g (22,2 mMol) Chromtrioxid in 25 ml 7M Schwefelsäure unter Eiskühlung innerhalb 15 Min. getropft. Die Lösung wurde darauf ohne Kühlbad 15 Min. weitergerührt. Unter kräftigem Rühren und guter Kühlung wurden bei < 15° 85 ml 20-proz. Natronlauge innerhalb 20 Min. zugetropft. Die so neutralisierte Lösung war eine bleibende Trübung durch Chromoxid-hydrat auf. Nach Addition von 10 ml gesättigter Pottaschelösung wurde die grüne Suspension achtmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte ergaben nach Trocknen und Eindampfen 3,334 g (66%) weissen Rückstand. Aus Aceton Stäbchen, Smp. 91–93°. $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 1710 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ON}$ (153,22) Ber. C 70,55 H 9,87 N 9,14% Gef. C 70,48 H 10,09 N 8,92%

Obiges Keton wurde weder durch Stehenlassen in 2M Salzsäure noch durch siedende 2M Lösung von Natriummethylat in Methanol verändert.

N-Methyl-*trans*-decahydro-7-chinolon (**9b**). 5 g *N*-Methyl-7 α -hydroxy-*trans*-decahydrochinolin (**1b**) wurden wie oben oxydiert und lieferten 4,15 g (83%) des Ketons **9b** als Öl vom Sdp. 71–72°/0,15 Torr. $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 1708 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}$ (169,24) Ber. C 71,81 H 10,25 N 8,38% Gef. C 71,55 H 10,39 N 8,35%

trans-Decahydrochinolin aus **9a**. 0,5 g (3,27 mMol) *trans*-Decahydro-7-chinolon (**9a**) in 6 ml 2N Salzsäure wurde bei Normaldruck und Raumtemperatur über 25 mg Platinoxid nach ADAMS (in 1 ml Wasser vorhydriert) hydriert. In 14½ Std. wurden 5,94 mMol Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit Pottasche gesättigt und 4mal mit je 5 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Pottasche und Eindampfen im RV bei Raumtemperatur wurde 0,465 g eines weissen Rückstandes erhalten, welcher durch Sublimation bei 100°/12 Torr 0,222 g (49%) reines *trans*-Decahydrochinolin lieferte. Nadeln vom Smp. 47–49°, ohne Depression mit authentischem Material vom Smp. 47–48° [9]. Der Sublimationsrückstand (0,189 g) erwies sich als 7 α -Hydroxy-*trans*-decahydrochinolin (**1a**), Smp. 157–163°. Infolge seiner Flüchtigkeit

keit geht ein beträchtlicher Teil des *trans*-Decahydrochinolins bei der Aufarbeitung verloren. Sein *Pikrat* schmolz nach Kristallisation aus Benzol bei 156,5–158° (Lit. [9]: Smp. 158°).

$C_{15}H_{20}O_7N_4$ (368,35) Ber. C 48,91 H 5,47 N 15,21% Gef. C 48,94 H 5,47 N 15,29%

N-Methyl-*trans*-decahydrochinolin aus **9b**. Eine Lösung von 0,471 g (2,8 mMol) Keton **9b** und 0,75 ml Äthandithiol (9 mMol) in 3 ml Chloroform wurde mit HCl-Gas gesättigt und 2 Std. stehengelassen. Nach dem Eindampfen im RV bei Raumtemperatur wurde ein farbloses, dickflüssiges Öl erhalten, das mit 5 ml Wasser quantitativ in einen Scheidetrichter gespült wurde. Die Base wurde mit 10 ml gesättigter Pottaschelösung in Freiheit gesetzt und dreimal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde 0,678 g (88%) *Thiokeetal* **11** als farbloses, dickflüssiges Öl erhalten, das in 15 ml abs. Äthanol aufgenommen und zu einer Suspension von RANEY-Nickel W-7 (aus 12,5 g Legierung frisch bereitet) in 25 ml abs. Äthanol gegeben wurde. Nach halbstündigem Schütteln wurde 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, der Katalysator abfiltriert und die Base durch Einleiten von Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid übergeführt. Dieses wurde durch Abdampfen des Äthanol als farbloses, dickflüssiges Öl erhalten (0,515 g) und mit 5 ml Wasser quantitativ in einen Scheidetrichter gespült. Nach dem Freisetzen der Base mit 10 ml gesättigter Pottaschelösung wurde dreimal mit Äther extrahiert. Die getrockneten Ätherextrakte lieferten 0,308 g (81%) farbloses Öl, das nach Smp. und Misch-Smp. seines *Pikrates* mit authentischem *N*-Methyl-*trans*-decahydrochinolin identisch war. – *Pikrat*: Nadeln aus Äthanol, Smp. 170–172° (Lit. [13]: Smp. 171–173°).

1-Methyl-7 α -tosyloxy-*trans*-decahydrochinolin-hydrochlorid. 1,222 g (7,25 mMol) Aminoalkohol **1b** in 12 ml abs. Pyridin wurden unter Kühlung mit 1,450 g (7,64 mMol) Tosylchlorid versetzt und über Nacht geschüttelt. Die ausgefallenen Kristalle des Hydrochlorides des Aminoalkohols, 0,740 g (50%), wurden durch Filtration entfernt und für einen weiteren Ansatz verwendet. Nach Zugabe von 0,1 ml Wasser zur Zerstörung des überschüssigen Säurechlorids wurde das Lösungsmittel bei 25–30° im RV abgedampft und der ölige Rückstand zwischen 2*N* Sodälösung und Äther-Methylenchlorid 1:1 verteilt. Die Äther-Methylenchlorid-Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und eingedampft. Reste von Pyridin wurden durch mehrmaliges Eindampfen des mit Toluol versetzten Rückstandes entfernt. Der ölige Rückstand wurde in Äther aufgenommen und durch Zugabe von ätherischer Salzsäure das Hydrochlorid hergestellt. Aus abs. Methanol und abs. Aceton 0,900 g (70%) weisse Körner, Smp. 136,5–137,5°.

$C_{17}H_{26}O_3NSCl$ (359,91) Ber. C 56,73 H 7,28 N 3,89% Gef. C 56,54 H 7,36 N 3,81%

1-Methyl-7 β -tosyloxy-*trans*-decahydrochinolin-*p*-toluolsulfonat. Die Lösung von 1,210 g (7,15 mMol) eines 1:1-Gemisches der Aminoalkohole **1b** und **2b** in 12 ml Pyridin wurde mit 1,38 g (7,24 mMol) Tosylchlorid versetzt und 4 Tage bei 30° stehengelassen. Nach Zugabe von 0,1 ml Wasser wurde wie oben aufgearbeitet. Der ölige Rückstand wurde in abs. Äther aufgenommen und durch Zugabe von ätherischer *p*-Toluolsulfonsäure das Salz hergestellt. Aus abs. Methanol und dann aus abs. Aceton 1,30 g (74%) weisse Körner, Smp. 161–163°.

$C_{24}H_{33}O_6NS_2$ (495,63) Ber. C 58,27 H 6,71 N 2,83% Gef. C 58,17 H 6,73 N 2,64%

SUMMARY

The epimeric 7 α - and 7 β -hydroxy-*trans*-decahydroquinolines, **1** and **2** respectively, have been prepared from 1^{8,9}-octahydro-7-quinolone (**5**) and their configurations and conformations determined by chemical and NMR.-spectral methods.

Institut für Organische Chemie
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. und 2. Teil, siehe Helv. 48, 791, 799 (1965).
- [2] Vgl. vorläufige Mitteilung, C. A. GROB, H. R. KIEFER, H. J. LUTZ & H. J. WILKENS, Tetrahedron Letters 1964, 2901.
- [3] N. F. ALBERTSON, US Patent 2585210 (1952).
- [4] N. F. ALBERTSON, J. Amer. chem. Soc. 74, 249 (1952).

- [5] I. N. NAZAROV & S. I. ZAV'YLOV, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk* 1952, 300, zitiert nach *Chem. Abstr.* 47, 5364 (1953).
- [6] H. J. WILKENS, Dissertation, Basel 1964.
- [7] *Organic Syntheses Coll. Vol. III*, 181 (1955).
- [8] W. S. JOHNSON, vgl. Fussnote bei [4].
- [9] W. HÜCKEL & F. STEFF, *Liebigs. Ann. Chem.* 453, 163 (1927); 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; W. HÜCKEL, *Liebigs Ann. Chem.* 676, 581 (1958).
- [11] S. WINSTEIN & N. I. HOLNESS, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 5562 (1955); W. HÜCKEL, *Liebigs Ann. Chem.* 676, 18 (1958).
- [12] *Organic Syntheses, Coll. Vol. III*, 176, 179 (1955).
- [13] W. BAILEY, R. D. HAWORTH & J. MCKENNA, *J. chem. Soc.* 1954, 970.

87. De la chimie des ptérines

13^e communication [1], préliminaire

Sur le mécanisme d'oxydation des tétrahydroptérines en dihydroptérines à pH physiologique

par M. Viscontini et A. Bobst

(27 III 65)

Nous savons aujourd'hui que certaines tétrahydroptérines naturelles agissent comme coenzymes dans les hydroxylations enzymatiques [2] [3]. Il est certain que cette réaction correspond à une oxydoréduction dont le mécanisme est encore mal connu. Persuadé depuis de nombreuses années de l'importance biologique des ptérines hydrogénées [4], notre laboratoire s'est attaché à étudier précisément le mécanisme d'oxydation des tétrahydroptérines (THP). Dans notre 9^e communication [5] nous avons annoncé un travail relatif à ce mécanisme; c'est lui qui fait l'objet du présent mémoire.

Nos travaux ont porté sur les 4 ptérines tétrahydrogénées I, II, III et IV, possédant un cycle pyrimidine amidé (λ_{max} : 265–270 nm dans 0,1N HCl) comme les ptérines naturelles, à l'exclusion de celles qui possèdent un cycle pyrimidine aromatique par suite de substitutions appropriées (λ_{max} > 280 nm dans 0,1N HCl) et qui sont décrites dans notre 9^e communication.

Nos résultats sont déduits de recherches cinétiques, effectuées sur les spectres UV. des substances pendant leur oxydation. Nous pouvons dire, en gros, qu'à pH physiologique les 4 tétrahydroptérines sont oxydées par l'oxygène atmosphérique en ptérines normales, en passant par le stade intermédiaire de dihydro-7,8-ptérines (7,8-DHP). Pour vérifier si l'oxydation des solutions dans les cuvettes du spectrographe était influencée par la lumière UV., nous avons abandonné des solutions pareilles à l'air libre. Les absorptions mesurées dans ces solutions témoins étaient, à temps égaux, pratiquement identiques à celles que présentaient les solutions exposées à la lumière UV.

Par contre on peut observer une action de la lumière UV. lorsque les solutions étudiées sont saturées d'azote. Comme la concentration en oxygène de ces solutions