

254. Die säurekatalysierte Isomerisierung von 10-Hydroxy-N-methyl-*cis*-decahydroisochinolin.

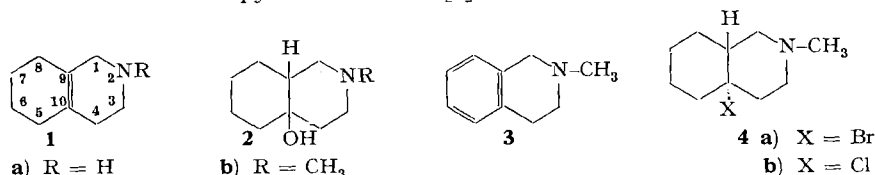
Herstellung von N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin

Decahydroisochinoline. II. Teil [1]

von R. A. Wohl

(2. IX. 66)

Für eine Untersuchung, über welche in einem andern Zusammenhang berichtet wird¹⁾, benötigten wir grössere Mengen an reinem N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**1b**). Diese Verbindung war bereits von GREWE *et al.* durch Wasserabspaltung aus 10-Hydroxy-*cis*-decahydroisochinolin (**2a**) und N-Methylierung des entstehenden $\Delta^{9,10}$ -Octahydroisochinolins (**1a**) hergestellt worden [3a]²⁾. Ferner hatten GRAY & HEITMEIER die Verbindung **1b** durch Reduktion von N-Methyl-tetrahydroisochinolin (**3**) mit Lithium in *n*-Propylamin erhalten [4].



Das $\Delta^{9,10}$ -Olefin **1b** stellte weiterhin den Hauptanteil des bei der Halogenwasserstoffabspaltung mit konz. KOH in Methanol aus 10-Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**4a**) [1] und aus 10-Chlor-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**4b**)³⁾ entstehenden Olefingemisches dar. Letzteres enthielt daneben N-Methyl- $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin (**5**). GREWE *et al.* hatten ferner versucht, N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**1b**) analog der N-nor-Verbindung **1a** durch Wasserabspaltung aus 10-Hydroxy-N-methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**2b**) durch Kochen mit 20-proz. Salzsäure herzustellen [3a]²⁾. Das entstehende Olefingemisch liess sich jedoch nicht durch fraktionierte Destillation trennen wie im Falle der N-nor-Verbindungen. Wir konnten diese Angaben bestätigen und stellten überdies fest, dass bei der Behandlung mit 20-proz. Salzsäure neben Olefinen auch chlorhaltige Produkte entstanden. Somit war keine dieser Herstellungsarten in präparativer Hinsicht befriedigend.

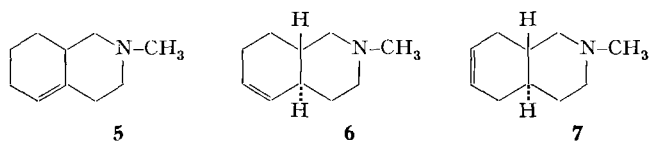
Dagegen gelang die Herstellung des gesuchten $\Delta^{9,10}$ -Olefins **1b** aus dem 10-*cis*-Alkohol **2b**, wenn die Wasserabspaltung durch Kochen mit 60-proz. Perchlorsäure vorgenommen wurde. Zweimalige Vakuumdestillation des gebildeten Basengemisches lieferte in ca. 60% Ausbeute eine niedersiedende Olefin-Fraktion, welche hauptsächlich

¹⁾ Siehe eine folgende Mitteilung sowie [2].

²⁾ In dieser Arbeit wurde die Konfiguration der 10-Hydroxy-decahydroisochinoline **2a** und **2b** offengelassen. Über die Zuordnung der *cis*-Ringverknüpfung wird in der folgenden Mitteilung berichtet, vgl. auch [2].

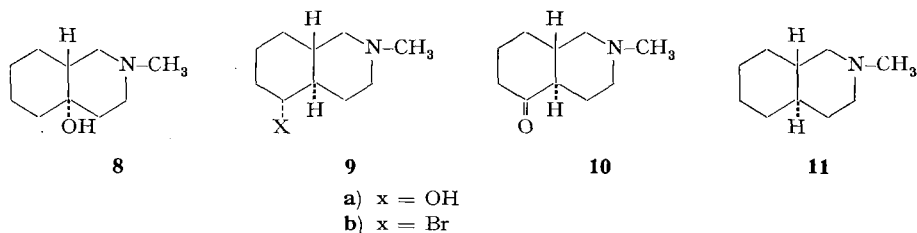
³⁾ Unveröffentlichte Versuche, siehe eine folgende Mitteilung sowie [2].

lich aus dem gewünschten $\Delta^{9,10}$ -Olefin **1b** bestand. Auf Grund des IR.-Spektrums enthielt diese Fraktion noch wenig N-Methyl- $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) [1] sowie N-Methyl- $\Delta^{6,7}$ -*trans*-octahydroisochinolin (**7**) und N-Methyl- $\Delta^{5,6}$ -*trans*-octahydroisochinolin (**6**) [1]. Durch Kristallisation seines rohen *p*-Toluolsulfonsäuresalzes konnte reines N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**1b**) in grösserer Menge gewonnen werden.



Bei der fraktionierten Destillation des mit Perchlorsäure gebildeten Reaktionsgemisches fiel jeweils in ca. 20% Ausbeute eine höhersiedende ölige Fraktion vom Sdp. 133–141°/11 Torr an. Auf Grund der IR.- und NMR.-Spektren und der Analysen handelte es sich dabei hauptsächlich um ein Gemisch sekundärer Alkohole, und zwar vermutlich um isomere Hydroxy-N-methyl-decahydroisochinoline, welche durch Isomerisierung des ursprünglichen 10-*cis*-Alkoholes **2b** entstanden waren. Durch mehrfache Säulenchromatographie und fraktionierte Kristallisationen konnten schliesslich praktisch alle Komponenten in reiner Form isoliert werden. Sie sind nachfolgend in der Reihenfolge zunehmender Zahl von Isomerisierungsschritten besprochen.

Ausser sehr wenig (ca. 0,6%) Ausgangsmaterial **2b**, welches möglicherweise noch nicht umgesetzt worden war, enthielt das Alkoholgemisch ca. 3% 10-Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**8**), welches mit einem früher auf andere Weise hergestellten Präparat⁴⁾ identifiziert wurde.



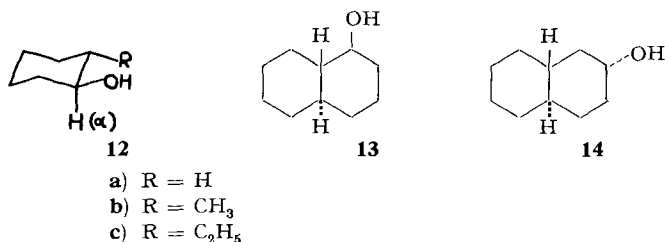
Beim nächsten Alkohol, der sich zu ca. 4% im Alkoholgemisch befindet, handelt es sich um ein 5-Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin, da er mit einem der beiden isomeren Alkohole, welche KIMOTO & OKAMOTO durch Reduktion von N-Methyl-5-oxo-*trans*-decahydroisochinolin (**10**) erhielten [5a]⁵⁾, identisch war. Diese Autoren hatten die Konfiguration der 5-Hydroxygruppe offen gelassen, jedoch die *trans*-Ringverknüpfung des Ketons **10** durch WOLFF-KISHNER-Reduktion zum bekannten N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**11**) bewiesen⁶⁾. Oxydation des obigen

⁴⁾ Unveröffentlichte Versuche, siehe auch [2]. Über die Herstellung und Konfigurationszuordnung dieses Alkohols wird in der folgenden Mitteilung berichtet.

⁵⁾ Wir danken überdies auch an dieser Stelle Herrn Prof. KIMOTO für die Übersendung des IR.-Spektrums des 5 α -Alkohols **9a**.

⁶⁾ An sich ist unter diesen Bedingungen eine *cis-trans*-Isomerisierung nicht ausgeschlossen. Die gleichen Autoren haben jedoch kürzlich gezeigt, dass es sich beim Keton **10** um das stabilere der beiden isomeren Ketone handelt, was die *trans*-Ringverknüpfung bestätigt [5b].

Alkoholes mit Chromsäure lieferte das gleiche *trans*-Keton **10**. Die äquatoriale 5 α -Stellung⁷⁾ der Hydroxygruppe gemäss **9a** ergab sich aus den NMR.- und IR.-Spektren.



Bekanntlich unterscheiden sich axiale und äquatoriale Wasserstoffatome im NMR.-Spektrum durch ihre chemische Verschiebung δ und durch die Breite der betreffenden Absorptionsbande. Im ersten Fall beträgt die Halbwertsbreite ca. 20 c/s, im zweiten ca. 7 c/s, wobei die axialen Wasserstoffatome bei um 0,5–1 ppm höherem Felde als die entsprechenden äquatorialen Wasserstoffatome absorbieren [6]. Wie Tabelle 1 zeigt, entspricht das Signal des $>CHOH$ -Protons im NMR.-Spektrum des 5 α -Alkohols **9a** mit $W_{1/2} = 21$ c/s und $\delta = 3,22$ ppm (bezogen auf Tetramethylsilan) einem axialen Wasserstoffatom, bzw. einer äquatorialen Hydroxygruppe. Charakteristisch für die 5-Stellung des axialen Protons, bzw. für die Nachbarstellung zur Ringverknüpfung ist ferner die Tatsache, dass die chemische Verschiebung δ einen deutlich kleineren Wert aufweist (im vorliegenden Fall um ca. 0,4 ppm), als bei den ebenfalls in Tab. 1 aufgeführten äquatorialen 6 β - und 7 α -Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin **19** bzw. **21a**. Dieser Effekt wurde bereits beim entsprechenden 5 α -Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**9b**) beobachtet [1] und beruht auf dem Einfluss der C-4 (sowie zusätzlich C-3) Methylengruppe, welche als vicinaler, äquatorialer Alkylsubstituent aufgefasst werden kann. Es ist bekannt, dass solche Substituenten einen Abschirmungseffekt ausüben, so dass das α -Proton bei höherem Feld absorbiert [7]. So werden für das α -Proton von Cyclohexanol (**12a**) nach Ersatz eines äquatorialen Wasserstoffatoms in Stellung 2 durch eine Alkylgruppe chemische Verschiebungen von + 0,47 ppm (R = Methyl, **12b**) und + 0,35 ppm (R = Äthyl, **12c**) beobachtet [7b]⁸⁾. Die gleiche Verschiebung von δ findet man schliesslich beim Vergleich von 1 β -Hydroxy-*trans*-decalin (*trans-trans*- α -Decalol) (**13**) ($\delta = 3,15$ ppm) und 2 α -Hydroxy-*trans*-decalin (*trans-cis*- β -Decalol) (**14**) ($\delta = 3,57$ ppm) [8], welche als carbocyclische Vergleichsverbindungen zu den Decahydroisochinolin in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Was die IR.-Absorption betrifft, so ist, wie bei den meisten Substituenten am Cyclohexan-Sessel, die Frequenz der (C–O)H-Streckschwingung einer äquatorialen Hydroxygruppe höher als diejenige einer axialen Hydroxygruppe. In der Literatur wird ein «Äquatorialbereich» von 1010–1070 cm^{-1} und ein «Axialbereich» von 925–990 cm^{-1} angegeben [9a]. Die richtige Zuordnung der (C–O)-Streckschwingung ist jedoch zumeist schwierig, da in den genannten Bereichen zahlreiche δ (C–H)-Gerüst-

⁷⁾ Substituenten, welche auf der gleichen Seite der Molekelebene stehen wie der Substituent an C-9 (im vorliegenden Fall ein Wasserstoffatom) werden mit dem Präfix β bezeichnet, die auf der Gegenseite mit α . Die Ringverknüpfung wird wie üblich mit *trans* bzw. *cis* gekennzeichnet.

⁸⁾ Für weitere Beispiele siehe [7].

Tabelle 1. NMR.- und IR.-Absorption der Hydroxy-N-methyl-decahydroisochinoline

Alkohol	NMR.		IR.	
	$\delta > \text{CHOH}$ ppm	$W_{1/2}$ c/s	$\nu(\text{C-O})\text{H}^{\text{a}}$ cm^{-1}	$\nu(\text{C-O})\text{H}^{\text{b}}$ cm^{-1}
2b 10- <i>cis</i>	–	–	1003 (?)	1000 (?)
8 10- <i>trans</i>	–	–	1029 (947)	1026 (943)
9a 5 α , äquat.	3,22 ^c)	21 ^d) ^e)	1019	1015
16 6 α , axial	4,14 ^f)	6,8 ^g)	990	988
19 6 β , äquat.	3,57 ^h)	22 ^e)	1030	1026
20a 7 β , axial	4,10	6,5 ^g)	944	940
21a 7 α , äquat.	3,62	23,5 ^e)	1024 (1053)	1019 (1049)

a) (C–O)H-Streckschwingung in CCl₄ als Lösungsmittel
 b) (C–O)H-Streckschwingung in CHCl₃ als Lösungsmittel
 c) $\pm 0,07$ ppm wegen teilweiser Überlappung mit $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$
 d) ± 3 c/s wegen teilweiser Überlappung mit $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$
 e) axiales Proton
 f) Lit. [10c]: 4,1 ppm
 g) äquatoriales Proton
 h) Lit. [10c]: 3,55 ppm

schwingungen und $\nu(\text{C-C})$ -Schwingungen auftreten [9]. Um die (C–O)-Streckschwingung der beschriebenen Alkohole richtig zuordnen zu können, wurden daher nach der Methode von CHIURDOGLU & MASSCHELEIN [9c] die Spektren der Alkohole in Tetrachlorkohlenstoff mit denjenigen in Chloroform als Lösungsmittel verglichen. Die (C–O)-Streckschwingungen im Gebiete von 925–1070 cm^{-1} ⁹⁾ lassen sich dabei durch eine Verschiebung der Bandenlage um ca. 2–5 cm^{-1} gegen kleinere Frequenzen erkennen. Für den diskutierten 5 α -Alkohol **9a** entspricht nun die gefundene $\nu(\text{C-O})$ -Frequenz von 1019 cm^{-1} einem äquatorialen Alkohol sowie der entsprechenden carbocyclischen Verbindung, dem 1 β -Hydroxy-*trans*-decalol (*trans-trans- α* -Decalol) (**13**), welche zum Vergleich in Tab. 2 aufgeführt ist.

Den mit **9a** epimeren Alkohol, das axiale 5 β -Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**15**) [5] konnten wir im Alkoholgemisch nicht nachweisen.

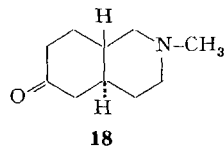
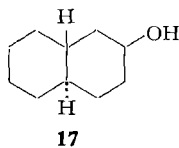
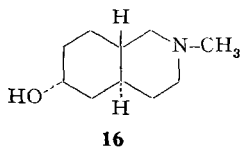
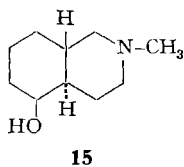
Tabelle 2. NMR.- und IR.-Absorption der 1-Hydroxy- und 2-Hydroxy-*trans*-decalole

Decalol	NMR.		IR.
	$\delta > \text{CHOH}^{\text{a}}$ ppm	$W_{1/2}^{\text{a}}$ c/s	$\nu(\text{C-O})\text{H}^{\text{b}}$ cm^{-1}
1 β - <i>trans</i> -(13) (<i>trans-trans-α</i> -Decalol)	3,15 ^c)	20 ^d) ^e)	1020
2 β - <i>trans</i> -(17) (<i>trans-trans-β</i> -Decalol)	4,10	11,5 ^f)	947, 1008
2 α - <i>trans</i> -(14) (<i>trans-cis-β</i> -Decalol)	3,57	28 ^e)	1028

a) Werte aus [8a] ¹
 b) (C–O)H-Streckschwingung; Werte aus [9a]
 c) [8b]: 3,03 ppm
 d) $W_{1/2} = 18$ c/s [8b]
 e) axiales Proton
 f) äquatoriales Proton

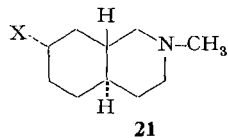
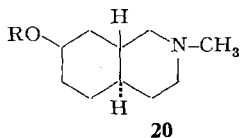
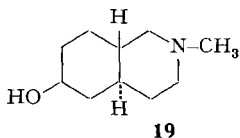
⁹⁾ Im Gebiet von 1200–1300 cm^{-1} sowie von 650–750 cm^{-1} können zahlreiche Banden durch einen Wechsel des Lösungsmittels verschoben werden [9c], die $\delta(\text{O-H})$ -Schwingungen (in der Ebene) bzw. $\gamma(\text{O-H})$ -Schwingungen (aus der Ebene) zugeordnet werden [9].

Als weiterer Alkohol ist 6 α -Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**16**) zu ca. 11% im Alkoholgemisch enthalten. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit einem von ARTZ [10a] hergestellten authentischen Präparat. Die IR.- und NMR.-Spektren (siehe Tab. 1) beweisen die axiale Lage der Hydroxygruppe. Die entsprechende carbocyclische Verbindung, 2 β -Hydroxy-*trans*-decalin (*trans-trans*- β -Decalol)



(**17**) ist wiederum zum Vergleich in Tab. 2 aufgeführt. Der gleiche Alkohol **16** wurde in der Zwischenzeit auch von KIMOTO & OKAMOTO [10b] sowie von DURAND & MOREAU [10c] beschrieben. Die 6-Stellung der Hydroxygruppe und die *trans*-Ringverknüpfung wurde von allen Autoren durch Verknüpfung mit N-Methyl-6-oxo-*trans*-decahydroisochinolin (**18**) sichergestellt.

Weiter wurde der mit **16** epimere äquatoriale Alkohol, 6 β -Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**19**) isoliert, der sich im Alkoholgemisch zu ca. 37% befindet. Die Identifizierung dieses Alkohols erfolgte wiederum durch Vergleich mit einem von ARTZ [10a] hergestellten authentischen Präparat. Die IR.- und NMR.-Spektren (siehe Tab. 1) beweisen die äquatoriale Lage der Hydroxygruppe. Die Daten der entsprechenden carbocyclischen Vergleichsverbindung, 2 α -Hydroxy-*trans*-decalol (*trans-cis*- β -Decalol) (**14**), sind wiederum in Tab. 2 aufgeführt. Der Alkohol **19** wurde ebenfalls in der Zwischenzeit von KIMOTO & OKAMOTO [10b] sowie von DURAND & MOREAU [10c] beschrieben, wobei die 6-Stellung der Hydroxygruppe und die *trans*-Ringverknüpfung bei allen Autoren aus der Verknüpfung mit dem 6-Keton **18** folgt.



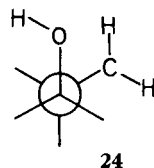
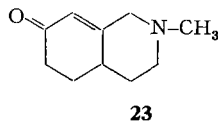
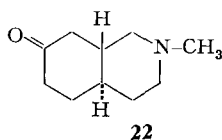
a) R = H
b) R = CH₃CO-

a) X = OH
b) X = Br

Weiter wurde 7 β -Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**20a**) aus dem Alkoholgemisch in ca. 10% Ausbeute isoliert. Die axiale Lage der Hydroxygruppe folgte wiederum aus den IR.- und NMR.-Spektren (siehe Tab. 1 sowie Tab. 2). Die (axiale) 7-Stellung der Hydroxygruppe und die *trans*-Ringverknüpfung wurden durch Verknüpfung mit dem bekannten 7 α -Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**21b**) [1] bewiesen, indem letzteres mit Kaliumacetat in Dimethylformamid in einer S_N2-Reaktion unter WALDEN'scher Umkehr die Acetoxy-Verb. **20b** des obigen Alkohols **20a** lieferte. Die Oxydation des Alkohols **20a** mit Chromsäure ergab N-Methyl-7-oxo-*trans*-decahydroisochinolin (**22**)¹⁰.

¹⁰) Der Smp. des Pikrats dieses Ketons **22** stimmt mit demjenigen eines der beiden isomeren Ketone überein, welche von DURAND & MOREAU durch Reduktion von N-Methyl-7-oxo- $\Delta^{8,9}$ -octahydroisochinolin (**23**) erhalten wurden und von dem die Autoren die *trans*-Ringverknüpfung vermutet hatten [11 a], vgl. auch [11 b].

Schliesslich wurde der mit **20a** epimere Alkohol, nämlich 7 α -Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**21a**) in ca. 33% Ausbeute aus dem Alkoholgemisch isoliert. Die äquatoriale Lage der Hydroxygruppe ergab sich wiederum aus den NMR.- und IR.-Spektren (siehe Tab. 1, sowie auch Tab. 2). Die 7-Stellung der Hydroxygruppe und die *trans*-Ringverknüpfung folgten aus der Oxydation des Alkohols mit



Chromsäure zum 7-Keton **22**, das ebenfalls bei der Oxydation des epimeren 7 β -Alkohols **20a** entstanden war. Der Alkohol **21a** ist ferner in den Schmelzpunkten des Pikrats und Methojodids identisch mit einem von DURAND & MOREAU durch Reduktion von N-Methyl-7-oxo-1⁸:9-octahydroisochinolin (**23**) mit Lithium in flüssigem Ammoniak erhaltenen Alkohol, bei dem die Autoren die *trans*-Ringverknüpfung vermutet, die Konfiguration der Hydroxygruppe jedoch offengelassen haben [11a]. Es ist bekannt, dass unter diesen Reduktionsbedingungen vorwiegend der thermodynamisch stabilere, äquatoriale Alkohol mit *trans*-Ringverknüpfung entsteht.

Obige Resultate zeigen, dass verschiedene in der Literatur beschriebene N-Methyl-7-oxo- und -7-hydroxy-decahydroisochinoline, deren physikalische Daten mit den in dieser Arbeit angegebenen nicht übereinstimmen, entweder die *cis*-Ringverknüpfung aufweisen, oder dass Gemische vorgelegen haben [12].

Bei der Chromatographie des Alkoholgemisches an neutralem Alox werden die besprochenen Alkohole in folgender Reihenfolge eluiert: 10-*trans*-Alkohol **8**, 6 α -Alkohol **16**, 10-*cis*-Alkohol **2b**, 5 α -Alkohol **9a**, 6 β - und 7 α -Alkohole **19** bzw. **21a**, 7 β -Alkohol **20a**. Die ersten 4 Alkohole erscheinen ungefähr in der erwarteten Reihenfolge der abnehmenden sterischen Hinderung der Hydroxygruppe. Dass die beiden äquatorialen 6 β - und 7 α -Alkohole **19**, bzw. **21a** sich nicht durch Säulenchromatographie trennen lassen, ist verständlich, da sie sterisch äquivalent sind. Unerwartet war, dass der axiale 7 β -Alkohol **20a** zuletzt und viel später als der äquatoriale 7 α -epimere **21a** eluiert wird. Dies widerspricht der geläufigen Regel, dass axiale Alkohole vor den entsprechenden epimeren äquatorialen Alkoholen eluiert werden [13]¹¹⁾. Eine Erklärung dieser Erscheinung steht noch aus.

Die Bildung des obigen Alkoholgemisches aus dem 10-*cis*-Alkohol **2b** mit Perchlorsäure ist thermodynamisch bedingt. Dies folgt u. a. daraus, dass ausgehend von sämtlichen Hydroxy-N-methyl-decahydroisochinolin und N-Methyl-octahydroisochinolin unter identischen Bedingungen das gleiche Endgemisch erhalten wird. Aus diesem Grunde können sämtliche Nebenfraktionen der Destillation und Kristallisation zur Herstellung von N-Methyl-1⁹:10-octahydroisochinolin (**1b**) wieder verwendet werden.

Die Abspaltung und teilweise Wiederanlagerung von Wasser an die Perchlorat-Salze zum thermodynamisch bedingten Alkoholgemisch muss in mindestens 45-proz.

¹¹⁾ Nach Literaturangaben zu schliessen, wird auch bei den epimeren 5-Hydroxy-N-methyl-decahydroisochinolin der äquatoriale 5 α -Alkohol **9a** vor dem axialen 5 β -Alkohol **15** eluiert [5a].

Perchlorsäure-Lösung durchgeführt werden. Verdünntere Lösungen bewirken keine Wasserabspaltung innert nützlicher Frist. An sich kann die Reaktion auch mit Schwefelsäure entsprechender Konzentration durchgeführt werden, doch ist dann die Ausbeute an isoliertem Basengemisch sehr schlecht. Dies beruht wahrscheinlich auf der Bildung von wasserlöslichen und relativ schwer hydrolysierbaren sekundären Schwefelsäureestern. Mit verdünnter Salzsäure tritt schliesslich keine merkliche Reaktion ein; in konzentrierter Lösung entstehen, wie bereits erwähnt, neben Olefinen auch zunehmend chlorhaltige Produkte.

Diskussion. – Von den Octahydroisochinolinen erweist sich das $\Delta^{9,10}$ -Olefin **1b** als das thermodynamisch stabilste. Dieser Befund entspricht den Verhältnissen in der carbocyclischen Reihe, wo ebenfalls das $\Delta^{9,10}$ -Olefin das stabilste Octalin darstellt [14]. Eine Berechnung zeigt, dass dafür die grössere Stabilität der tetrasubstituierten Doppelbindung gegenüber den niedriger substituierten Doppelbindungen ausschlaggebend ist, während andere Faktoren, wie Konformations- und elektrostatische Energie einen geringeren Einfluss ausüben.

Die beschriebene multiple Isomerisierung der Hydroxy-decahydroisochinoline verläuft sehr ähnlich der von uns früher beschriebenen Isomerisierung der Brom-decahydroisochinoline [1]. Die treibenden Kräfte sind wiederum einerseits die sterische Wechselwirkung zwischen der Hydroxygruppe und γ -ständigen Methylengruppen und andererseits die elektrostatische Abstossung zwischen dem C–OH Dipol und dem positiven Zentrum am Stickstoffatom der betreffenden Salze. Die Anzahl der schiefgestaffelten HO– γ -CH₂-Wechselwirkungen gemäss **24** und die daraus berechneten

Tabelle 3. Sterische und elektrostatische Wechselwirkungen in den Hydroxy-decahydroisochinolininen

Stellung der HO-Gruppe	Schiefgestaffelte OH– γ -CH ₂ -Wechsel- wirkungen	$\Delta G_S^a)$ Kcal/Mol	$\Delta G_E^b)$ Kcal/Mol	$\Delta G_{tot}^c)$ Kcal/Mol	% ^{d)} berechnet	% gefunden
10- <i>cis</i> (2b)	2 ^{e)}	3,7	0,74 ^{f)}	4,44	0,1	0,6
10- <i>trans</i> (8)	4	2	0,62 ^{f)}	2,62	1,0	3
5 β - (15)	3	1,5	0,09	1,59	4,1	–
5 α - (9a)	1	0,5	0,22	0,72	13,2	4
7 β - (20a)	2	1	0,03	1,03	8,7	10
6 α - (16)	2	1	–0,02	0,98	9,3	11
7 α - (21a)	0	0	0,14	0,14	28,8	33
6 β - (19)	0	0	0	0	34,8	37

a) Sterisches Inkrement der freien Energie.

b) Elektrostatisches Inkrement der freien Energie gegenüber dem 6 β -Alkohol **19**.

c) Totales Inkrement der freien Energie = $\Delta G_S + \Delta G_E$.

d) Auf Grund von ΔG_{tot} berechneter prozentualer Anteil des betreffenden Alkohols im Alkoholgemisch.

e) In diesem *cis*-ringverknüpften Alkohol kommen drei «schiefgestaffelte *n*-Butan-Wechselwirkungen» zu je 0,9 Kcal/Mol hinzu [18].

f) Für die geschätzte pK_a -Differenz zwischen dem 10-*cis*- und dem 10-*trans*-Alkohol **2b** bzw. **8** vgl. die gleichsinnige pK_a -Differenz zwischen Pseudotropin ($pK_a = 10,44$) und Tropin ($pK_a = 9,98$) [19].

Beiträge zur freien Energie (ΔG_S ¹²) der betreffenden Hydroxy-decahydroisochinoline sind in Tabelle 3 aufgeführt. Da für die besprochenen Aminoalkohole keine pK_a -Messungen vorliegen, wurden die elektrostatischen Inkremente der freien Energie durch Multiplikation der entsprechenden Werte der Brom-decahydroisochinoline [1] mit 0,55¹³) erhalten.

Die Übereinstimmung zwischen den auf Grund der totalen Inkremente der freien Energie ΔG_{tot} ($= \Delta G_S + \Delta G_E$) berechneten und den experimentell gefundenen Gleichgewichtskonzentrationen ist gut, insbesondere bei den in der unteren Hälfte der Tab. 3 stehenden stabileren Alkoholen¹⁴). Eine bedeutende Abweichung zeigt sich im zu geringen Anteil der 5-Alkohole **9a** und **15** im Reaktionsgemisch, einer Erscheinung, die auch schon bei den entsprechenden Brom-decahydro-isochinolinolen beobachtet wurde [1]. Sie lässt sich darauf zurückführen, dass die 5-Derivate eine zusätzliche, wahrscheinlich sterische Wechselwirkung erfahren, die in der verwendeten Betrachtungsweise nicht berücksichtigt wurde. Solche Effekte treten häufig auf, wenn sich der Substituent in α -Stellung zur Ringverknüpfung oder neben 2-Alkylgruppen befindet [20] [8b].

Aus den experimentell gefundenen Konzentrationen der Alkohole ergibt sich ein mittlerer Wert für die Differenz der freien Energie zwischen äquatorialem und axialem Hydroxyl- ΔG_{OH} von 0,94 Kcal/Mol¹⁵), in guter Übereinstimmung mit der Literatur [15].

Was den Mechanismus der multiplen Isomerisierung betrifft, so haben wir bei der analogen Isomerisierung der Brom-decahydroisochinoline zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen: Einmal eine direkte Isomerisierung der intermediär auftretenden Carbonium-Ionen durch wiederholte 1,2-Hydrid-Verschiebungen, und zweitens die Abspaltung und umgekehrte Wiederanlagerung eines Protons oder von HX (X = Br, OH) über die Olefine **5**, **6** und **7**. Für ähnliche Isomerisierungen, wie sie z.B. bei der Herstellung von Halogeniden aus Alkoholen oft auftreten [21], wurde meistens der

¹²) Für eine einzelne schiefgestaffelte OH- γ -CH₂-Wechselwirkung gemäss **24** wurde wie üblich die Hälfte des Unterschiedes der freien Energie zwischen axialem und äquatorialem Hydroxyl [15] genommen, nämlich 0,5 Kcal/Mol.

¹³) Die Hydroxygruppe wirkt bekanntlich weniger acifizierend als das Bromatom. So beträgt der basenschwächende ($-\Delta pK_a$)-Effekt für die Hydroxygruppe ca. 1,0, für das Bromatom ca. 1,8, wenn beide zwei Kohlenstoffatome vom basischen Zentrum entfernt sind [16] (1,0/1,8 = 0,55). Dabei wird ausser Acht gelassen, dass das Dipolmoment von C-OH um 62° gegen die (C-O)-Achse geneigt ist [17]. Da die ΔG_E -Differenzen zwischen den epimeren Alkoholen klein sind, spielt diese Vernachlässigung für die verwendete Abschätzung keine Rolle.

¹⁴) Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Angaben für die experimentell gefundenen Konzentrationen insbesondere für die 4 in der oberen Hälfte der Tabelle 3 stehenden instabileren Alkohole relativ ungenau sind, da sie nur auf den Ergebnissen der Alox-Chromatographie beruhen, welche keine vollständige Trennung der Komponenten bewirkte. Dagegen wurden für die Bestimmung der Konzentration der restlichen stabileren 4 Alkohole auch die IR.- und NMR.-Spektren des Gemisches ausgewertet.

¹⁵) Genau genommen entspricht dieser für die Hydroxy-decahydroisochinoline bestimmte Wert nicht dem normalerweise für carbocyclische Verbindungen bestimmten rein sterisch bedingten $-\Delta G_{\text{OH}}$, da in ihm noch die durch die pK_a -Differenz der epimeren Alkohole bedingte elektrostatische Differenz der freien Energie enthalten ist. $-\Delta G_{\text{OH}}$ zwischen den epimeren Hydroxy-decahydroisochinolinolen wird damit um den kleinen Betrag von $-\Delta G_E$, im Mittel um ca. 0,05 Kcal/Mol, kleiner als der entsprechende Wert $-\Delta G_{\text{OH}}$ der rein carbocyclischen Verbindungen.

erste, von WHITMORE [21b] postulierte Mechanismus der Hydrid-Verschiebung angenommen oder bewiesen. Im Falle der Brom-decahydroisochinoline war es nicht möglich, zwischen den beiden Mechanismen zu unterscheiden, wengleich wir annahmen, dass zumindest die ersten Schritte über die Abspaltung und Wiederanlagerung eines Protons, bzw. von HBr verlaufen. Im nun vorliegenden Fall der Hydroxy-decahydroisochinoline spricht das Vorliegen der Olefine **5**, **6** und **7** im Gleichgewichtsgemisch für das Auftreten dieser Olefine als Zwischenprodukte, d. h. dafür, dass die Isomerisierung zumindest teilweise durch wiederholte Abspaltung und umgekehrte Wiederanlagerung eines Protons, bzw. von Wasser stattfindet. Ein dazu parallel ablaufender Mechanismus durch 1,2-Hydrid-Verschiebungen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Sehr herzlich möchte ich Herrn Prof. C. A. GROB für die Ermöglichung und Unterstützung dieser Arbeit danken. Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danke ich für finanzielle Unterstützung, der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., Basel, für die Überlassung grösserer Mengen von β -(Cyclohexen-1-yl)-äthylamin [22], welche zur Herstellung des Ausgangsalkohols **2b** diente [3].

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.-Spektren wurden von Herrn K. AEGERTER auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 125 in CCl_4 als Lösungsmittel, die NMR.-Spektren in ca. 10-proz. Lösung in DCCl_3 auf einem VARIAN A 60 aufgenommen. Die Angaben der chemischen Verschiebung δ beziehen sich auf Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta_{\text{TMS}} = 0$). Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. THOMMEN ausgeführt.

„Die Base wurde freigesetzt und wie üblich aufgearbeitet“ heisst: Die Lösung wurde mit 10-proz. Pottasche-Lösung alkalisch gestellt und 3mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum abgedampft. VRV. = Vakuum-Rotationsverdampfer.

2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (1b). – 254 g (1,5 Mol) 10-Hydroxy-2-methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**2b**) [3]²⁾ wurden mit 450 ml 60-proz. Perchlorsäure¹⁶⁾ 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit verd. Natronlauge alkalisch gestellt und gründlich mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wurde nacheinander mit 2*N* Natronlauge, 10-proz. Sodalösung und Wasser gewaschen und mit einem Gemisch von Natriumsulfat und Pottasche getrocknet. Eindampfen lieferte 226 g Basengemisch, welches bei der Destillation 148 g einer 1. Hauptfraktion vom Sdp. 90–109°/11,5 Torr, 28 g eines schwach gelblichen Zwischenlaufs vom Sdp. 109–135°/11,5 Torr und 45 g einer gelben, sehr zähflüssigen 2. Hauptfraktion von Sdp. 135–145°/11,5 Torr ergab. Redestillation der 1. Hauptfraktion lieferte 137 g (60%), Sdp. 90–98°/11,5 Torr, welche auf Grund des IR.-Spektrums hauptsächlich aus 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**1b**) neben wenig der Olefine **5**, **6** und **7** bestanden. Für viele Zwecke kann diese Fraktion direkt eingesetzt werden.

Zur weiteren Reinigung wurden 75,5 g (0,5 Mol) der Fraktion mit der berechneten Menge krist. *p*-Toluolsulfonsäure (95 g) versetzt, und das gebildete *p*-Toluolsulfonat von **1b** 3mal aus Aceton umkristallisiert, wobei 84 g (31% bezogen auf den Ausgangsalkohol **2b**) erhalten wurden: weisse Nadeln, Smp. 129–130°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NS}$	Ber. C 63,1	H 7,8	N 4,3	S 9,9%
(323,5)	Gef. „ 63,2	„ 7,9	„ 4,1	„ 10,2%

Die aus dem Salz wie üblich erhaltene Base bildete eine farblose Flüssigkeit, welche bei 92–95°/11 Torr destillierte (Lit. [3a]: 94°/10 Torr) und unter Luftausschluss unverändert aufbewahrt werden kann.

¹⁶⁾ Nach Abzug der zur Neutralisierung benötigten 1,5 Mol Perchlorsäure entspricht dies einer 45-proz. Lösung.

Das *Hydrochlorid* von **1b** (aus Isopropanol/Äther, Smp. 171,5–172°) und das *Hydrobromid* (aus Aceton/Äther) sind sehr hygroskopisch und zerfliessen an der Luft. Das *saure Oxalat* erwies sich als ungeeignet für die Reinigung der 1. Hauptfraktion, das *Perchlorat* konnte nur als Öl erhalten werden. – *Pikrat* (aus Äthanol), Smp. 187,5–188° (Lit. [3a]: 187°; [4]: 187–188°).

Redestillation der 2. Hauptfraktion ergab 41 g (16%) eines gelben zähflüssigen Sirups vom Sdp. 133–141°/11 Torr, der im IR.-Spektrum eine starke Hydroxyl-Bande bei 3620 cm⁻¹ aufwies und aus dem im theoretischen Teil sowie nachfolgend beschriebenen *Alkoholgemisch* bestand.

Für die Herstellung von **1b** können an Stelle von **2b** sämtliche Olefin- und Alkohol-Fractionen eingesetzt werden.

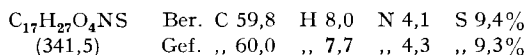
Chromatographische Auftrennung der Alkoholfraktion Sdp. 133–141°/11 Torr. – Chromatographie von 10 g des bei der obigen Herstellung von 2-Methyl-*A*^{9,10}-octahydroisochinolin (**1b**) erhaltenen Alkoholgemisches in abs. Äther an 300 g neutralem Alox nach BROCKMANN ergab folgendes Resultat (vgl. Tab. 4):

Tabelle 4. *Erste chromatographische Auftrennung der Alkoholfraktion*

Fractionenbezeichnung	Lösungsmittel	Total mg	Hauptsächlicher Alkohol gemäss IR.-Spektrum
–	abs. Äther	150	(<i>A</i> ^{9,10} -Olefin 1b)
I	abs. Äther	300	10- <i>trans</i> - (8)
II	abs. Äther	1100	6 α - (16)
III	abs. Äther	50	10- <i>cis</i> - (2b)
IV	abs. Äther	400	5 α - (9a)
V	{ Äther/Chf. { Chf.	7000	{ 6 β - (19) + { 7 α - (21a)
VI	Chf-EtOH	1000	7 β - (20a)

10-Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**8**). Die mit I bezeichnete Fraktion der ersten Chromatographie wurde an 10 g neutralem Alox nach BROCKMANN in abs. Benzol adsorbiert und mit Benzol-Äther (2,5:1) eluiert. Farblose Kristalle (aus Petroläther), Smp. 119–119,5° (Lit. [2]: 119–119,5°), Misch-Smp. 119–119,5°.

5 α -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**9a**). Die mit IV bezeichneten Fraktionen der ersten Chromatographie wurden erneut auf eine Chromatographiersäule gebracht, welche 20 g neutrales Alox nach BROCKMANN in abs. Benzol enthielt. Nun wurde die Säule successive mit abs. Benzol, Benzol-Äther, Äther, Äther-Chloroform und Chloroform eluiert. Diejenigen Fraktionen, welche gemäss dem IR.-Spektrum aus fast reinem 5 α -Alkohol **9a** bestanden (Äther-Chlf, 3:1) wurden mit der berechneten Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und das gebildete *p*-*Toluolsulfonat* mehrmals aus Isopropanol/Äther umkristallisiert: weisse Nadeln, Smp. 177–180,5°.



Methojodid von **9a** (aus Äthanol), farblose Nadeln, Smp. 270–271° ([5]: 260–262°).

Der 5 α -Alkohol **9a** erwies sich auf Grund des IR.-Spektrums als identisch mit einem von KIMOTO & OKAMOTO [5] hergestellten 5-Hydroxy-2-methyl-*trans*-decahydroisochinolin, dessen Methojodid ebenfalls bei 270–271° (Lit. [5]: 260–262°) schmolz.

2-Methyl-5-oxo-trans-decahydroisochinolin (**10**). 21,0 mg (0,124 mMol) 5 α -Alkohol **9a** wurden in 5 ml 80-proz. Essigsäure gelöst, unter Eiskühlung mit 0,037 ml JONES-Reagens (1,2 Äq.) [23] versetzt und anschliessend während 20 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Isopropanol wurde während weiterer 6 Std. gerührt, dann die Lösung mit 50 mg Natriumacetat versetzt und am VRV. eingedampft. Die *Base* wurde freigesetzt und wie üblich aufgearbeitet, wobei 19,4 mg (93%) farblose Flüssigkeit erhalten wurden. IR.: $\nu_{\text{CO}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 1710 cm⁻¹ (Lit. [5]: 1700 cm⁻¹). – *Pikrat* (aus Methanol), gelbe Plättchen, Smp. 210–212° (Lit. [5a]: 211–213°; [5b]: 210–212°).

6 α -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (16). Die mit II bezeichneten Fraktionen der ersten Chromatographie wurden erneut auf eine Chromatographiesäule gebracht, welche 40 g neutrales Alox nach BROCKMANN in abs. Benzol enthielt, und die Säule mit Benzol-Äther (1,5:1) eluiert. Weisse Kristalle (aus Petroläther), Smp. 68° (Lit. [10a]: 60–62,5°; [10b]: ölig; [10c]: 62–63°). Diese waren auf Grund des IR.-Spektrums und des Misch-Smp. (67–68°) identisch mit einem authentischen Präparat von ARTZ [10a], welches bei 67–68° schmolz.

6 β -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (19). Die erste Mutterlauge des 3,5-Dinitrobenzoesäuresalzes der mit V bezeichneten Fraktionen aus der ersten Chromatographie (vgl. die Herstellung des 7 α -Alkoholes **21a**) wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle bestanden vorwiegend aus dem Salz des gesuchten 6 β -Alkohols **19**. Die Base wurde freigesetzt, wie üblich aufgearbeitet und mit der berechneten Menge 3-Nitrophthalsäure in das entsprechende Salz übergeführt. 12maliges Umkristallisieren aus Äthanol/Äther lieferte fast farblose, hygroskopische Kristalle des 3-Nitrophthalsäuresalzes von reinem 6 β -Alkohol **19**, Smp. 156–157°. Die Anreicherung des Salzes wurde dabei anhand des IR.-Spektrums der jeweils aus der Mutterlauge freigesetzten Base verfolgt, da sich der Schmelzpunkt des Salzes nur sehr schwach änderte.

$C_{18}H_{24}O_7N_2$ (380,4) Ber. C 56,8 H 6,4 N 7,4% Gef. C 56,9 H 6,5 N 7,4%

Die freie Base erwies sich auf Grund des IR.-Spektrums als identisch mit einem authentischen Präparat von ARTZ [10a]. Nach längerem Stehen bei 0° weisse Kristalle, Smp. 40–43° (Lit. [10b]: 35–38°; [10c]: 45°).

p-Toluolsulfonsäuresalz von 19 (aus Isopropanol/Äther), weisse Nadeln, Smp. 148,5–150,5°.

$C_{17}H_{27}O_4NS$ Ber. C 59,8 H 8,0 N 4,1 S 9,4%
(341,5) Gef. „ 59,8 „ 7,9 „ 3,8 „ 9,3%

Pikrat von 19 (aus Methanol), Smp. 191–193° (Lit. [10c]: 193°).

Reduktion von 2-Methyl-6-oxo-trans-decahydroisochinolin (18) (vgl. [10]). 167 mg (1 mMol) 6-Keton **18** [10] wurden in 12 ml 50-proz. Essigsäure über 80 mg vorhydriertem Platinoxid-Katalysator nach ADAMS hydriert. Nach 1½ Std. war die theoretische Menge an Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt und am VRV. eingedampft. Die Base wurde wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 167 mg (99%) farbloses zähflüssiges Alkoholgemisch erhalten wurde. Dieses wurde auf eine Chromatographiesäule gebracht, welche 6 g neutrales Alox nach BROCKMANN in abs. Äther enthielt. Die Eluierung mit Äther ergab nach wenig unverändertem Ausgangsmaterial ca. 15 mg 6 α -Alkohol **16**. Die weitere Eluierung mit Äther und Äther-Chloroform lieferte ca. 145 mg 6 β -Alkohol **19**.

7 β -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (20a). – a) *Isolierung aus dem Alkoholgemisch*. Die mit V bezeichneten Fraktionen aus der ersten Chromatographie, welche bereits aus fast reinem 7 β -Alkohol **20a** bestanden, wurden mit der berechneten Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und das gebildete *p*-Toluolsulfonat aus Isopropanol/Äther umkristallisiert. Weisse Nadeln, Smp. 188–191°.

$C_{17}H_{27}O_4NS$ Ber. C 59,8 H 8,0 N 4,1 S 9,4%
(341,5) Gef. „ 59,7 „ 8,2 „ 3,9 „ 9,4%

Pikrat von 20a (aus Isopropanol), gelbe Kristalle, Smp. 195–197,5°.

$C_{16}H_{22}O_6N_4$ (398,4) Ber. C 48,2 H 5,6 N 14,1% Gef. C 48,4 H 5,6 N 14,2%

Methojodid von 20a (aus Äthanol), farblose Kristalle, Smp. 254–256°.

$C_{11}H_{22}ONJ$ Ber. C 42,5 H 7,1 N 4,5 J 40,8%
(311,2) Gef. „ 42,7 „ 7,4 „ 4,2 „ 40,7%

b) *Aus 7 α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (21b)*. 2,21 g (9,5 mMol) 7 α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (freie Base) [1] wurden nach der Vorschrift von REICHSTEIN *et al.* [24] mit 9 g Kaliumacetat in einem Gemisch von 40 ml Dimethylformamid, 4 ml Acetanhydrid und 0,8 ml Eisessig während 15 Std. bei 130° unter Rückfluss gehalten. Die abgekühlte Lösung wurde mit Salzsäure kongosauer gestellt und am VRV. unter mehrmaliger Zugabe von Wasser gründlich eingedampft. Der Rückstand wurde mit 15 ml 20-proz. Natronlauge versetzt und während 3 Tagen bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde mehrmals mit

Äther extrahiert und die getrockneten Ätherextrakte eingedampft, wobei 1,38 g halogenfreies Basengemisch zurückblieben. Vakuumdestillation lieferte ca. 0,6 g einer Octahydroisochinolin-Fraktion vom Sdp. 85°/12,5 Torr und, nach einem kurzen Zwischenlauf, 525 mg des zähflüssigen 7 β -Alkohols **20a** vom Sdp. 139–141°/12,5 Torr. Dieser wurde bei der gleichen Temperatur ein zweites Mal destilliert, um ihn vollständig von der niedriger siedenden Olefin-Fraktion zu befreien.

p-Toluolsulfonsäuresalz von 20a (aus Isopropanol/Äther), Smp. 188–191°, Misch-Smp. mit Präp. nach a) 188–191°. – *Pikrat* (aus Isopropanol), Smp. 195–197,5°, Misch-Smp. mit Präp. nach a) 195–197,5°. – *Methojodid* (aus Äthanol), Smp. 254–256°, Misch-Smp. mit Präp. nach a) 254–256°.

7 α -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (21a). Die mit IV bezeichneten Fraktionen der ersten Chromatographie, welche hauptsächlich aus den beiden äquatorialen 6 β - und 7 α -Alkoholen **19** und **21a** bestanden, konnten nicht durch erneute sorgfältige Chromatographie voneinander getrennt werden, und zwar weder an neutralem Alox nach BROCKMANN noch an Silicagel (Verhältnis Substanz: Silicagel = 1:150, Eluierung mit Isopropanol und Äthanol). Schliesslich wurden die Fraktionen IV mit der berechneten Menge 3,5-Dinitrobenzoesäure zum Salz umgesetzt. 12malige Umkristallisation aus Äthanol/Äther lieferte fast farblose Nadeln des 3,5-Dinitrobenzoesäuresalzes von reinem 7 α -Alkohol **21a**, Smp. 195–197°. Die Anreicherung des Salzes wurde anhand des IR.-Spektrums der jeweils aus der Mutterlauge freigesetzten Base verfolgt, da sich der Schmelzpunkt des Salzes nur sehr schwach ändert.

$C_{17}H_{23}O_7N_3$ (381,4) Ber. C 53,5 H 6,1 N 11,0% Gef. C 53,7 H 6,2 N 11,2%

p-Toluolsulfonsäuresalz von 21a, weisse Nadeln, Smp. 184–186°.

$C_{17}H_{27}O_4NS$ Ber. C 59,8 H 8,0 N 4,1 S 9,4%
(341,5) Gef. „ 59,7 „ 8,1 „ 4,3 „ 9,4%

Pikrat von 21a (aus Äthanol), gelbe Kristalle, Smp. 207,5–210,5° (Lit. [11a]: 212°).

$C_{16}H_{22}O_8N_4$ (398,4) Ber. C 48,2 H 5,6 N 14,1% Gef. C 48,5 H 5,8 N 13,9%

Methojodid von 21a (aus Äthanol), weisse Nadeln, Smp. 276,5–277° (Lit. [11a]: 276°).

2-Methyl-7-oxo-trans-decahydroisochinolin (22). – a) Aus 7 α -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**21a**). 39,0 mg (0,23 mMol) 7 α -Alkohol **21a** wurden in 6 ml 80-proz. Essigsäure gelöst, unter Eiskühlung mit 0,063 ml JONES-Reagens (1,1 Äq.) [23] versetzt und anschliessend während 8 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0,1 ml (0,2 Äq.) JONES-Reagens wurde 24 Std. weitergerührt, hierauf 1 ml Isopropanol zugegeben und erneut 6 Std. weitergerührt. Dann wurde die Lösung mit 50 mg Natriumacetat versetzt und am VRV. eingedampft. Übliches Aufarbeiten ergab 35,5 mg (92%) farblose Flüssigkeit, welche gemäss IR.-Spektrum noch sehr wenig Ausgangsalkohol **21a** enthielt. Letzterer konnte leicht durch Chromatographie an Alox in Äther entfernt werden.

Pikrat von 22 (aus Aceton/Äther), gelbe Kristalle, Smp. 215–216° (Lit. [11a]: 214°).

$C_{16}H_{20}O_8N_4$ (396,4) Ber. C 48,5 H 5,1 N 14,1% Gef. C 48,7 H 5,3 N 13,9%

b) Aus 7 β -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**20a**). Aus 135 mg (0,8 mMol) 7 β -Alkohol **20a** wurden analog zu a) 126 mg (94%) 7-Keton **22** erhalten, welches gemäss dem IR.-Spektrum ebenfalls noch wenig Ausgangsalkohol **20a** enthielt, der durch Chromatographie an Alox entfernt wurde. – *Pikrat* (aus Aceton/Äther), Smp. 214–215°, Misch-Smp. mit Präp. nach a): 214–215°.

Reduktion von 2-Methyl-7-oxo-trans-decahydroisochinolin (22). 83,5 mg (0,5 mMol) 7-Keton **22** wurden in 10 ml 50-proz. Eisessig über 50 mg vorhydriertem Platinoxid-Katalysator nach ADAMS hydriert. Nach 2 Std. war die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach Filtration wurde die Lösung mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt und am VRV. eingedampft. Die Base wurde wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 83 mg (98%) farbloses zähflüssiges Alkoholgemisch erhalten wurde. Dieses wurde an 6 g neutralem Alox nach BROCKMANN chromatographiert. Die Eluierung mit Chloroform ergab nach Spuren von Ausgangs-Keton **22** zunächst den äquatorialen 7 α -Alkohol **21a** (ca. 70 mg). Anschliessende Eluierung mit Methanol lieferte 9 mg 7 β -Alkohol **20a**.

SUMMARY

The preparation of N-methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisoquinoline (**1b**) by treating 10-hydroxy-N-methyl-*cis*-decahydroisoquinoline (**2b**) with boiling 60 percent perchloric acid is described. This reaction is accompanied by a multiple isomerisation of the starting alcohol to an equilibrium mixture of the 10- (**8**), 5 α - (**9a**), 6 α - (**16**), 6 β - (**19**), 7 α - (**21a**) and 7 β -hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisoquinolines (**20a**). Structure and configuration of these alcohols follow from their reactivity, NMR- and IR-absorption, and identification with literature data or authentic samples. This multiple isomerisation is analogous to the isomerisation of bromo-decahydroisoquinolines previously described, and is governed by steric and electrostatic factors. The observed stability order of the alcohols correlates well with their relative free energies as calculated from the number of skew hydroxy- γ -methylene interactions and dipole-dipole interactions. A conformational free energy difference of the hydroxyl group of ca. 0.95 Kcal/mole obtained from the equilibrium mixture is in good agreement with literature data.

The multiple isomerisations are explained by repeated eliminations and additions of water via the $\Delta^{9,10}$ - (**1b**), $\Delta^{5,10}$ - (**5**), $\Delta^{5,6}$ - (**6**) and $\Delta^{6,7}$ -olefins (**7**). A concurrent mechanism by successive 1,2-hydride shifts cannot be excluded.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] I. Teil: C. A. GROB & R. A. WOHL, *Helv.* **48**, 1610 (1965).
- [2] R. A. WOHL, Dissertation, Universität Basel 1965.
- [3] a) R. GREWE, R. HAMANN, G. JACOBSEN, E. NOLTE & K. RIECKE, *Liebigs Ann. Chem.* **587**, 85 (1953); b) R. GREWE, H. KÖPNICK & P. RÖDER, *ibid.* **605**, 15 (1957).
- [4] A. P. GRAY & D. E. HEITMEIER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6274 (1958).
- [5] a) S. KIMOTO & M. OKAMOTO, *Chem. pharmac. Bull. (Japan)* **9**, 480 (1961); vgl. auch b) S. KIMOTO & M. OKAMOTO, *J. pharmac. Soc. Japan* **85**, 371 (1965) [*Chem. Abstr.* **63**, 4255b (1965)].
- [6] a) R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, H. J. BERNSTEIN & W. G. SCHNEIDER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6098 (1958); J. N. SHOOLERY & M. T. ROGERS, *ibid.* **80**, 5121 (1958); J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER & H. J. BERNSTEIN, «High-resolution Nuclear Magnetic Resonance», McGraw-Hill, New York 1959, S. 389ff; vgl. auch [1]; b) E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL & G. A. MORRISON, «Conformational Analysis», Interscience Publ., New York 1965, S. 152.
- [7] a) H. BOOTH, *Tetrahedron* **22**, 615 (1966); b) E. L. ELIEL, M. H. GIANNI & TH. H. WILLIAMS, *Tetrahedron Letters* **1962**, 741.
- [8] a) H. FELTKAMP, N. C. FRANKLIN, W. KRAUS & W. BRÜGEL, *Liebigs Ann. Chem.* **683**, 75 (1965); b) C. A. GROB & S. W. TAM, *Helv.* **48**, 1317 (1965).
- [9] a) W. HÜCKEL & J. KURZ, *Liebigs Ann. Chem.* **645**, 194 (1961) und dort zitierte Literatur; b) siehe [6b], S. 143; c) G. CHIURDOGLU & W. MASSCHELEIN, *Bull. Soc. chim. belges* **70**, 307 (1961).
- [10] a) K. G. ARTZ, Dissertation, Universität Basel 1963; b) S. KIMOTO & M. OKAMOTO, *Chem. pharmac. Bull. (Japan)* **10**, 362 (1962); c) S. DURAND & R. C. MOREAU, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **258**, 1836 (1964).
- [11] a) S. DURAND & R. C. MOREAU, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **257**, 2673 (1963); vgl. b) C. B. CLARKE & A. R. PINDER, *J. chem. Soc.* **1958**, 1967.
- [12] E. OCHIAI & T. NAKAGOME, *J. pharmac. Soc. Japan* **78**, 1438 (1958) [*Chem. Abstr.* **53**, 8138g (1959)]; T. TOMIOKA, T. NAKAMURA & Y. HOSHIDE, *Bull. chem. Soc. Japan* **36**, 441 (1963) [*Chem. Abstr.* **59**, 7483h (1963)]; vgl. auch M. OKAMOTO & M. YAMADA, *Chem. pharmac. Bull. (Japan)* **11**, 554 (1963).
- [13] Z. B. W. KRAUS, *Liebigs Ann. Chem.* **685**, 97 (1965).

- [14] W. HÜCKEL & H. NAAB, Liebigs Ann. Chem. 502, 136 (1933); W. HÜCKEL, R. DANNEEL, A. SCHWARTZ & A. GERCKE, *ibid.* 474, 121 (1929); W. G. DAUBEN, E. C. MARTIN & G. J. FONKEN, J. org. Chemistry 23, 1205 (1958); A. S. HUSSEY, J.-F. SAUVAGE & R. H. BAKER, *ibid.* 26, 256 (1961).
- [15] E. L. ELIEL & S. H. SCHROETER, J. Amer. chem. Soc. 87, 5031 (1965); C.-Y. CHEN & R. J. W. LE FÈVRE, Tetrahedron Letters 1965, 4057.
- [16] J. CLARK & D. D. PERRIN, Quart. Rev. 18, 295 (1964); vgl. G. B. BARLIN & D. D. PERRIN, *ibid.* 20, 75 (1966).
- [17] A. WEISSBERGER, Editor, «Technique of Organic Chemistry», Vol. I, Part III, 3rd. ed., Interscience Publ., New York 1960, S. 2602.
- [18] R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. 74, 2118 (1952); siehe auch [6b], S. 231.
- [19] H. S. AARON & CH. P. RADER, J. org. Chemistry 29, 3426 (1964).
- [20] R. A. WOHL, Chimia 18, 219 (1964).
- [21] a) Siehe die Übersicht von W. GERRARD & H. R. HUDSON, Chem. Reviews 65, 697 (1965); J. CASON & J. S. CORREIA, J. org. Chemistry 26, 3645 (1961); b) F. C. WHITMORE, J. Amer. chem. Soc. 54, 3274 (1932) und dort zitierte Literatur; vgl. ferner F. C. WHITMORE & F. A. KARNATZ, *ibid.* 60, 2536 (1938).
- [22] O. SCHNIDER & J. HELLERBACH, Helv. 33, 1437 (1950).
- [23] A. BOWERS, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES & A. J. LEMIN, J. chem. Soc. 1953, 2548; vgl. C. DJERASSI, R. R. ENGLE & A. BOWERS, J. org. Chemistry 21, 1547 (1956).
- [24] A. KURITZKES, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 1502 (1959).

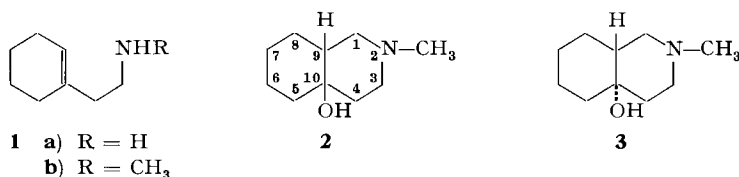
255. Der sterische Verlauf der Cyclisierung von β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthylaminen zu 10-Hydroxy-decahydroisochinolinen

Decahydroisochinoline, III. Teil

von C. A. Grob und R. A. Wohl [1]

(2. IX. 66)

Durch Cyclisierung von β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthylamin (**1a**) mit Formaldehyd und anschliessender N-Methylierung erhielten GREWE und Mitarbeiter ein einheitliches 10-Hydroxy-decahydroisochinolin. Doch wurde offen gelassen, ob dieses die *cis*- oder *trans*-Konfiguration **2** bzw. **3** aufweist [2].



Die Klärung dieser Frage würde Rückschlüsse auf den sterischen Verlauf der Reaktion von Olefinen mit Formaldehyd und Aminen in wässriger Lösung gemäss a) und b), welche im folgenden als Hydroxy-aminomethylierung bezeichnet wird, erlauben.

