

- [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).

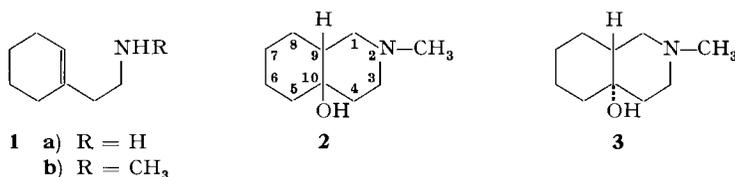
255. Der sterische Verlauf der Cyclisierung von β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthylaminen zu 10-Hydroxy-decahydroisochinolinen

Decahydroisochinoline, III. Teil

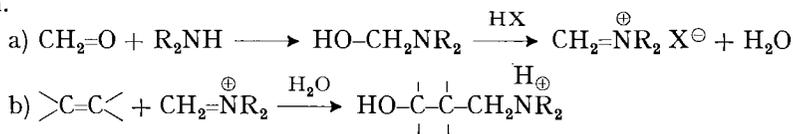
von C. A. Grob und R. A. Wohl [1]

(2. IX. 66)

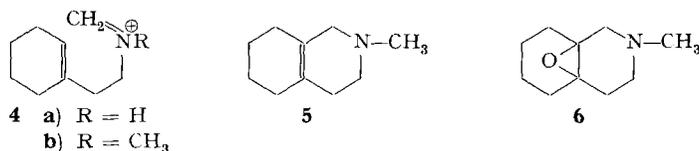
Durch Cyclisierung von β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthylamin (**1a**) mit Formaldehyd und anschliessender N-Methylierung erhielten GREWE und Mitarbeiter ein einheitliches 10-Hydroxy-decahydroisochinolin. Doch wurde offen gelassen, ob dieses die *cis*- oder *trans*-Konfiguration **2** bzw. **3** aufweist [2].



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.

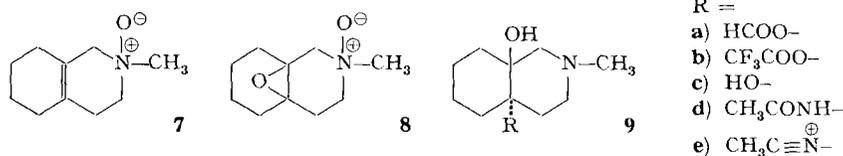


So kann bei dieser Variante der MANNICH-Reaktion¹⁾ [3] entweder die 10-Hydroxy-*cis*-Form **2** oder 10-Hydroxy-*trans*-Form **3** entstehen, je nachdem ob das aus dem Amin **1** mit Formaldehyd gebildete Carbimonium-Salz **4** (R = H oder Alkyl) unter *trans*- oder *cis*-Addition des kationischen Zentrums und von Wasser an die olefinische Doppelbindung ringschliesst.



Eine Möglichkeit zur Bestimmung der Konfiguration des nach GREWE hergestellten Aminoalkohols bestünde im Vergleich mit authentischem *trans*-Aminoalkohol **3**, dessen Bildung bei der säurekatalysierten Wasseranlagerung an N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) [1] zu erwarten wäre. Zu diesem Zwecke durchgeführte Versuche ergaben aber entweder Ausgangsmaterial oder umgelagerte Aminoalkohole, worüber in der vorangegangenen Mitteilung berichtet wurde [1]. Aus diesem Grunde wurde eine andere Herstellungsmethode des 10-Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolins (**3**) gesucht [4].

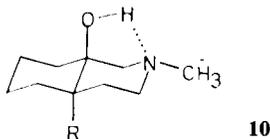
Als ein aussichtsreiches Ausgangsmaterial wurde das noch unbekannte 9,10-Epoxy-N-methyl-decahydroisochinolin (**6**) angesehen. Dessen Herstellung wurde zunächst durch Behandlung des $\Delta^{9,10}$ -Aminoolefins **5** mit Perbenzoesäure versucht. Mit einem Äquivalent Persäure entstand das N-Oxid **7**, welches durch Hydrierung wieder in das Aminoolefin **5** zurückverwandelt wurde. Mit zwei Äquivalenten Persäure entstand das wasserlösliche und schwer zu reinigende N-Oxid des 9,10-Epoxids **8**. In stärker sauren Lösungen, in welcher die N-Oxydation durch Salzbildung verhindert wird, bewirkte Perameisensäure und Trifluorperessigsäure die Öffnung des gebildeten Epoxids **6** zum 10-Formiat **9a** bzw. zum 10-Trifluoracetat **9b** des bekannten 9,10-Dihydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolins (**9c**) [2a], wie die Hydrolyse ersterer Verbindungen zeigte.



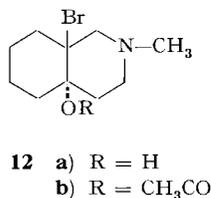
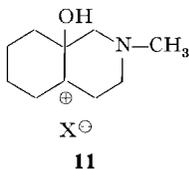
Die 9-Stellung der freien Hydroxylgruppe in den Diol-monoestern **9a** und **9b** folgte aus den IR.-Spektren, welche nur die starke Bande einer intramolekular assoziierten HO-Gruppe bei ca. 3510 cm⁻¹ aufwiesen. Wie bei den entsprechenden Hydroxypiperidinen [5], vermag nur eine axiale, β -ständige Hydroxylgruppe eine stabile Wasserstoffbrücke zum Stickstoffatom gemäss **10** auszubilden, nicht aber eine γ -ständige.

¹⁾ Bei der gewöhnlichen MANNICH-Reaktion lagert sich ein gemäss a) gebildetes Carbimonium-Ion an die Enolform einer Carbonylverbindung an. Da olefinische Doppelbindungen bedeutend weniger nucleophil sind als Enole, bleibt die Hydroxy-aminomethylierung gewöhnlich auf Ringschlussreaktionen obiger Art oder auf Reaktionen mit besonders elektronenreichen Olefinen beschränkt [3].

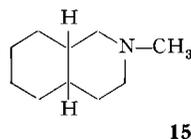
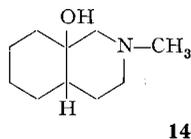
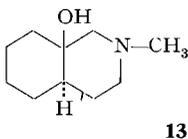
Durch Behandlung des $\Delta^{9,10}$ -Olefins **5** mit Trifluorperessigsäure in Trifluoressigsäure und Acetonitril nach FODOR [6]²⁾ entstand ein Amid der Bruttoformel $C_{12}H_{22}O_2N_2$, für welches auf Grund des IR.-Spektrums (ν_{max}^{Amid} 1678 cm^{-1}) vor allem die Struktur des 9-Hydroxy-10-(N'-acetamido)-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolins



lins (**9d**) bzw. (**10**, R = CH₃CONH-) mit einer intramolekular assoziierten Hydroxylgruppe in Frage kam. Dieses Amid muss durch *trans*-Ringöffnung des Epoxids **6** mit Acetonitril und Addition von Wasser an das intermediär gebildete Nitrilium-Salz **9e** entstanden sein³⁾. Das 10-Acetamido-Derivat **9d** ist äusserst resistent gegenüber alkalischer und saurer Hydrolyse. Beim Erhitzen mit Natronkalk wird Acetamid abgespalten, und zwar unter Bildung von 9-Hydroxy-N-methyl- $\Delta^{4,10}$ - oder - $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin. Dies folgt aus der Bildung des unten beschriebenen 9-Hydroxy-N-methyl-*cis*-decahydroisochinolins (**14**) bei der Hydrierung. Die ausschliessliche Bildung der Monoester **9a** und **9b** sowie des Hydroxyamids **9d** zeigt, dass die Öffnung des Epoxidringes in **6** über das stabilere 10-Carbonium-Ionenpaar **11** verläuft.



Die Herstellung von reinem 9,10-Epoxid **6** gelang schliesslich über das Bromhydrin **12a**, welches durch Anlagerung von HOBr (aus N-Bromsuccinimid) in wässriger Essigsäure an das $\Delta^{9,10}$ -Aminoolefin **5** entsteht. Die Formulierung als 9-Brom-10-hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**12a**) folgt aus dem Fehlen der Bande einer intramolekular assoziierten Hydroxylgruppe im IR.-Spektrum und der raschen Bildung des 9,10-Epoxides **6** bei der Behandlung mit Base. Die Verbindung **6** weist im IR.-Spektrum die für Epoxide typischen Banden bei 840, 927 und 1207 cm^{-1} [9] auf und geht mit wässriger Perchlorsäure in das oben erwähnte 9,10-*trans*-Diol **9c** über. Behandlung des $\Delta^{9,10}$ -Olefins **5** mit N-Bromsuccinimid in Eisessig führte zum vermuteten 9-Brom-10-acetoxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**12b**).

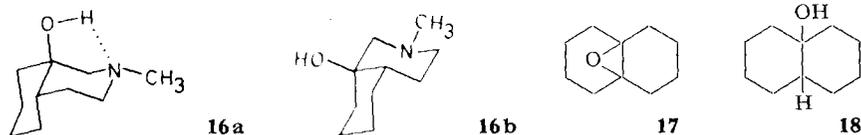


²⁾ G. FODOR und Mitarb. gelang auf diese Weise die Epoxidierung von 3 α -Acetoxy-trop-6-en zu O-Acetylsopin [6].

³⁾ Analoge Ringöffnungen mit Nitrilen sind seither mit Episulfiden [7], Aziridinium-Salzen und Azirinium-Salzen [8] durchgeführt worden.

Die unter Inversion verlaufende Reduktion des Epoxids **6** mit Lithiumaluminiumhydrid ergab in praktisch quantitativer Ausbeute das bisher unbekannte 9-Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**13**). Die 9-Stellung der Hydroxylgruppe folgt wiederum aus der Lage der betreffenden Bande im IR.-Spektrum bei 3506 cm^{-1} (intramolekular assoziierte OH-Gruppe) und der Abwesenheit einer Bande für die freie Hydroxylgruppe⁴). Diese Zuordnung wird durch das weiter unten diskutierte NMR.-Spektrum des 9-Hydroxy-*trans*-alkohols **13** bestätigt.

Die katalytische Hydrierung des Epoxids **6** über RANEY-Nickel in Cyclohexan ergab ein Gemisch, welches neben ca. 10% des obigen 9-*trans*-Alkohols **13** ca. 30% eines isomeren, ebenfalls unbekanntes Alkohols ergab. Hauptprodukt war das vollständig reduzierte N-Methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**15**). Beim isomeren Alkohol handelt es sich um 9-Hydroxy-N-methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**14**), wie aus der Anwesenheit der Bande einer intramolekular assoziierten Hydroxylgruppe im IR.-Spektrum bei 3510 cm^{-1} hervorgeht. Die für diese Bande verantwortliche Konformation **16a** mit axialer Hydroxylgruppe steht offenbar im Gleichgewicht mit der Konformation **16b**, welche eine äquatoriale, intramolekular nicht assoziierbare Hydroxylgruppe enthält. Dafür spricht die Anwesenheit der schwachen Bande einer freien Hydroxylgruppe bei 3602 cm^{-1} . Die Differenz $\Delta\nu$ der Frequenz der beiden Banden von 92 cm^{-1} entspricht dem bei freien und intramolekular verbrückten 3-Hydroxypiperidinen üblichen Wert [5].



Diese Zuordnungen werden durch die NMR.-Spektren der *trans*- und *cis*-9-Alkohole **13** und **14** bestätigt. Wie die entsprechenden Hydroxydecaline liegt das 9-Hydroxy-*trans*-decahydroisochinolin (**13**) in der starren Sesselkonformation **10** ($R = H$), das *cis*-Isomere **14** hingegen in zwei Sesselkonformationen **16a** und **16b** vor. Letztere gehen mit *temperaturabhängiger* Geschwindigkeit ineinander über. Während also das NMR.-Spektrum der 9-Hydroxy-*trans* Form **13** weitgehend *temperaturunabhängig* sein sollte, wäre bei der 9-Hydroxy-*cis* Form **14** eine Verbreiterung oder sogar Aufspaltung der Banden beim Abkühlen zu erwarten.

Dieses Verhalten wird tatsächlich beobachtet, indem das NMR.-Spektrum der 9-Hydroxy-*trans* Form **13** beim Abkühlen auf -60° bis auf eine geringe Verschiebung der Banden nach tieferem Felde unverändert bleibt⁵). Beispielsweise verschiebt sich das Singlett der N-Methylgruppe von 2,22 ppm nach 2,29 ppm. Im Falle der 9-Hydroxy-*cis* Form **14** hingegen tritt unterhalb -16° eine Veränderung des ganzen Spektrums unter Aufspaltung gewisser Banden ein. So erscheinen bei -60° anstelle des Singletts der N-Methylgruppe bei 2,26 ppm zwei Banden bei 2,28 und

⁴) Es ist bemerkenswert, dass die 9-Hydroxy-Verbindungen **13** und **14** sowie auch **9a-d** im IR.-Spektrum normale BOHLMANN-Banden bei ca. 2785 cm^{-1} [10] aufweisen, obwohl das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom weitgehend durch die intramolekulare Wasserstoffbrücke beansprucht wird.

⁵) Eine eingehende Diskussion der NMR.-Spektren dieser und weiterer Decahydroisochinolin-Derivate erfolgt in einer späteren Mitteilung.

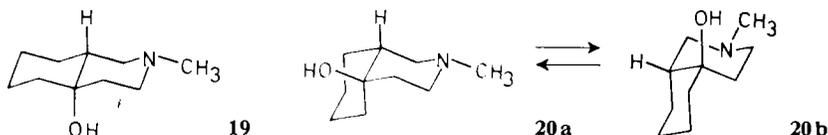
2,37 ppm, und zwar im Intensitätsverhältnis von ca. 5:1. Die stärkere Bande bei 2,28 ppm entspricht zweifellos der intramolekular assoziierten Konformation **16a**. Eine deutliche Aufspaltung erfährt auch die Bande des Hydroxyl-Protons bei 3,3 ppm in zwei Banden bei 4,37 und 4,09 ppm, ebenfalls im Intensitätsverhältnis 5:1.

Die Hydrierung des Epoxidringes in **6** über RANEY-Nickel erfolgt somit unter vorwiegender Erhaltung der Konfiguration des angegriffenen Kohlenstoffatoms in 10-Stellung, was im Einklang mit früheren Untersuchungen steht [11]. Beispielsweise liefert 9,10-Epoxydecalin (**17**) vorwiegend 9-Hydroxy-*cis*-decalol (**18**) [11b]. Konfigurationserhaltung bei Nickel-Hydrierungen von Epoxiden ist kürzlich auch von MITSUI *et al.* beobachtet worden [12]. Hingegen sollen Hydrierungen über Palladium hauptsächlich unter Inversion erfolgen. Im Falle des Epoxids **6** trat mit diesem Katalysator bei normalem Druck und Temperatur keine Hydrierung ein.

Wie eingangs erwähnt, erhielten GREWE und Mitarb. durch Behandlung von β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthylamin (**1a**) mit Formaldehyd und anschliessender N-Methylierung ein einheitliches aber öliges 10-Hydroxy-N-methyl-decahydroisochinolin. Ein kristallisiertes Isomeres dieser Verbindung, in welchem die gesuchte 10-Hydroxy-*trans* Form **3** vermutet wurde, entstand in ca. 20% Ausbeute bei der Hydrierung des oben erwähnten Bromhydrins **12a** über Palladium neben ca. 10% des öligen 10-Alkohols und grösseren Mengen von N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**). Trotz zahlreicher Versuche, bei welchen die Herstellungs- und Hydrierungsbedingungen des Bromhydrins **12a** variiert wurden, gelang es nicht, die Ausbeute an kristallisiertem 10-Alkohol zu erhöhen. Da bei der Hydrierung jeweils nur ca. 85% der theoretischen Menge Wasserstoffs aufgenommen wurden und mit Base nie mehr als 53% der theoretischen Menge an Epoxid **6** erhalten werden konnten, muss angenommen werden, dass das Bromhydrin uneinheitlich ist. Möglicherweise enthält dieses beträchtliche Mengen des *cis*-Isomeren.

Da eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration der beiden 10-Alkohole auf chemischem Wege auf Schwierigkeiten stiess, wurden wiederum die NMR.-Spektren einer eingehenden Prüfung unterzogen.

Während das NMR.-Spektrum des kristallisierten 10-Alkohols beim Abkühlen auf -60° praktisch unverändert blieb, spalteten sich gewisse Banden des öligen Isomeren unterhalb -31° in jeweils zwei Banden praktisch gleicher Intensität auf. Ersterer Alkohol ist somit die *trans*-Form **3** mit der Konformation **19**, letzterer die *cis*-Form **2** mit den Konformationen **20a** und **20b**. In Anbetracht der fast gleichen Intensität der aufgespaltenen Banden müssen die beiden Konformationen in ange-nähert gleicher Menge vorhanden sein.

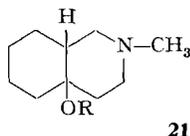


Die IR.-Spektren der 10-*cis*- und 10-*trans*-Alkohole **2** und **3** weisen starke Banden einer *freien* Hydroxylgruppe bei 3609 bzw. 3615 cm^{-1} auf. Die beiden Alkohole liessen sich nicht ineinander überführen. Bei Isomerisierungsversuchen mit verdünnter Perchlorsäure konnte nur Ausgangsmaterial isoliert werden. Mit konzentrierten Säuren

find zunehmende Wasserspaltung zum $\Delta^{9,10}$ -Aminoolefin **5** sowie multiple Isomerisierung zu sekundären Alkoholen statt [1].

Die Umsetzung des Kaliumsalzes des 10-*cis*-Alkohols **2** mit *p*-Nitrobenzoylchlorid bzw. Phthalsäureanhydrid lieferte die entsprechenden Ester **21a** und **21b**.

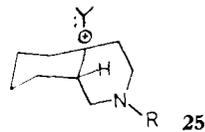
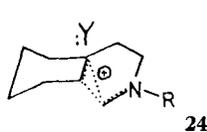
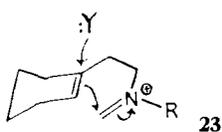
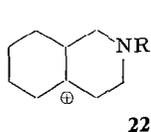
Die ausschliessliche Bildung des instabileren 10-*cis*-Alkohols **2** bzw. **20** beim Ringschluss des Carbimonium-Salzes **4a** bzw. **4b** zeigt, dass die Hydroxy-aminomethylierung der cyclischen Doppelbindung, wie andere Additionen an olefinische Doppelbindungen [13], *trans*-orientiert ist. Die gleiche Stereospezifität zeigt der Ringschluss von β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl-methylamin **1b** mit Formaldehyd in Äthanol als Nukleophil, denn es entsteht ausschliesslich 10-Äthoxy-N-methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**21c**). Dies folgt aus dem Vergleich mit authentischem, durch Umsetzung des 10-*cis*-Alkohols **2** mit Kalium und Äthyljodid gewonnenem Material. Wird der Ringschluss von **1a** in Eisessig durchgeführt, so resultiert nach anschließender N-Methylierung 10-Acetoxy-N-methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**21d**). Letztere Verbindung entsteht ebenfalls durch Acetylierung des 10-*cis*-Alkohols **2**.



- a) R = *p*-O₂N-C₆H₄-CO-
- b) R = *o*-HOOC-C₆H₄-CO-
- c) R = C₂H₅-
- d) R = CH₃CO-

Es ist anzunehmen, dass die zahlreichen in der Literatur beschriebenen 10-Hydroxy-decahydroisochinoline, welche durch Ringschluss von β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthylaminen mit Aldehyden hergestellt wurden, deren Konfiguration aber nicht ermittelt worden ist, ebenfalls der *cis*-Reihe angehören [2] [14]⁶⁾. Bei ähnlichen, zu Chinolizidin-Derivaten führenden Hydroxy-aminomethylierungen haben BOHLMANN und Mitarb. aus Konformationsbetrachtungen ebenfalls *trans*-Addition an die olefinische Doppelbindung angenommen [16].

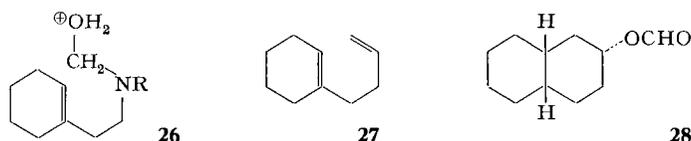
Die hohe Stereospezifität der Ringschlussreaktion zeigt, dass kein *freies* Carbonium-Ion **22** als Zwischenstufe auftritt, da in einem solchen Fall mit der Bildung des stabileren 10-*trans*-Alkohols **3** und eventuell des $\Delta^{9,10}$ -Aminoolefins **5** durch Protonverlust zu rechnen wäre.



Zur Erklärung des einheitlichen sterischen Verlaufs müssen in erster Linie drei Mechanismen diskutiert werden, ohne dass es zur Zeit möglich ist, zwischen diesen zu entscheiden. So könnte es sich a) um einen synchronen Prozess gemäss **23** handeln, bei welchem das Nucleophil Y (z. B. Wasser) und die elektrophile Carbimonium-Gruppe gleichzeitig von entgegengesetzten Seiten die Doppelbindung angreifen. Additionen an isolierte Olefine, welche durch nucleophilen Angriff eingeleitet werden, sind unbekannt, so dass obiger Prozess *a priori* wenig wahrscheinlich ist. In einem

⁶⁾ Zwei Fälle, in welchen *trans*-Ringverknüpfung angenommen wurde [15], müssten somit revidiert werden.

ähnlichen, sterisch günstigeren Fall konnte ein synchroner Prozess gemäss **23** abgeschlossen werden [17]. b) Eine zweite Erklärung liefert ein nicht-klassisches oder verbrücktes Kation **24**, bei welchem die Richtung, aus welcher das Nucleophil Y angreift, von vornherein gegeben ist. Die Diskussion dieses Mechanismus rührt an die zur Zeit umstrittene Frage der Existenz nichtklassischer Ionen als Zwischenstufen organisch-chemischer Reaktionen. c) Eine Erklärung, welche weniger auf schwer fundierbare Vorstellungen zurückgreift, bietet ein intermediäres unsymmetrisch solvatisiertes Carbonium-Ion **25**, welches das Nucleophil Y (z. B. Wasser) koordiniert, bevor es seine stabilste, symmetrisch solvatisierte Konformation **22** eingenommen hat. In allen Fällen ist es zudem noch ungewiss, ob das Carbimonium-Salz **4** oder aber dessen Vorläufer, das protonierte α -Carbinolamin **26** die reaktive Partikel darstellt. Eine Entscheidung können nur weitere Versuche bringen.



Ähnliche Verhältnisse werden bei Cyclisierungen monocyclischer Diene angetroffen. Beispielsweise führt die Cyclisierung von 1-(Δ^3 -Butenyl)-cyclohexen (**27**) in Ameisensäure mit hoher Stereospezifität zu 2α -Formyloxy-*cis*-decalin (**28**) [18]. Hier findet sowohl an der endocyclischen Doppelbindung als auch an der Doppelbindung der Seitenkette eine *trans*-Addition statt. Diese Cyclisierungen sind aber insofern verschieden von der obigen, als der Angriff des Nucleophils an eine *acyclische* Doppelbindung erfolgt. Die in solchen Fällen diskutierbaren Mechanismen sind im wesentlichen die gleichen [18b]. Eine Entscheidung ist zur Zeit ebensowenig möglich.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für einen Forschungskredit. Der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., Basel, sei auch an dieser Stelle für die Überlassung grösserer Mengen β -(Cyclohexen-1-yl)-äthylamin bestens gedankt.

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 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 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.

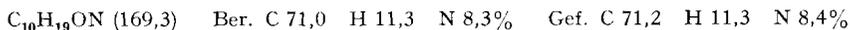
10-Hydroxy-2-methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**2**). – a) Aus β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthylamin (**1a**) [19], nach den Vorschriften von GREWE *et al.* [2].

b) Aus 10-Hydroxy-*cis*-decahydroisochinolin [2a] durch reduktive Methylierung. 3,10 g (20 mMol) obiger Verbindung wurden in 30 ml Methanol gelöst, mit 4,75 ml 38-proz. Formalin-Lösung (60 mMol) versetzt und über RANEY-Nickel W 7 [20] hydriert, wobei innert ca. 6 Std. 1 Mol-äquiv. Wasserstoff aufgenommen wurde. Die filtrierte Lösung wurde mit 2N Salzsäure kongo-sauer gestellt und am VRV. eingedampft. Übliches Aufarbeiten lieferte 3,31 g (98%) 10-*cis*-Alkohol **2**, Sdp. $121^\circ/12$ Torr (Lit. [2b]: $127^\circ/12$ Torr). – Hydrochlorid: Aus Äthanol/Äther weisse Kristalle, Smp. 195° (Lit. [2a]: 196° ; [2b]: 195°). – Pikrat: Aus Äthanol gelbe Kristalle, Smp. $162,5^\circ$ (Lit. [2b]: 158°).

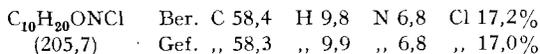
10-Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**3**). 4,53 g (30 mMol) über das *p*-Toluolsulfonsäuresalz gereinigtes 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) [1]⁷⁾, gelöst in 75 ml dest. Wasser und 2,58 ml (45 mMol) Eisessig, wurden unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Schütteln spatelweise mit 5,45 g (30,6 mMol) N-Bromsuccinimid versetzt, während 15 Min. unter Kühlung und dann 1 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Hierauf wurden 2,71 g (33 mMol) wasserfreies Natriumacetat zugegeben und die Lösung über 550 mg vorhydriertem Palladium (10% auf Kohle) hydriert. Die Hydrierkurve wies nach 45 Min. und ca. 60% der theoretischen Wasserstoffaufnahme einen deutlichen Knick auf. Nach 4 Std. waren 86% der Theorie aufgenommen, und die Hydrierung hörte praktisch auf. Die Lösung wurde vom Katalysator durch Celite abfiltriert, mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 7 neutralisiert und am VRV. eingedampft. Die Base wurde mit wenig konz. Natronlauge freigesetzt und mit 5 mal 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden zweimal mit wenig Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen lieferte 4,67 g (92%) farblose Flüssigkeit. Davon wurden 2,0 g in 2 ml abs. Äther gelöst und an 40 g neutralem Alox nach BROCKMANN mit abs. Äther chromatographiert.

Fraktion	Elutionsmittel		mg
1-3	30 ml	abs. Äther	330
4-6	30 ml	abs. Äther	1030
7-11	50 ml	abs. Äther	225
12	30 ml	abs. Methanol	385

Die Fraktionen 4-6 wurden mit wenig Pentan in der Kälte gerührt und über Nacht stehen gelassen. Abfiltrieren der gebildeten Kristalle ergab 440 mg (20%) ziemlich reinen 10-*trans*-Alkohol **3**. (Das Filtrat enthielt gemäss IR.-Spektrum nur noch wenig Alkohol.) Dieser wurde bei 40-80°/0,005 Torr sublimiert und anschliessend aus Petroläther umkristallisiert: farblose Kristalle, Smp. 118-118,5°. Dieser liess sich mit Chromsäure nicht oxydieren, was die tertiäre Natur der Hydroxylgruppe bestätigt.



Das *Hydrochlorid* von **3** wurde durch Versetzen einer ätherischen Lösung von **3** mit ätherischer Chlorwasserstofflösung hergestellt. Aus Isopropanol/Äther weisse Kristalle, Smp. 205-207°.



Die Fraktionen 1-3 enthielten praktisch reines 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**), die Fraktionen 7-11 nicht weiter identifizierte Gemische. Die Fraktion 12 bestand aus 10-Hydroxy-2-methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**2**) und 2-Methyl-decahydroisochinolin mit sekundärer Hydroxylgruppe.

Verändern der Reaktionsbedingungen (wie Menge an N-Bromsuccinimid, Reaktionsdauer, Menge an Eisessig oder verdünnter Schwefelsäure, Menge an Natriumacetat oder Triäthylamin als Puffer bei der Hydrierung und Länge der Hydrierungsdauer) bewirkte eine Abnahme der Ausbeute an 10-*trans*-Alkohol **3**.

Zur Bereitung grösserer Mengen von **3** ist die obige Alox-Chromatographie zu umständlich. Statt dessen wurde das nach der Hydrierung erhaltene Reaktionsprodukt i. V. destilliert, wobei in ca. 45% Ausbeute eine hochsiedende alkoholreiche Fraktion vom Sdp. 120-133°/12 Torr erhalten wurde. Diese lieferte bei der Behandlung mit Pentan wie oben in ca. 16% Ausbeute Kristalle des 10-*trans*-Alkohols **3**.

10-Acetoxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin. 304 mg (1,8 mMol) 10-*trans*-Alkohol **3** wurden mit 2 ml Essigsäureanhydrid 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 8 ml Wasser wurde während einer weiteren Viertelstunde gekocht und die abgekühlte Lösung am VRV. ein-

⁷⁾ Für die Herstellung des 10-*trans*-Alkohols **3** ist es wichtig, möglichst reines 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) zu verwenden, da andernfalls weitere, und zwar sekundäre Alkohole entstehen, die sich nur schwer abtrennen lassen.

gedampft. Übliches Aufarbeiten lieferte 349 mg (92%) praktisch reines Acetat (farblose Flüssigkeit). – *p*-Toluolsulfonsäure-Salz, aus Aceton/Äther, 510 mg farbloser Nadeln, Smp. 148–150°.

$C_{19}H_{29}O_5N$ Ber. C 59,5 H 7,6 N 3,7 S 8,4%
(383,5) Gef. „ 59,6 „ 7,9 „ 3,4 „ 8,1%

Versuche zur Wasseranlagerung an 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (5). 12,1 g (80 mMol) $\Delta^{9,10}$ -Olefin 5 wurden unter Eiskühlung mit 30 ml 100-proz. Schwefelsäure (hergestellt aus konz. Schwefelsäure und berechneter Menge Oleum) versetzt, während 2 Std. bei Zimmertemp. stehen gelassen und dann auf 800 ml Eiswasser gegossen. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die Lösung mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und 3mal mit 80 ml Äther extrahiert. Aufarbeiten wie üblich ergab 2,89 g farblose Flüssigkeit, welche gemäss IR.-Spektrum vorwiegend aus *Ausgangs-olefin* 5 und nur sehr wenig Alkohol bestand.

Nochmaliges Extrahieren der wässrigen Phase mit 3mal 60 ml Äther lieferte 261 mg farblose Flüssigkeit, welche gemäss IR.-Spektrum aus einem Gemisch von sekundären Hydroxy-2-methyl-decahydroisochinolin bestand und sich mit Chromsäure (KILIANI-Mischung [21]) vollständig zum entsprechenden Ketongemisch oxydieren liessen.

Weiteres Extrahieren der wässrigen Phase mit Äther in einer KUTSCHER-STAUDEL-Apparatur während 48 Std. lieferte noch 543 mg farblose Flüssigkeit, welche gemäss IR.-Spektrum vorwiegend aus einem unbekanntem Oxo-decahydroisochinolin bestand⁸⁾. Dieses Oxo-decahydroisochinolin, dessen IR.-Spektrum auffallend bandenarm ist, war im oben erwähnten durch KILIANI-Oxydation erhaltenen Ketongemisch höchstens spurenweise enthalten. Das Pikrat wurde mit der berechneten Menge Pikrinsäure hergestellt. Aus Methyläthylketon schmutzig dunkelgelbe Kristalle, Smp. 220–221° (Zers.).

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

Viele Versuche zur Wasseranlagerung an 5 mit verschiedenen konzentrierter Schwefelsäure und verschiedenen Reaktionszeiten lieferten immer in schlechter Ausbeute die gleichen Gemische. Aus den vereinigten Gemischen liess sich durch fraktionierte Vakuumdestillation eine aus sekundären Hydroxy-2-methyl-decahydroisochinolin bestehende Fraktion vom Sdp. 133–137°/12,5 Torr gewinnen, welche gemäss IR.-Spektrum weitgehend identisch war mit dem oben erhaltenen sekundären Alkoholgemisch wie auch mit dem bei der Behandlung von 10-Hydroxy-2-methyl-*cis*-decahydroisochinolin (2) mit $HClO_4$ neben 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (5) erhaltenen Alkoholgemisch [1]. Das Pikrat bildete nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol goldgelbe Nadeln, Smp. 194,5–208,5°.

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

9,10-Epoxy-2-methyl-decahydroisochinolin (6). Eine Lösung von 22,7 g (0,15 Mol) 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (5) [1] in 160 ml dest. Wasser und 12,6 ml (0,22 Mol) Eisessig wurde unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Schütteln spatelweise mit 27,2 g (0,153 Mol) N-Bromsuccinimid versetzt und 15 Min. bei 0°, dann 1½ Std. bei 20° geschüttelt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit einer Lösung von 70 g Natriumhydroxid in 130 ml dest. Wasser versetzt und 14 Std. bei Zimmertemp. weitergeschüttelt. Das ausgeschiedene Öl wurde mit Äther aufgenommen und der Ätherextrakt 4mal mit wenig Wasser gewaschen. Trocknen der vereinigten Ätherextrakte mit Natriumsulfat und Eindampfen ergab 24,8 g (99%) braunes Basengemisch. Zweimalige Vakuumdestillation über eine VIGREUX-Kolonnen ergab 13,2 g (53%) des farblosen, öligen Epoxides 6, Sdp. 102–104°/14 Torr. Dieses ist luftempfindlich, lässt sich jedoch unter Stickstoff eingeschmolzen gut aufbewahren. Es ergab in praktisch quantitativer Ausbeute das Pikrat: aus Methyläthylketon hellgelbe Kristalle, Smp. 205–206° (Zers.).

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

Durch sofortiges Extrahieren mit Äther nach der Zugabe der Natronlauge und übliches Aufarbeiten konnte das 9-Brom-10-hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (12a) isoliert werden. Das IR.-Spektrum zeigt bei ca. 3660 cm^{-1} die Bande einer nicht assoziierten Hydroxylgruppe, aber keine Bande einer intramolekular assoziierten Hydroxylgruppe. Eine sehr starke Bande bei

⁸⁾ Das Keton ist gemäss IR.-Spektrum und Smp. des Pikrats nicht identisch mit 2-Methyl-5-oxo-trans-decahydroisochinolin, 2-Methyl-6-oxo-trans-decahydroisochinolin und 2-Methyl-7-oxo-trans-decahydroisochinolin [1].

757 cm^{-1} kann der (C-Br)-Streckschwingung zugeordnet werden. Die freie Base **12a** spaltet beim Stehenlassen HBr ab.

Der Versuch, das Epoxid **6** aus dem $\Delta^{9,10}$ -Olefin **5** mit einem Gemisch von 100-proz. Ameisensäure und 80-proz. Wasserstoffperoxid herzustellen (vgl. [6]), ergab ein Gemisch, welches gemäss dem IR.-Spektrum aus *9-Hydroxy-10-formyloxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin* (**9a**), *9,10-Dihydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin* (**9c**) sowie N-oxydierten Produkten bestand.

Der Versuch, das Epoxid **6** aus dem $\Delta^{9,10}$ -Olefin **5** mit Trifluorperessigsäure herzustellen, ergab eine einheitliche Substanz, welche im IR.-Spektrum eine schwache Bande einer freien Hydroxylgruppe bei ca. 3680 cm^{-1} , die starke Bande einer intramolekular assoziierten Hydroxylgruppe bei ca. 3520 cm^{-1} und eine starke Carbonyl- bzw. Ester-Bande bei 1780 cm^{-1} zeigte, und welche vermutlich *9-Hydroxy-10-trifluor-acetoxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin* (**9b**) darstellt.

2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin-N-oxid (**7**). Zu 12,1 g (80 mMol) 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) [1], gelöst in 200 ml Chloroform-Benzol 9:1, wurde unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Schütteln ein Äquivalent (140 ml) einer 7,9-proz. Lösung von Perbenzoesäure in Chloroform-Benzol 9:1 [22] getropft. Nach 50 Min. Stehen bei 0° konnte keine Persäure mehr nachgewiesen werden. Das Gemisch wurde 1mal mit 20 ml 4N HCl und 2mal mit 15 ml 2N HCl extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden 2mal mit 15 ml Chloroform gewaschen, mit Pottasche alkalisch gestellt und am VRV. eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal mit ca. 30 ml abs. Äthanol versetzt und die Lösung erneut zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde gründlich mit warmem Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit Kohle entfärbt, mit Natriumsulfat nachgetrocknet und eingedampft. Zurück blieben 13,0 g (97%) farblose, zähe Flüssigkeit, welche nach langem Trocknen im Vakuum erstarrte. Durch Versetzen mit Äther wurden äusserst hygroskopische, weisse Kristalle des N-Oxids **7** erhalten, welche an der Luft sofort zerfließen und nicht umkristallisiert werden konnten, da sie aus allen Lösungsmitteln als Öl ausfielen. Das in quantitativer Ausbeute erhältliche *Pikrat* lieferte aus Äthanol schöne Kristalle vom Smp. 128,5–130°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$ (396,4) Ber. C 48,5 H 5,1 N 14,1% Gef. C 48,6 H 5,1 N 14,3%

Reduktion von 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin-N-oxid (**7**). 334 mg (2 mMol) des obigen N-Oxids **7** wurden in 15 ml Methanol über 50 mg vorhydriertem Palladium (10% auf Kohle) hydriert. Innert 3 Std. wurde 1 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung praktisch aufhörte. Die Lösung wurde vom Katalysator durch Celufite abfiltriert, mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt und am VRV. eingedampft. Übliches Aufferbenze ergab 281 mg (93%) farblose Basen, welche gemäss IR.-Spektrum vorwiegend aus 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) und wenig 2-Methyl-cis-decahydroisochinolin (**15**) bestanden.

9,10-Epoxy-2-methyl-decahydroisochinolin-N-oxid (**8**). Zu 1,51 g (10 mMol) 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) [1], gelöst in 30 ml Chloroform-Benzol 9:1, wurden unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Schütteln zwei Äquiv. (17,5 ml) einer 7,9-proz. Lösung von Perbenzoesäure in Chloroform-Benzol 9:1 [22] langsam getropft und die Mischung bei 0° stehengelassen. Innert $\frac{1}{4}$ Std. war das erste Äquivalent verbraucht, während die Aufnahme des zweiten Äquivalentes erst nach ca. 17 Std. beendet war. Das Gemisch wurde dreimal mit 8 ml 2N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden hierauf zweimal mit 15 ml Chloroform gewaschen, mit Pottaschelösung alkalisch gestellt und am VRV. eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal mit 10 ml abs. Äthanol versetzt und das Gemisch erneut zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde gründlich mit warmem Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit Kohle entfärbt, mit Natriumsulfat nachgetrocknet und eingedampft. Zurück blieben 1,63 g (89%) eines farblosen, zähflüssigen Öls von **8**. Das IR.-Spektrum weist keine BOHLMANN- [10], keine Hydroxyl- und keine Carbonyl-Bande, jedoch bei 839 (schwach), 926 und 1216 cm^{-1} die für Epoxide charakteristischen Banden auf [9]. Versuche, das Epoxid-N-oxid **8** aus dem $\Delta^{9,10}$ -Olefin **5** mit Peressigsäure in Chloroform oder in Aceton herzustellen, ergaben gemäss IR.-Spektrum Gemische, welche wahrscheinlich **8** neben anderen nicht weiter untersuchten Produkten enthielten.

9,10-Dihydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**9c**). – a) Aus *9,10-Epoxy-2-methyl-decahydroisochinolin* (**6**). 502 mg (3 mMol) Epoxid **6** wurden unter Eiskühlung mit 9 ml 15-proz. HClO_4 versetzt und 3 Tage bei 25° stehengelassen. Die Base wurde mit konz. Natronlauge freigesetzt und wie üblich aufgearbeitet. Dabei wurden 527 mg (93%) Diol **9c** erhalten, welches mit

nach GREWE *et al.* [2a] hergestelltem Diol identisch war. Aus Petroläther weisse Kristalle, Smp. 82° (Lit. [2a]: 82°). – *Methojodid*, aus Äthanol, Smp. 256–256,5°.

$C_{11}H_{22}O_2N$ (327,2) Ber. C 40,4 H 6,8 N 4,3% Gef. C 40,5 H 6,9 N 4,3%

b) Aus 9-Hydroxy-10-trifluoracetoxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**9b**) (vgl. Herstellung von **6**). Die Lösung von 281 mg (1 mMol) **9b** wurde mit 20 ml 2N Natronlauge 4 Std. unter Rückfluss gekocht, mit 2N Salzsäure kongosauer gestellt und am VRV. eingedampft. Die Base wurde mit wenig konz. Natronlauge freigesetzt und wie üblich aufgearbeitet, wobei 159 mg (86%) des obigen rohen Diols **9c** erhalten wurden.

c) Aus 9-Hydroxy-10-formyloxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**9a**) (vgl. Herstellung von **6**). Die analoge Verseifung des mit Ameisensäure und Wasserstoffperoxid erhaltenen Reaktionsgemisches lieferte ein Rohprodukt, aus welchem das Diol **9c** auskristallisierte.

9-Hydroxy-10-(*N'*-acetamido)-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**9d**). Die Lösung von 1,06 g (7 mMol) 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) [1] in 7,6 ml Acetonitril und 8 g Trifluoressigsäure wurde auf 0° gekühlt und 1,05 Moläquiv. einer 13,2-proz. Lösung von Trifluorperessigsäure in Methylenchlorid (7 ml) unter Schütteln dazugetropft. Nach 12 Std. Stehen bei 0° war die gesamte Persäure verbraucht. Die Lösung wurde am VRV. auf ca. $\frac{1}{3}$ des Volumens eingedampft, auf 0° gekühlt, mit 50 ml Äther versetzt und 3mal mit 8 ml 2N HCl extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mehrmals mit Äther gewaschen, mit Pottaschelösung alkalisch gestellt und am VRV. eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal mit abs. Äthanol versetzt und die Lösung erneut eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform gründlich extrahiert, der Chloroformextrakt mit Kohle entfärbt und mit Natriumsulfat nachgetrocknet. Eindampfen lieferte 1,71 g eines farblosen zähen Öles, das bald zum grössten Teil erstarrte. Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther lieferte 870 mg (55%) **9d** als weisse Nadeln, Smp. 162,5–163°. IR. (CH_2Cl_2): 1502, 1678 und 3453 cm^{-1} (>NH).

$C_{12}H_{22}O_2N_2$ (226,3) Ber. C 63,7 H 9,8 N 12,4% Gef. C 63,6 H 9,8 N 12,3%

Pikrat von **9d**. Aus Isopropanol Smp. 209,5–214°. – Das *Hydrochlorid* ist hygroskopisch und zerfliesst an der Luft. – *Perchlorat* aus Aceton/Äther weisse Nadeln, Smp. 248–251°.

Das in der Mutterlauge von **9d** verbleibende Material bestand gemäss dem IR.-Spektrum vorwiegend aus 9-Hydroxy-10-trifluoracetoxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**9b**).

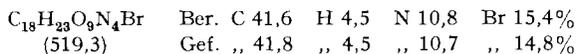
Abbau von **9d** zu 9-Hydroxy-2-methyl-cis-decahydroisochinolin (**14**). 565 mg (2,5 mMol) **9d** wurden mit 3 g Natronkalk gut vermischt, in einem Kochglas mit weiteren 3 g Natronkalk überschichtet und mit der Flamme zur Rotglut erhitzt. Das Kochglas war über ein gebogenes Glasrohr mit einem Auffanggläschen versehen, welches in Eis-NaCl gekühlt wurde; zusätzlich wurde das Verbindungsrohr mit nasser Watte gekühlt. Es wurden 328 mg Substanz aufgefangen, welche mit wenig Petroläther versetzt einige Zeit bei 0° unter gelegentlichem Rühren stehengelassen wurden. Hierauf wurde von Ausgangsmaterial und anderen Verunreinigungen abfiltriert, das Filtrat eingedampft und die zurückbleibende Base zweimal bei 120–125°/12 Torr im Kugelrohr destilliert, wobei 190 mg (46%) rohes 9-Hydroxy-2-methyl- $\Delta^{4,10}$ - oder - $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin erhalten wurden. – *Pikrat*: Nach dreimaliger Umkristallisation aus viel Methanol, Smp. 205,5–207°.

$C_{16}H_{20}O_8N_4$ (396,4) Ber. C 48,5 H 5,1 N 14,1% Gef. C 48,9 H 5,3 N 14,6%

Die Hydrierung der freien Base über RANEY-Nickel W7 in Methanol lieferte als Hauptprodukt 9-Hydroxy-N-methyl-cis-decahydroisochinolin (**14**).

9-Brom-10-acefoxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**12b**). Die Lösung von 2,27 g (15 mMol) 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**5**) [1] in 30 ml Eisessig wurde unter Eiskühlung und Schütteln spatelweise mit 2,76 g (15,5 mMol) N-Bromsuccinimid versetzt und während 1 Std. bei Zimmertemp. geschüttelt. Die Lösung wurde am VRV. eingedampft und die Base wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 3,73 g (86%) gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten wurden. Hochvakuumdestillation lieferte 2,6 g (60%) eines schwachgelben Öles vom Sdp. 94–96°/0,06 Torr, welches im IR.-Spektrum eine starke Esterbande bei ca. 1740 cm^{-1} und eine schwache Bande der (C-Br)-Streckschwingung bei 743 cm^{-1} aufwies. Die Base wurde in Methanol gelöst, mit der

berechneten Menge Pikrinsäure (2,05 g) versetzt und das entstehende *Pikvat* aus einem Gemisch von Methanol und Aceton umkristallisiert: 2,33 g (50%) gelbe Kristalle, Smp. 194–194,5°.



Aus der Mutterlauge konnte keine definierte Substanz isoliert werden.

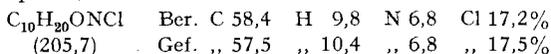
9-Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (13). In einem Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Kühler, Tropfrichter und Gaseinleitungsrohr, wurde in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 285 mg (7,5 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Äther auf 0° gekühlt. Hierauf wurden 3,34 g (20 mMol) 9,10-Epoxy-2-methyl-decahydroisochinolin (**6**) zugetropft und weitere 2½ Std. bei 0° gerührt. Dann wurde vorsichtig konz. Natronlauge zugegeben, bis der entstehende Niederschlag wieder gelöst war, und die Ätherphase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit je 15 ml Äther extrahiert und die gesamten Ätherextrakte mit wenig Wasser gewaschen. Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen lieferte 3,32 g (95%) reine Verbindung **13**, welche bei 97–100°/11 Torr destillierte.



Pikvat von **13**. Aus Methanol gelbe Kristalle, Smp. 209–213°



Hydrochlorid von **13**. Dieses wurde durch Versetzen einer ätherischen Lösung mit ätherischer HCl-Lösung hergestellt. Kristallisation aus Aceton (ca. 500 ml auf 6 g Hydrochlorid) unter Zugabe von heissem Äther bis zur einsetzenden Trübung und Animpfen ergab stark hygroskopische feine weisse Nadelchen, Smp. 195,5–198°.



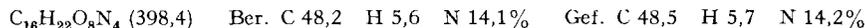
Die Reduktion des Epoxides **6** mit Natrium in Äthanol ergab ein Gemisch, welches gemäss IR.-Spektrum aus dem Ausgangsmaterial **6** und 9-*trans*-Alkohol **13** bestand.

9-Hydroxy-2-methyl-cis-decahydroisochinolin (14). 25,1 g (0,15 Mol) 9,10-Epoxy-2-methyl-decahydroisochinolin (**6**) wurden in 400 ml Cyclohexan (*puriss.*) mit RANEY-Nickel W7 [20] hydriert, wobei innert 48 Std. 1 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen wurde. Nach Filtration durch Celite wurde mit 12 ml Eisessig versetzt und am VRV. eingedampft. Die Base wurde freigesetzt und wie üblich aufgearbeitet, wobei 23,4 g farblose Flüssigkeit erhalten wurden. Zweimalige Vakuumdestillation ergab nach einem Vorlauf von 2-Methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**15**) 8,8 g einer Fraktion vom Sdp. 105–116°/11 Torr.

1 g dieser Fraktion wurde in 2 ml abs. Äther gelöst und mit abs. Äther an 30 g neutralem Alox nach BROCKMANN chromatographiert. Die ersten Fraktionen bestanden gemäss IR.-Spektrum aus 2-Methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**15**), die folgenden aus dem 9-*trans*-Alkohol **13** bzw. aus einem Gemisch des 9-*trans*-Alkohols **13** und des 9-*cis*-Alkohols **14**. Die letzten mit Äther und Methanol eluierten Fraktionen bestanden aus reinem 9-*cis*-Alkohol **14**, einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 108°/11 Torr, welche nach längerem Stehenlassen zu weissen Kristallen vom Smp. 51,5–52° erstarrte. Ausbeute bezogen auf Epoxid **6**: 26%.



Pikvat von **14**. Aus Äthanol gelbe Kristalle, Smp. 179–183°.



Grössere Mengen an 9-*cis*-Alkohol **14** wurden unter Umgehung der Alox-Chromatographie hergestellt, indem die Fraktion in Äther gelöst wurde und die Basen mit ätherischer HCl-Lösung ausgefällt wurden. Mehrfache Umkristallisation aus Isopropanol/Äther ergab das *Hydrochlorid* von reinem **14**, Smp. 174,5–175,5°, welches stark hygroskopisch ist und an der Luft zerfliesst.

Die Hydrierung von 9,10-Epoxy-2-methyl-decahydroisochinolin-N-oxid (**8**) mit RANEY-Nickel W7 in Cyclohexan ergab ein Reaktionsgemisch, welches sehr ähnlich wie das obige zusammengesetzt war.

2-Methyl-10-(*p*-nitrobenzoyloxy)-*trans*-decahydroisochinolin (**21a**). In einem mit gutem Rührer, Rückflusskühler, Tropfrichter und Gaseinleitungsrohr versehenen Sulfierkolben wurden in einer Stickstoffatmosphäre zu 4,2 g (0,107 Mol) Kalium in 200 ml abs. Toluol eine Lösung von 16,9 g

(0,1 Mol) 10-*cis*-Alkohol **2** in 50 ml abs. Toluol getropft, und bei 120° solange gerührt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war (ca. 3 Std.). Die Lösung wurde hierauf auf –10° abgekühlt, und eine Lösung von 18,9 g (0,102 Mol) *p*-Nitrobenzoylchlorid in 50 ml abs. Toluol dazugetropt und die Lösung 2 Std. bei Zimmertemp. gerührt. Nach Zugabe von 50 ml 10-proz. Pottasche-Lösung wurde während einer weiteren Stunde gerührt, hierauf die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase 2mal mit 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und mit einer ätherischen Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Der ausgefallene kristalline Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen, mehrmals mit Benzol digeriert und getrocknet. Der Rückstand wurde in Äthanol mit Kohle entfärbt und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 29,4 g (83%) des *Hydrochlorides* von **21a** erhalten wurden: hygroskopische, weisse Kristalle vom Smp. 207,5–208°, welche an der Luft 2 Mol. Kristallwasser aufnehmen.

$C_{17}H_{22}O_4N_2Cl, 2H_2O$	Ber. C 52,2	H 7,0	N 7,2	Cl 9,1%
(390,9)	Gef. „ 52,5	„ 7,0	„ 7,2	„ 9,0%

Die *freie Base* **21a** wurde wie üblich erhalten. Aus Petroläther schwach gelblichgrüne Nadeln, Smp. 109–109,5°.

$C_{17}H_{22}O_4N_2$ (318,4)	Ber. C 64,1	H 7,0	N 8,8%	Gef. C 64,2	H 7,0	N 9,0%
------------------------------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

Die bei der Herstellung des Hydrochlorides von **21a** anfallenden toluol- und benzolhaltigen Filtrate enthielten hauptsächlich *p*-Nitrobenzoesäureanhydrid, welches anhand von authentischem Material identifiziert wurde.

2-Methyl-10-*phtaloyloxy-trans-decahydroisochinolin-hydrochlorid* (**21b-Hydrochlorid**). Eine wie oben aus 16,9 g (0,1 Mol) 10-*cis*-Alkohol **2** hergestellte und auf 0° gekühlte Kaliumalkoholat-Lösung wurde spätelweise mit 15,6 g (0,102 Mol) reinem Phtalsäureanhydrid versetzt und anschliessend 15 Std. bei Zimmertemp. gerührt. Nach Zugabe von 50 ml 10-proz. Pottasche-Lösung wurde während einer weiteren Std. gerührt. Dann wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase 2mal mit 20 ml Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde nun mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt, 2mal mit 20 ml Äther extrahiert, am VRV. zur Trockne eingedampft, der Rückstand zweimal mit 50 ml abs. Äthanol versetzt und die Lösung erneut eingedampft. Der Rückstand wurde in der Wärme gründlich mit abs. Äthanol extrahiert und der Äthanol-extrakt am VRV. eingedampft. Der Rückstand wurde nun mit Chloroform extrahiert und der Chloroform-extrakt am VRV. eingedampft. Dieser Rückstand wurde in Äthanol mit Kohle behandelt und zweimal aus Äthanol/Äther umkristallisiert, wobei 26,4 g (75%) weisse Kristalle von **21b-Hydrochlorid** erhalten wurden. Smp. 181–182,5°.

$C_{18}H_{24}O_4NCl$	Ber. C 61,1	H 6,8	N 4,0	Cl 10,0%
(353,9)	Gef. „ 61,3	„ 7,0	„ 3,9	„ 10,1%

10-Äthoxy-2-methyl-*cis-decahydroisochinolin* (**21c**). – a) Aus β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl-methylamin (**1b**) [23]. Ein Gemisch von 175,5 mg (1 mMol) Hydrochlorid von **1b** [23], 0,1 ml (1,3 mMol) 38-proz. Formalin-Lösung, 0,35 ml (2,5 mMol) Triäthylamin und 15 ml abs. Äthanol wurde während 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit 2N Salzsäure kongosauer gestellt und am VRV. eingedampft. Die Base wurde freigesetzt und aufgearbeitet wie üblich, wobei 185 mg (94%) praktisch reines **21c** erhalten wurden.

Oxalat von **21c**: Dieses wurde durch Zugabe einer ätherischen Lösung von Oxalsäure hergestellt. Aus Äthanol/Äther weisse Kristalle, Smp. 150,5–151,5°.

$C_{14}H_{25}O_5N$ (287,4)	Ber. C 58,5	H 8,8	N 4,9%	Gef. C 58,7	H 8,9	N 5,1%
----------------------------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

b) Aus 10-Hydroxy-2-methyl-*cis-decahydroisochinolin* (**2**). Zu einer wie unter **21a** aus 3,39 g (20 mMol) 10-*cis*-Alkohol **2** hergestellten und auf 0° gekühlten Kaliumalkoholat-Lösung wurde eine Lösung von 3,27 g (21 mMol) Äthyljodid in 10 ml abs. Toluol getropft und die Lösung 15 Std. bei Zimmertemp. und zuletzt 2 Std. bei 60° gerührt. Nach Zugabe von 25 ml 10-proz. Pottasche-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt, mit wenig Wasser gewaschen und dann dreimal mit je 10 ml 2N Salzsäure extrahiert. Aus den vereinigten Salzsäureauszügen wurden die Basen wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 2,72 g farblose Flüssigkeit erhalten wurden. 1 g dieses Basengemisches wurde in 2 ml Petroläther gelöst und an 40 g neutralem Alox nach BROCKMANN chromatographiert. Die ersten Fraktionen bei der Eluierung mit Petroläther enthielten gemäss IR.-Spektrum reines **21c**, das wie erwartet vor dem Alkohol **2** eluiert wurde. Wahrschein-

lich fand bei der Umsetzung mit Äthyljodid auch teilweise N-Alkylierung statt, wobei das entstehende wasserlösliche quaternäre Salz bei der Aufarbeitung des Basengemisches verloren geht.

10-Acetoxy-2-methyl-cis-decahydroisochinolin (21d). – a) Aus *10-Hydroxy-2-methyl-cis-decahydroisochinolin (2)*. 2,03 g (12 mMol) *10-cis*-Alkohol **2** wurden mit 6 ml Essigsäureanhydrid $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 25 ml Wasser wurde während einer weiteren Viertelstunde gekocht und die abgekühlte Lösung am VRV. eingedampft. Übliches Aufarbeiten lieferte 2,35 g (93%) rohes **21d**, welches von 130–132°/14 Torr siedete (farblose Flüssigkeit). – *p-Toluolsulfonsäuresalz*: Aus Aceton/Äther weisse Kristalle, Smp. 151–152,5°.

$C_{19}H_{29}O_5NS$	Ber. C 59,5	H 7,6	N 3,7	S 8,4%
(383,5)	Gef. „ 59,7	„ 7,8	„ 3,4	„ 8,3%

b) Aus β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthylamin (**1a**) [19]. 834 mg (6 mMol) **1a** wurden in 8 ml Eisessig gelöst, mit 0,55 ml 37-proz. Formalin-Lösung versetzt und 12 Std. bei Zimmertemp. gerührt. Die Lösung wurde nun mit weiteren 0,6 ml 37-proz. Formalin-Lösung und 0,4 ml 85-proz. Ameisensäure versetzt und während 3 Std. auf dem Dampfbad im Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 0,7 ml konz. Salzsäure wurde die Lösung am VRV. eingedampft und die Base wie üblich aufgearbeitet. Dabei wurden 954 mg (75%) einer farblosen Flüssigkeit erhalten, welche gemäss IR.-Spektrum mit dem unter a) erhaltenen Acetat **21d** praktisch identisch war. – *p-Toluolsulfonsäuresalz*: Aus Aceton/Äther Smp. 151–152,5. Misch-Smp. 151–152,5°.

SUMMARY

Ring closure of β -(cyclohexen-(1)-yl)-ethylamines (**1**) with formaldehyde in aqueous medium by GREWE's procedure leads to 10-hydroxy-*cis*-decahydroisoquinolines in a stereospecific reaction. Analogous cyclisations in ethanol and acetic acid afford the corresponding 10-ethoxy and 10-acetoxy derivatives, **21c** and **21d** respectively. These reactions therefore proceed by *trans* addition of the nucleophile and the electrophilic carbimmonium group to the olefinic bond. Possible mechanisms are discussed.

cis- and *trans*-10-hydroxy-N-methyl-decahydroisoquinolines, **2** and **3** respectively, were obtained by HOBr-addition to N-methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisoquinoline (**5**) and hydrogenation of the resultant 9-bromo-10-hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisoquinoline (**12a**) over palladium. 9,10-epoxy-N-methyl-decahydroisoquinoline (**6**), obtained from the bromohydrin **12a** with base, yields 9-hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisoquinoline (**13**) on reduction with lithium aluminium hydride. Hydrogenation of the epoxide **6** over RANEY-nickel produces mainly 9-hydroxy-N-methyl-*cis*-decahydroisoquinoline (**14**).

The configurations assigned to the 9- and 10-hydroxy-N-methyl-decahydroisoquinolines are based on the temperature dependence of their NMR.-spectra. Whereas the spectra of the *trans*-decahydroisoquinolines remain essentially unchanged upon cooling to -60° , the signals in the spectra of the *cis*-decahydroisoquinolines are distinctly broadened or split below -30° . The two sets of bands correspond to two conformational isomers which rapidly interconvert at normal temperatures.

Institut für Organische Chemie,
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] II. Mitteilung: R. A. WOHL, *Helv.* **49**, 2162 (1966).
 [2] a) R. GREWE, R. HAMANN, G. JACOBSEN, E. NOLTE & K. RIECKE, *Liebigs. Ann. Chem.* **581**, 85 (1953); b) R. GREWE, H. KÖPNICK & F. RODER, *ibid.* **605**, 15 (1957).
 [3] Vgl. HOUBEN-WEYL, «Methoden der Organischen Chemie», Band XI/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1957, S. 731 bzw. 774.

- [4] Vgl. R. A. WOHL, Dissertation, Universität Basel 1965.
- [5] J. SICHER & M. TICHÝ, Coll. czechoslov. chem. Commun. 23, 2081 (1958); Tetrahedron Letters 1959 (12), 6; G. HITE, E. E. SMISSMAN & R. WEST, J. Amer. chem. Soc. 82, 1207 (1960).
- [6] P. DOBÓ, G. FODOR, G. JANZSÓ, I. KOZOR, J. TÓTH & I. VINCZE, J. chem. Soc. 1959, 3461.
- [7] G. K. HELMKAMP, D. J. PETTITT, J. R. LOWELL, JR., W. R. MABEY & R. G. WOLCOTT, J. Amer. chem. Soc. 88, 1030 (1966).
- [8] N. J. LEONARD, Record chem. Progress 26, 211 (1965); E. PFEIL & U. HARDER, Angew. Chem. 77, 505 (1965).
- [9] A. WEISSBERGER, editor, «Heterocyclic Compounds with Three- and Four-membered Rings», Part I, Interscience Publishers, New York 1964, S. 1 bzw. 8; N. B. COLTHUP, L. H. DALY & S. E. WIBERLEY, «Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy», Academic Press, New York 1964, S. 273.
- [10] F. BOHLMANN, Chem. Ber. 91, 2157 (1958); H. P. HAMLOW, S. OKUDA & N. NAKAGAWA, Tetrahedron Letters 1964, 2553; siehe ferner Dissertation H. WILKENS, Universität Basel 1964, und dort zitierte Literatur.
- [11] a) L. J. DRY, M. J. KOEKEMOER & F. L. WARREN, J. chem. Soc. 1955, 59; b) A. C. COPE, J. M. GRISAR & P. E. PETERSON, J. Amer. chem. Soc. 82, 4299 (1960).
- [12] S. MITSUI & Y. NAGAHISA, Chemistry & Ind. 1965, 1975.
- [13] Siehe z. B. E. S. GOULD, «Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie», Verlag Chemie, Weinheim 1964, Kap. 13.
- [14] E. HENECKA, Liebigs Ann. Chem. 583, 110 (1953); R. GREWE & H.-W. OTTO, Chem. Ber. 92, 644 (1959); Deutsch. Pat. 904176 [Chem. Abstr. 50, 5042i (1956)]; Deutsch. Pat. 937589 [Chem. Abstr. 53, 3250g (1959)].
- [15] R. GREWE & G. WINTER, Chem. Ber. 92, 1092 (1959); W. SCHNEIDER & R. MENZEL, Arch. Pharmaz. 297, 65 (1964).
- [16] F. BOHLMANN & E. WINTERFELDT, Chem. Ber. 93, 1956 (1960); F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, H. OVERWIEN & H. PAGEL, *ibid.* 95, 944 (1962).
- [17] C. A. GROB & R. MOESCH, Helv. 42, 728 (1959).
- [18] R. P. LINSTEAD, A. B.-L. WANG, J. H. WILLIAMS & K. D. ERRINGTON, J. chem. Soc. 1937, 1136 (vgl. 1140), und frühere Arbeiten; b) W. S. JOHNSON & J. K. CRANDALL, J. org. Chemistry 30, 1785 (1965), und frühere Arbeiten.
- [19] O. SCHNEIDER & J. HELLERBACH, Helv. 33, 1437 (1950).
- [20] H. ADKINS & H. R. BILLICA, J. Amer. chem. Soc. 70, 695 (1948); «Organic Syntheses», Coll. Vol. 3, John Wiley & Sons, New York 1955, S. 176, Note 1.
- [21] H. KILIANI, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 667 bzw. 676 (1913).
- [22] I. M. KOLTHOFF, T. S. LEE & M. A. MAIRS, J. Polymer Sci. 2, 199 (1947); vgl. «Organic Syntheses», Coll. Vol. 1, John Wiley & Sons, New York 1941 (2nd ed.), S. 432.
- [23] O. SCHNIDER & J. HELLERBACH, Helv. 34, 2218 (1951).

256. Zusammensetzung und Struktur von Komplexen des einwertigen Kupfers mit Imidazolderivaten

von Th. Kaden und A. Zuberbühler

(3. IX. 66)

Die Untersuchung von Komplexen des einwertigen Kupfers ist durch verschiedene Eigenschaften des Zentralatoms, wie Autoxydierbarkeit, Tendenz zu Disproportionierung und wechselnde Stereochemie, erschwert. Über die Koordinationschemie von Cu^I ist deshalb noch relativ wenig bekannt (vgl. [1]), obschon einige eingehendere Studien sich mit Redoxpotentialen verschiedener Kupferkomplexe befassten [2] [3].