

- [10] H. DAHN & J. S. LAWENDEL, *Helv.* **37**, 1318 (1954).
 [11] H. DAHN & G. ROTZLER, *Helv.* **43**, 1555 (1960).
 [12] H. DAHN, J. S. LAWENDEL, E. F. HOEGGER & E. SCHENKER, *Helv.* **37**, 1309 (1954).
 [13] H. MOLL, Dissertation, Basel 1960.
 [14] H. OHLE & G. A. MELKONIAN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **74**, 279 (1941).
 [15] H. OHLE & M. HIELSCHER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **74**, 13 (1941).
 [16] F. SACHS & P. BECHERESCU, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **36**, 1132 (1903).
 [17] A. HANTZSCH & A. MIOLATI, *Z. physikal. Chem.* **11**, 747 (1893); W. A. BONNER, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 439 (1963).
 [18] A. DARAPSKY, *J. pr. Chem.* [2] **116**, 129 (1927); W. G. OVEREND & L. F. WIGGINS, *J. chem. Soc.* **1947**, 549.
 [19] H. DAHN, M. BALLENEGGER & H.-P. SCHLUNKE, *Chimia* **18**, 59 (1964).
 [20] H. RYDON & P. SMITH, *Nature* **169**, 922 (1952).

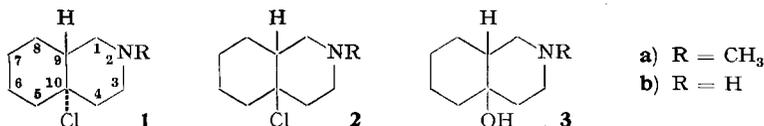
281. Stereospezifische Synthese und Isomerisierung der 10-Chlor-decahydroisochinoline

Decahydroisochinoline. IV. Teil

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

(16. IX. 66)

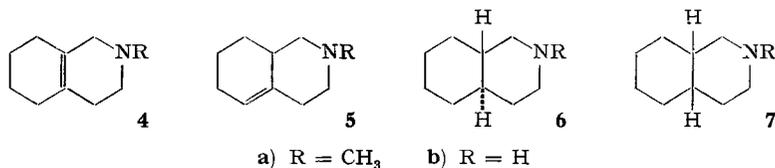
Für die Untersuchung des Einflusses der Konfiguration und Konformation auf den Mechanismus der Fragmentierung von γ -Aminohalogeniden¹⁾ wurden die *trans*- und die *cis*-Form des 10-Chlor-N-methyl-decahydroisochinolins **1a** bzw. **2a** benötigt. Die Herstellung eines der beiden unmethylierten 10-Chloride **1b** oder **2b** aus 10-Hydroxy-*cis*-decahydroisochinolin (**3b**) ist vor längerer Zeit von GREWE und Mitarb. [2] beschrieben worden, allerdings ohne Angabe der Konfiguration. Im folgenden wird über die Herstellung und die Konfigurationsermittlung der beiden Chloride **1a** und **2a** berichtet. Anschliessend werden die Isomerisierungen beschrieben, welche diese γ -Aminochloride beim Erhitzen in Salzsäure erleiden [3].



Ausgangspunkt der synthetischen Arbeiten war das 10-Hydroxy-decahydroisochinolin bzw. dessen N-Methyl-Derivat [2], für welche in der vorangegangenen Mitteilung [1] die *cis*-Konfiguration **3b** bzw. **3a** abgeleitet wurde. Die Umsetzung des 10-*cis*-Alkohols **3a** mit Chlorwasserstoff in Chloroform oder Eisessig bei 100° führte zu einem praktisch einheitlichen Chlorid. Letzteres entstand ebenfalls durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**4a**) und wurde mit Kaliumhydroxid leicht wieder in dieses Aminoolefin (nebst wenig $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5a**)

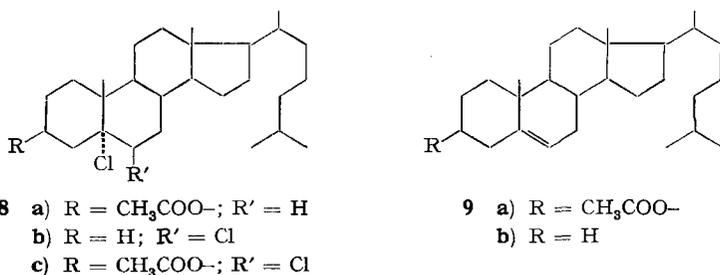
¹⁾ Vgl. die Reihe über Fragmentierungsreaktionen.

zurückverwandelt, was für die *trans*-Konfiguration **1a** spricht. Diese Zuordnung wurde durch das NMR.-Spektrum des Chlorids bestätigt.



Wie bei anderen *trans*-Decahydroisochinolininen [1] [4] sowie bei *trans*-Decalinen [5], welche starre Sesselkonformationen besitzen, änderte sich das Spektrum nur unwesentlich beim Abkühlen der Probe auf -60° . Zudem ist das Fehlen der Bande eines $>CHCl$ -Protons im Einklang mit der Formulierung als tertiäres Chlorid **1a**. Dessen Bildung aus dem 10-*cis*-Alkohol **3a** erfolgte somit unter Umkehr der Konfiguration an C-10. Dasselbe gilt für die Umsetzung des am Stickstoffatom nicht methylierten 10-*cis*-Alkohols **3b** mit Salzsäure, indem ausschliesslich 10-Chlor-*trans*-decahydroisochinolin (**1b**) gebildet wird, wie die N-Methylierung zum obigen Chlorid **1a** zeigte.

Bei der Hydrierung des 10-*trans*-Chlorids **1a** über Palladium in verdünnter Salzsäure wurde vorwiegend N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**) neben wenig des *cis*-Isomeren **7a** erhalten. Die Hydrogenolyse verläuft also hauptsächlich unter Retention wie beim entsprechenden 10-*trans*-Bromid **1a** (Br statt Cl) [6] sowie in anderen Fällen [7]. Im Gegensatz dazu führt die Hydrierung der Base **1a** über RANEY-Nickel in Methanol unerwarteterweise zu N-Methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**7a**), was einer Inversion an C-10 entspricht. Die nähere Untersuchung zeigte aber, dass es sich nicht um eine direkte Hydrogenolyse handelt und dass die Reduktion mit grosser Wahrscheinlichkeit über Aminoolefine verläuft. Wurde nämlich die Hydrierung in Abwesenheit von Wasserstoffgas durchgeführt, so resultierte das $\Delta^{9,10}$ -Aminoolefin **4a** sowie wenig des $\Delta^{5,10}$ -Aminoolefins **5a**. Da beide Verbindungen mit RANEY-Nickel und Wasserstoff zu N-Methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**7a**) hydriert werden [6], sind diese Aminoolefine als Zwischenprodukte der obigen Reduktion anzusehen. Nickel katalysiert somit die Abspaltung von Chlorwasserstoff. Dies geht auch aus den folgenden Beobachtungen hervor.

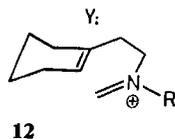
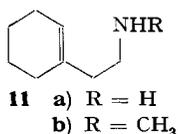
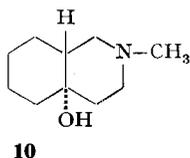


3 β -Acetoxy-5 α -chlor-cholestan (**8a**), das ebenfalls ein tertiäres anguläres Chloratom enthält, wird mit RANEY-Nickel unter HCl-Abspaltung in 3 β -Acetoxy- Δ^5 -cholestan (**9a**) übergeführt. Aber auch vicinale Dichloride erleiden eine Eliminierung zum Olefin, wie die Hydrierung von 5 α ,6 β -Dichlorcholestan (**8b**) und dessen 3-Acet-

oxy-Derivat **8c** zum Δ^5 -Olefin **9b** bzw. **9a** zeigt²⁾). Da bei diesen Reaktionen ein Mol-äquivalent Wasserstoff aufgenommen wird, kann es sich nicht um eine einfache 1,2-Eliminierung durch metallisches Nickel handeln. Neuerdings wurde vermutet, dass solche Reaktionen über metallorganische Zwischenstufen verlaufen [9].

Die Reduktion des 10-*trans*-Chlorids **1a** mit Natrium in Äthanol ergab praktisch einheitliches N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**). Diese Reaktion führt somit wie üblich zum thermodynamisch stabileren Produkt [10].

Da anguläre Substituenten den Energieunterschied zwischen *cis*- und *trans*-Decalinen verringern [11], wurde versucht, das 10-*trans*-Chlorid **1a** wenigstens teilweise mit Chlorwasserstoff in verschiedenen Lösungsmitteln zum 10-*cis*-Chlorid **2a** zu isomerisieren. Während aber unter milden Bedingungen keine Reaktion erfolgte, traten bei höherer Temperatur, insbesondere in wässriger Lösung, Umlagerungen zu sekundären Chloriden ein. Auf diese Reaktionen, welche früher bei den entsprechenden 10-*trans*-Bromiden **1** (Br statt Cl) beobachtet wurden [6], wird weiter unten eingegangen. Da schliesslich die Umsetzung des 10-Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolins (**10**) [1] mit HCl in Eisessig oder Chloroform ausschliesslich unter Retention zum stabileren 10-*trans*-Chlorid **1a**³⁾ führte, wurde nach einer Reaktion gesucht, deren Mechanismus die direkte Bildung des 10-*cis*-Chlorids **2a** oder **2b** garantierte.



Dieses Ziel wurde durch Modifikation der GREWE'schen 10-Hydroxy-decahydroisochinolin-Synthese [2] [3] erreicht. Wie in der vorangegangenen Mitteilung gezeigt wurde, führt die Umsetzung von β -(Cyclohexen-1-yl)-äthylamin (**11a**) mit Formaldehyd in schwach saurem, wässrigem Medium ausschliesslich zum 10-*cis*-Alkohol **3b**, indem sich die elektrophile Gruppe in der Seitenkette des Carbimonium-Salzes **12** und das Nucleophil Wasser (**12**, Y = H₂O) *trans*-orientiert an die olefinische Doppelbindung addieren. Durch Zusatz eines Überschusses des stärker nucleophilen Chlorid-Ions (**12**, Y = Cl⁻) sollte es möglich sein, die Bildung des 10-*cis*-Alkohols **3b** zugunsten derjenigen des 10-*cis*-Chlorids **2b** zu konkurrenzieren.

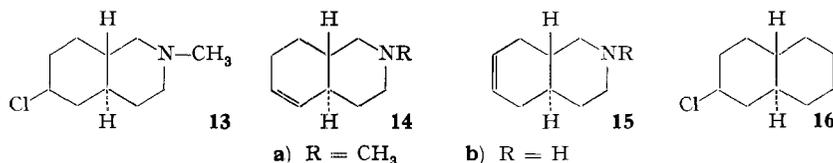
Tatsächlich führte die Umsetzung von β -(Cyclohexen-1-yl)-äthylamin (**11a**) mit wässrigem Formaldehyd in Gegenwart von Natriumchlorid in guter Ausbeute zu einem neuen Chlorid, welches sich nach N-Methylierung als oxalsaures Salz in reiner Form isolieren liess. Ringschluss und N-Methylierung können kombiniert werden, wenn die Reaktion in Gegenwart von überschüssigem Formaldehyd und Ameisensäure durchgeführt wird. Bei Verwendung des schwerer zugänglichen sekundären Amins **11b** entsteht direkt das N-Methyl-Derivat des neuen Chlorids.

²⁾ Ein ähnliches Verhalten zeigen 5 α ,6 β -Dibromcholestan-Derivate bei der Hydrierung mit Platin in Äther [8].

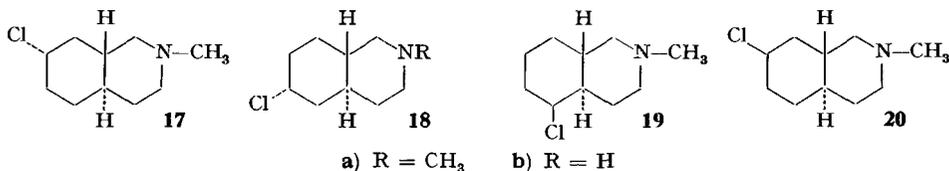
³⁾ Analoge Überlegungen, wie sie bei den 10-Brom-decahydroisochinolinen durchgeführt wurden [6], ergeben, dass das 10-*trans*-Chlorid **1** um ca. 2,3 Kcal/Mol stabiler ist als das 10-*cis*-Chlorid **2**. Dabei wurde ein Wert von 0,4 Kcal/Mol für die konformative Energie des Chloratoms angenommen [12].

Bei diesem kann es sich nur um das 10-*cis*-Chlorid **2a** handeln, da die Hydrolyse der freien Basen wieder in quantitativer Ausbeute zu β -(Cyclohexen-1-yl)-äthylmethylamin (**11b**) führt⁴⁾. Diese Fragmentierungsreaktion stellt die Umkehrung der obigen Synthese des 10-*cis*-Chlorids **2a** dar. Die Konfiguration dieses Chlorids wird durch dessen NMR.-Spektrum bestätigt, indem die Mehrzahl der Banden unterhalb -30° die für *cis*-Decahydroisochinoline typische Verbreiterung oder Aufspaltung erfahren [1] [4]. Die Bandenpaare entsprechen den beiden stabilen Sesselkonformationen, welche *cis*-Decalin-Systeme einnehmen können.

Wie oben erwähnt, treten beim Erhitzen des 10-*trans*-Chlorids **1a** mit wässriger Salzsäure auf 120° Isomerisierungen zu sekundären Chloriden ein. Diese enthalten alle ein *trans*-Decahydroisochinolin-Gerüst, wie die Hydrierung zu N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**) zeigte. Das gleiche Chloridgemisch resultierte bei der analogen Behandlung des 10-*cis*-Alkohols **3a** und der $\Delta^{9,10}$ - und $\Delta^{5,10}$ -Aminoolefine **4a** und **5a**. Aus dem Chloridgemisch, das mindestens 4 Komponenten aufwies, wurde nur das 6 β -Chlor-N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**13**)⁵⁾ in reiner Form isoliert. Die 6-Stellung des Chloratoms folgte aus der Bildung der $\Delta^{5,6}$ - und $\Delta^{6,7}$ -Aminoolefine **14a** und **15a** bei der HCl-Abspaltung mittels Kaliumhydroxid in Methanol. Die äusserst geringe Geschwindigkeit dieser Reaktion spricht für die äquatoriale Lage des Chloratoms, was durch das NMR.-Spektrum bestätigt wird.



Dieses zeigt bei 3,75 ppm die für ein axiales CHCl-Proton charakteristische Bande mit der Halbwertsbreite $W_{1/2}$ von 28 c/s (vgl. Tabelle). Die starke Bande der C-Cl-Streckschwingung im IR.-Spektrum bei 751 cm^{-1} entspricht den Literaturwerten für ein äquatoriales Chloratom⁶⁾ sowie dem Wert der entsprechenden carbocyclischen Verbindung, dem 2 α -Chlor-*trans*-decalin (**16**) (Tabelle).



Die übrigen Bestandteile des Chloridgemisches wurden nicht in reiner Form isoliert. Die Banden der NMR.- und IR.-Spektren des Gemisches lassen sich jedoch zwanglos den folgenden chlorierten N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin zuordnen: 7 α -Chlor- (**17**), 6 α -Chlor- (**18a**) und 5 β -Chlor- (**19**) (s. Tabelle). Die Banden des 6 α -

⁴⁾ Vgl. eine spätere Mitteilung, sowie [3].

⁵⁾ 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.

⁶⁾ Äquatoriale Chloratome absorbieren zwischen 738 und 784 cm^{-1} , axiale zwischen 588 und 730 cm^{-1} [13].

Chlorids **18a** verdecken vermutlich die Banden des 7β -Chlorids **20**. Wiederum stimmen die δ -Werte der $>CHCl$ -Protonen im NMR.-Spektrum und die Banden der C-Cl-Streckschwingung im IR.-Spektrum mit denjenigen der entsprechenden Chlor-*trans*-decaline [14] gut überein (Tabelle, Werte in Klammern).

Tabellc. NMR.- und IR.-Absorption der Chlor-N-methyl-decahydroisochinoline sowie der entsprechenden Chlordecaline^{a)}

n-Chlor-N-methyl-decahydroisochinolin	NMR.		IR.	entsprechendes n-Chlordecalin
	$\delta >CHCl$ ppm	$W_{1/2}$ ^{b)} c/s	ν (C-Cl) ^{c)} cm ⁻¹	
1a 10- <i>trans</i> -	—	—	751 (742)	(9-Chlor- <i>trans</i> -)
2a 10- <i>cis</i>	—	—	748 (754)	(9-Chlor- <i>cis</i> - ^{d)})
13 6 β -, äquatorial	3,75 (3,8)	28 e) f)	751 (748)	(2 α -Chlor- <i>trans</i> -)
17 7 α -, äquatorial	3,80 (3,8)	28 e) g)	746 (748)	(2 α -Chlor- <i>trans</i> -)
18a 6 α -, axial (oder/und)	4,47 (4,5)	7 ^{h)}	719 (715)	(2 β -Chlor- <i>trans</i> -)
20 7 β -, axial	—	—	—	—
19 5 β -, axial	4,19 (4,2) (3,5)	7 ^{h)}	694 (685) (737)	(1 α -Chlor- <i>trans</i> -) (1 β -Chlor- <i>trans</i> -)

a) Werte [14] in Klammern.

b) Halbwertsbreite der Bande des $>CHCl$ -Protons.

c) C-Cl-Streckschwingung; vgl. Fussnote ^{e)}.

d) 9-Chlor-*cis*-decalin konnte bisher trotz vieler Versuche von verschiedenen Seiten nicht in reiner Form isoliert werden [14] [15]. Die in der Literatur erfolgte Zuordnung der IR.-Bande bei 754 cm⁻¹ [14a] muss als provisorisch betrachtet werden.

e) Axiales Proton.

f) Dem A_2B_2X -System entsprechendes Nonett mit $J_{aa} = 11,0$ c/s, $J_{ae} = 4,3$ c/s.

g) Dem A_2B_2X -System entsprechendes Nonett mit $J_{aa} = 11,0$ c/s, $J_{ae} = 4,2$ c/s.

h) äquatoriales Proton.

Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches⁷⁾ entspricht weitgehend derjenigen der früher beschriebenen Isomerisierungsprodukte von 10-Brom- und 10-Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin [6] [16], indem ebenfalls die äquatorialen 6 β - und 7 α -Chloride **13** und **17** mit *trans*-Ringverknüpfung überwiegen. Wiederum sind die treibenden Kräfte der Isomerisierung in den sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Chloratom und γ -ständigen Methylengruppen sowie in der elektrostatischen Abstossung zwischen dem C-Cl-Dipol und dem positiven Zentrum am Stickstoffatom der betreffenden Salze zu suchen.

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

Experimenteller Teil

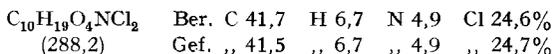
Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis 200° \pm 1°, darüber \pm 2°. Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 125 in CS₂ als Lösungsmittel, die NMR.-Spektren in ca. 10-proz. Lösung in CS₂ auf einem VARIAN A 60 aufgenommen. Die Angaben der chemischen Verschiebung δ beziehen sich auf Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta_{TMS} = 0$). Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. THOMMEN ausgeführt.

⁷⁾ Diese wurde auf Grund der NMR.- und IR.-Spektren des Chloridgemisches sowie einer probeweisen Chromatographie an Alox ermittelt.

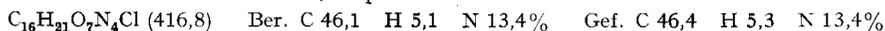
Die Base wurde freigesetzt und wie üblich aufgearbeitet heisst: Die Lösung wurde mit 10-proz. Pottasche-Lösung alkalisch gestellt und 3mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum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

10-Chlor-2-methyl-trans-decahydroisochinolinium-perchlorat (1a-Perchlorat). – a) 50,75 g (0,3 Mol) 10-Hydroxy-2-methyl-cis-decahydroisochinolin-hydrochlorid (**3a**) [1] [2] wurden mit 800 ml bei 0° mit HCl-gesättigtem Eisessig über Nacht im Email-Autoklav auf 90–100° erhitzt. Die Lösung wurde eingedampft, zweimal mit ca. 100 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Behandeln mit Kohle in Isopropanol und zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropanol/Äther ergab 42 g (63%) sehr hygroskopische, weisse Kristalle des *Hydrochlorids von 1a*, Smp. 169–171°, welche an der Luft zerfliessen. Das gleiche Produkt wurde unter denselben Bedingungen aus 2-Methyl-1⁰,10-octahydroisochinolin (**4a**) [16], 10-Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**10**) [1] und 9-Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin [1] erhalten.

Zur Herstellung des *Perchlorates* wurde die *freie Base 1a* in der 10fachen Menge Äthanol gelöst und nach Zusatz von wenig Methylorange als Indikator mit verdünnter HClO₄ in Äthanol (hergestellt unter Eiskühlung aus 1 Vol.-Teil 70-proz. HClO₄ und 15 Vol.-Teilen Äthanol) bis zum Farbumschlag titriert. Die Lösung wurde mit Kohle entfärbt, am VRV. eingedampft, zweimal mit abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Aus Essigester/Äther weisse Kristalle, Smp. 124–125°.



Pikrat von 1a: Aus viel Aceton, Smp. 215–216°.



b) 3,47 g (20 mMol) der *freien Base 1b* wurden mit 8,2 ml 85-proz. Ameisensäure und 1,7 ml 37-proz. Formalin-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde während 8 Std. bei Zimmertemp. gehalten und anschliessend 4 Std. auf dem Dampfbad zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 12 ml 2N Salzsäure zugegeben und die Lösung am VRV. eingedampft. Mehrmaliges Umkristallisieren wie unter a) ergab 2,11 g (47%) *Hydrochlorid von 1a*, Smp. 168–170°.

Reduktion von 10-Chlor-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (1a). – a) Die Hydrierung der *freien Base 1a* mit RANEY-Nickel W 7 [17] in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines 2-Methyl-cis-decahydroisochinolin (**7a**); *Pikrat* (aus Äthanol), Smp. 210–211° (Lit. [18a]: 210°; [18b]: 210–211°).

b) 2,24 g (10 mMol) *Hydrochlorid von 1a*, gelöst in 18 ml dest. Wasser und 4,5 ml 2N Salzsäure wurden über 100 mg vorhydrierter 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 1 Äquiv. (10 mMol) Wasserstoff (ca. 24 Std.) wurde vom Katalysator durch Celite abfiltriert und die Base wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet. Aus den erhaltenen 2,05 g (99%) Base wurde mit der berechneten Menge Pikrinsäure das *Pikrat* hergestellt und dieses dreimal aus Aceton umkristallisiert, wobei das *Pikrat von reinem 2-Methyl-trans-decahydroisochinolin (6a)* erhalten wurde, Smp. 233–237° (Lit. [18]: 237°); Misch-Smp. 233–237°.

c) 1,88 g (10 mMol) der *freien Base 1a* wurden in 75 ml abs. Äthanol gelöst und in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben unter Eiskühlung langsam mit 4,6 g (0,2 Mol) in kleine Stückchen geschnittenem Natrium versetzt. Nachdem das Natrium vollständig aufgelöst war, wurde die Lösung mit 2N Salzsäure kongosauer gestellt und am VRV. eingedampft. Die Base wurde wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 1,49 g (97%) auf Grund des IR.-Spektrums ziemlich reines 2-Methyl-trans-decahydroisochinolin (**6a**) erhalten wurden; *Pikrat* (aus Aceton), Smp. 233–237°.

10-Chlor-trans-decahydroisochinolin-hydrochlorid (1b-Hydrochlorid) wurde nach der Vorschrift von GREWE [2a] hergestellt, jedoch unter Verwendung von Eisessig an Stelle von Chloroform. 10,1 g (65 mMol) 10-Hydroxy-cis-decahydroisochinolin (**3b**) [1] [2a] wurden mit 65 ml bei 0° mit HCl-gesättigtem Eisessig über Nacht im Bombenrohr auf 90–100° erhitzt⁸⁾. Die Lösung wurde eingedampft, zweimal mit 40 ml abs. Alkohol versetzt und erneut eingedampft. Behandeln mit

⁸⁾ Die von GREWE *et al.* [2a] beschriebene zweite Herstellungsmethode des 10-trans-Chlorids **1b** durch Behandlung des 10-Alkohols **3b** mit konz. wässriger Salzsäure im Autoklav bei 100° führt bereits zur Isomerisierung zu sekundären Chlor-decahydroisochinolininen; siehe die unten folgende Isomerisierung des 10-cis-Alkohols **3b**.

Kohle in Isopropanol und zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropanol/Äther ergab 9,7 g (71%) weisse Kristalle, Smp. 141,5–142,5°. Das gleiche Produkt wurde unter denselben Bedingungen auch aus $\Delta^{9,10}$ -Octahydroisochinolin (**4b**) [2a] [6] [16] erhalten. *Pikrat* von **1b**: Aus Äthanol, Smp. 151° (Lit. [2a]: 151°).

Die *Hydrierung der freien Base 1b* mit RANEY-Nickel W 7 [17] in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines *cis-Decahydroisochinolin* (**7b**); *Pikrat* (aus Methanol), Smp. 149–150° (Lit. [18a]: 150°).

Dreitägiges Stehenlassen des Alkohols 3b mit konz. HCl bei Zimmertemp. ergab nur das *Hydrochlorid des Ausgangsmaterials*. Nach GREWE *et al.* [2a] entsteht eine unbekannte, nicht identifizierte Substanz.

Saures Oxalat von 10-Chlor-2-methyl-cis-decahydroisochinolin (2a). – a) Aus β -(Cyclohexen-(1-yl)-äthylamin (**11a**) [19]: Zu einem Gemisch von 12,5 g (0,1 Mol) **11a**, 12,5 g Natriumchlorid und 2 ml dest. Wasser wurden unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Rühren nacheinander 27 ml 85-proz. Ameisensäure und 19 ml 37-proz. Formalin-Lösung getropft und die bis auf wenig ungelöstes NaCl klare Lösung während 1 Std. bei Zimmertemp. weitergerührt. Die Lösung wurde hierauf während 10 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluss⁹⁾ erhitzt, abkühlen gelassen, mit 12 ml konz. Salzsäure angesäuert und am VRV. eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser versetzt, auf 0° gekühlt, im Scheidetrichter mit Äther überschichtet, mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und schnell mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde ganz kurz mit Natriumsulfat getrocknet und anschliessend mit einer trockenen Lösung von Oxalsäure in Äther versetzt. Das ausgefallene saure Oxalat von **2a** wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen, wobei 20,6 g Rohprodukt erhalten wurden. Umkristallisation aus Äthanol/Äther lieferte 7,5 g (27%) weisse Kristalle, Smp. 152,5–153,5°.

$C_{12}H_{20}O_4NCl$	Ber. C 51,9	H 7,3	N 5,0	Cl 12,8%
(277,8)	Gef. „ 51,9	„ 7,4	„ 4,8	„ 12,9%

b) Aus β -(Cyclohexen-(1-yl)-äthyl-methylamin (**11b**) [20]: Ein Gemisch von 1,39 g (10 mMol) **11b**, 2,5 ml Eisessig, 1,5 g Natriumchlorid und 0,5 ml Wasser wurde unter Eiskühlung und Rühren mit 1 ml 37-proz. Formalin-Lösung versetzt und während 10 Std. bei Zimmertemp. weitergerührt. Die Lösung wurde hierauf 3 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt, abkühlen gelassen, mit 1,5 ml konz. Salzsäure versetzt und am VRV. eingedampft. Aufarbeiten wie unter a) ergab das obige Oxalat, Smp. 152,5–153,5°.

2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -(4a) und 2-Methyl- $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin (5a) aus 10-Chlor-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (1a). 18,8 g (0,1 Mol) 10-Chlor-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**1a**) wurden mit 70 ml 35-proz. methanolischer KOH 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit verd. HCl kongosauer gestellt und am VRV. eingedampft. Übliches Aufarbeiten liefert 14,7 g (97%) halogenfreie Base vom Sdp. 105°/16,5 Torr, welche gemäss IR.-Spektrum vorwiegend aus dem $\Delta^{9,10}$ -Olefin **4a** neben wenig des $\Delta^{5,10}$ -Olefins **5a** bestand [6]. Durch Umkristallisation des *p*-Toluolsulfonsäuresalzes kann reines $\Delta^{9,10}$ -Olefin **4a** hergestellt werden, s. [16].

$\Delta^{9,10}$ -(4b) und $\Delta^{5,10}$ -Octahydroisochinolin (5b) aus 10-Chlor-trans-decahydroisochinolin (1b). 7,9 g (50 mMol) 10-Chlor-trans-decahydroisochinolin (**1b**) wurden mit 30 ml 35-proz. methanolischer KOH wie oben behandelt. Aufarbeiten lieferte 6,7 g (98%) halogenfreie Base, welche gemäss IR.-Spektrum vorwiegend aus dem $\Delta^{9,10}$ -Olefin **4b** neben wenig des $\Delta^{5,10}$ -Olefins **5b** bestand [6] (vgl. auch [2a] sowie ⁹⁾).

Reaktion von β -Acetoxy-5 α -chlor-cholestan (8a) mit RANEY-Nickel. 465 mg (1 mMol) **8a** [21] in 30 ml Essigester wurden mit RANEY-Nickel W 7 [17] und Wasserstoff unter Zusatz von 202 mg (2 mMol) Triäthylamin während 24 Std. geschüttelt (geringe Wasserstoffaufnahme). Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung am VRV. eingedampft und der Rückstand mit Äther versetzt. Das ätherunlösliche Triäthylamin-hydrochlorid wurde abfiltriert und die Ätherlösung eingedampft. Zurück blieben 413 mg (96%) β -Acetoxy- Δ^5 -cholestan (**9a**) [22] (Cholesterylacetat), welches nach Umkristallisation aus Äther/Äthanol bei 113–114° schmolz (Lit. [22]: 114°).

Hydrierung von 5 α ,6 β -Dichlorcholestan (8b) mit RANEY-Nickel. 442 mg (1 mMol) **8b** [23] wurden wie oben während 3 Std. unter Aufnahme von 1 Moläquiv. Wasserstoff hydriert, worauf

⁹⁾ Das Erhitzen darf keinesfalls länger als 10 Min. dauern, da sonst eine Zersetzung bzw. Isomerisierung des 10-*cis*-Chlorids **2a** eintritt.

die Wasserstoffaufnahme praktisch aufhörte. Analoge Aufarbeitung ergab 357 mg (94%) Δ^5 -Cholesten (**9b**) [24], welches nach Umkristallisation aus Äther/Äthanol bei 92,5–94° schmolz (Lit. [24]: 92–94°).

*Hydrierung von 3 β -Acetoxy-5 α ,6 β -dichlor-cholestan (**8c**) mit RANEY-Nickel.* 500 mg (1 mMol) **8c** [23] wurden wie oben während 3 Std. unter Aufnahme von 1 Moläquiv. Wasserstoff hydriert, worauf die Wasserstoffaufnahme praktisch aufhörte. Analoge Aufarbeitung ergab 407 mg (95%) 3 β -Acetoxy- Δ^5 -cholesten (**9a**).

*Isomerisierung von 10-Hydroxy-cis-decahydroisochinolin (**3b**), bzw. 10-Hydroxy-2-methyl-cis-decahydroisochinolin (**3a**) zu einem Gemisch von sekundären Chlor-decahydroisochinolininen.* – a) 31,0 g (0,2 Mol) 10-Hydroxy-cis-decahydroisochinolin (**3b**) [1] [2a] wurden mit 120 ml konz. Salzsäure über Nacht bei 120° im Bombenrohr gehalten. Die abgekühlte Lösung wurde am VRV. eingedampft, zweimal mit 50 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Der trockene Rückstand wurde mit Aceton gekocht und das Gemisch abkühlen gelassen. Der schwerlösliche Hydrochlorid-Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Aceton gewaschen und aus Isopropanol/Äther umkristallisiert, wobei 8,8 g (21%) eines kristallinen Hydrochlorid-Gemisches von Chlor-decahydroisochinolininen erhalten wurden, Smp. 179–180°¹⁰).

$C_9H_{17}NCl_2$ (210,2) Ber. C 51,4 H 8,2 Cl 33,7% Gef. C 51,3 H 8,4 Cl 33,5%

Das gleiche Reaktionsgemisch wurde unter denselben Bedingungen aus sämtlichen Octahydroisochinolininen und Chlor-decahydroisochinolininen erhalten. Insbesondere konnten sämtliche aus den Mutterlaugen aufgearbeiteten Basengemische wieder zur Herstellung des Hydrochlorid-Gemisches von Smp. 179–180° eingesetzt werden. Die aus der obigen acetonischen Lösung wie üblich isolierte Base bestand gemäss Elementaranalyse hauptsächlich aus Octahydroisochinolininen mit nur wenig Chlor-decahydroisochinolininen.

Das aus dem Hydrochlorid vom Smp. 179–180° wie üblich isolierte Basengemisch lieferte bei der Hydrierung mit RANEY-Nickel W7 in Methanol gemäss dem IR.-Spektrum reines trans-Decahydroisochinolin (**6b**); *Pikrat* (aus Methanol): Smp. 176–177° (Lit. [18a]: 177°).

N-Methylierung des Gemisches von Chlor-decahydroisochinolininen: 17,4 g (0,1 Mol) des aus dem obigen Hydrochlorid vom Smp. 179–180° wie üblich erhaltenen Basengemisches wurden mit 41 ml 85-proz. Ameisensäure und 8,2 ml 37-proz. Formalin-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde während 12 Std. bei Zimmertemp. gehalten und anschliessend 6 Std. auf dem Dampfbad zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 60 ml 2N Salzsäure zugegeben und die Lösung am VRV. eingedampft. Die Basen wurden wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 17,1 g (91%) eines Gemisches von Chlor-N-methyl-decahydroisochinolininen erhalten wurden, welche einheitlich bei 122–124°/10,5 Torr destillierten.

$C_{10}H_{18}NCl$ (187,7) Ber. C 64,0 H 9,7 N 7,5% Gef. C 64,2 H 9,7 N 7,4%

Dieses Chloridgemisch bestand gemäss NMR.- und IR.-Spektren sowie einer probeweisen Chromatographie an Alox aus 6 β - (**13**), 7 α - (**17**), 6 α - (**18a**) und 5 β - (**19**) sowie vermutlich 7 β -Chlor-N-methyl-trans-decahydroisochinolin (**20**), siehe Tabelle.

Sowohl die Hydrierung mit RANEY-Nickel W7 in Methanol als auch die Reduktion mit Natrium in Äthanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines 2-Methyl-trans-decahydroisochinolin (**6a**); *Pikrat* (aus Aceton): Smp. 233–237° (Lit. [18]: 237°).

b) Die Behandlung von 10-Hydroxy-2-methyl-cis-decahydroisochinolin (**3a**) [1] [2], 2-Methyl- Δ^9 -10-octahydroisochinolin (**4a**) [16] und 10-Chlor-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**1a**), sowie von sämtlichen anderen 2-Methyl-octahydroisochinolininen mit konz. Salzsäure im Bombenrohr während 14 Std. bei 120° ergab das gleiche Reaktionsgemisch, welches gemäss IR.-Spektrum abgesehen von viel Olefin vor allem die beiden 6 β - und 7 α -Chloride **13** und **17** enthielt neben weniger der Chloride **18a** (bzw. **20**) und **19**.

6 β -Chlor-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**17**). Das obige Gemisch der Chlor-2-methyl-decahydroisochinoline vom Sdp. 122–124°/10,5 Torr wurde mit der berechneten Menge krist.

¹⁰) Diese Vorschrift verdanken wir der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co.

p-Toluolsulfonsäure versetzt und zweimal aus Isopropanol unter Zusatz von wenig Äthanol umkristallisiert. Feine weisse Nadeln des *p*-Toluolsulfonsäuresalzes von **17**, Smp. 239,5–240°.

$C_{17}H_{26}O_3NClS$	Ber. C 56,7	H 7,3	N 3,9	Cl 9,9	S 8,9%
(359,9)	Gef. „ 56,9	„ 7,4	„ 3,6	„ 10,0	„ 9,2%

Die wie üblich erhaltene *freie Base* **17** wurde durch Sublimation bei 50–60°/0,01 Torr gereinigt. Weisse Kristalle, Smp. 61°.

$C_{10}H_{18}NCl$	Ber. C 64,0	H 9,7	N 7,5	Cl 18,9%
(187,7)	Gef. „ 64,2	„ 9,7	„ 7,3	„ 18,6%

Kochen des 6 β -Chlorides **17** mit 35-proz. methanolischer KOH unter Rückfluss während 2 Wochen lieferte ein halogenfreies Basengemisch (96%), welches gemäss IR.-Spektrum aus 2-Methyl- $\Delta^{5,6}$ - und 2-Methyl- $\Delta^{6,7}$ -*trans*-octahydroisochinolin **14a** und **15a** [6] bestand¹¹⁾.

6 α -Chlor-*trans*-decahydroisochinolin-hydrochlorid (**18b**-Hydrochlorid), 6,85 g (50 mMol) eines Gemisches der $\Delta^{5,6}$ - und $\Delta^{6,7}$ -*trans*-Octahydroisochinoline **14b** und **15b** [6] wurden mit 65 ml bei 0° mit HCl-gesättigtem Eisessig während 14 Std. bei 90–100° im Bombenrohr gehalten. Die Lösung wurde am VRV. eingedampft, zweimal mit 20 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde mit Aceton kurz gekocht, und die Lösung abkühlen gelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Aceton gewaschen und zweimal aus Isopropanol/Äther umkristallisiert, wobei 5,5 g (51%) weisse Nadeln vom Smp. 205–206,5° erhalten wurden.

$C_9H_{17}NCl_2$ (210,2)	Ber. C 51,4	H 8,2	Cl 33,7%	Gef. C 51,3	H 8,3	Cl 33,5%
--------------------------	-------------	-------	----------	-------------	-------	----------

Die Hydrierung der *freien Base* **18b** mit RANEY-Nickel W7 in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines *trans*-Decahydroisochinolin (**6b**); *Pikrat* (aus Methanol), Smp. 176–177° (Lit. [18a]: 177°).

SUMMARY

Treatment of *cis*- and *trans*-10-hydroxy-N-methyl-decahydroisochinoline, (**3a**) and (**10a**) respectively, or N-methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinoline (**4a**) with hydrogen chloride in acetic acid affords the thermodynamically more stable *trans*-isomer of 10-chloro-N-methyl-decahydroisochinoline (**1a**). On the other hand ring closure of β -(cyclohexen-1-yl)-ethylamines **11a** or **11b** with aqueous formaldehyde in the presence of chloride ions leads to the 10-*cis*-chlorides **2a** or **2b** in a kinetically controlled reaction.

When heated in the presence of hydrochloric acid, the 10-chloro-N-methyl-decahydroisochinolines undergo multiple isomerisation to a mixture of 5-, 6- and 7-chlorides, in which the sterically and thermodynamically most stable 6 β - and 7 α -chlorides, **13** and **17** respectively, predominate.

The structure and configuration of all the above chlorides have been confirmed by their NMR.- and IR.-spectra.

Institut für organische Chemie, Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] III. Teil: C. A. GROB & R. A. WOHL, *Helv.* **49**, 2175 (1966).
- [2] 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).
- [3] Vgl. R. A. WOHL, Dissertation, Universität Basel 1965.
- [4] Vgl. eine folgende Mitteilung.
- [5] C. A. GROB & S. W. TAM, *Helv.* **48**, 1317 (1965); J. T. GERIG & J. D. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 2791 (1966).
- [6] Vgl. I. Teil: C. A. GROB & R. A. WOHL, *Helv.* **48**, 1610 (1965).

¹¹⁾ Selbst bei längerem Kochen von Octahydroisochinolinolinen mittels konz. KOH in Methanol wurden nie nennenswerte Isomerisierungen beobachtet.

- [7] E. OTT & K. KRÄMER, Ber. deutsch. chem. Ges. *68*, 1655 (1935); M. GUT & M. USCović, J. org. Chemistry *25*, 792 (1960).
- [8] J. DÉCOMBE & J. RABINOWITCH, Bull. Soc. chim. France [5] *6*, 1510 (1939).
- [9] D. A. DENTON, F. J. McQUILLIN & P. L. SIMPSON, Proc. chem. Soc. *1964*, 297; J. S. CAMPBELL & C. KEMBALL, Trans. Farad. Soc. *59*, 2583 (1963).
- [10] D. H. R. BARTON & C. H. ROBINSON, J. chem. Soc. *1954*, 3045; vgl. [12a], S. 317.
- [11] R. B. TURNER, J. Amer. chem. Soc. *74*, 2118 (1952); W. E. BACHMANN, A. ROSS, A. S. DREIDING & P. A. S. SMITH, J. org. Chemistry *19*, 222 (1954); A. ROSS, P. A. SMITH & A. S. DREIDING, *ibid.* *20*, 905 (1955); M. S. NEWMAN, «Steric Effects in Organic Chemistry», John WILEY & Sons, New York 1956, S. 30/31; R. E. PINCOCK, E. GRIGAT & P. D. BARTLETT, J. Amer. chem. Soc. *81*, 6332 (1959).
- [12] a) E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL & G. A. MORRISON, «Conformational Analysis», Interscience Publ., New York 1965, S. 436; b) D. N. JONES & D. E. KIME, Proc. chem. Soc. *1964*, 334.
- [13] D. H. R. BARTON, J. E. PAGE & C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. *1956*, 331.
- [14] a) E. ARRETZ, E. FRAINNET, M.-T. FOREL, J. DÉDIER & E. RADUCANU, Bull. Soc. chim. France *1966*, 772; vgl. b) J. E. GLASS, JR., Thesis Purdue University 1964.
- [15] M. GEISEL, Dissertation, Universität Basel, in Vorbereitung.
- [16] II. Teil: R. A. WOHL, Helv. *49*, 2162 (1966).
- [17] 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.
- [18] a) B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. *70*, 2617 (1948); b) F. E. KING & H. BOOTH, J. chem. Soc. *1954*, 3798.
- [19] O. SCHNIDER & J. HELLERBACH, Helv. *33*, 1437 (1950).
- [20] O. SCHNIDER & J. HELLERBACH, Helv. *34*, 2218 (1951).
- [21] H. AEBLI, C. A. GROB & E. SCHUMACHER, Helv. *41*, 774 (1958).
- [22] M. BERENSTEIN, A. GEORG & E. BRINER, Helv. *29*, 258 (1946); J. H. BREWSTER & C. J. CIOTTI, JR., J. Amer. chem. Soc. *77*, 6214 (1955).
- [23] D. H. R. BARTON & R. MILLER, J. Amer. chem. Soc. *72*, 370 (1950).
- [24] J. MAUTHNER & W. SUIDA, Mh. Chem. *15*, 85 (1894).

282. Synthese und Abbau von 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon und Derivaten

von M. Wilhelm, F.-H. Marquardt, Kd. Meier und P. Schmidt

(20. IX. 66)

Unter den Chemotherapeutika zur Behandlung von bakteriellen und parasitären Erkrankungen kommt den Derivaten der durch Nitrogruppen substituierten Heterocyclen eine wachsende Bedeutung zu. Seit die antibakterielle Wirkung des 5-Nitrofurfural-semicarbazons erkannt wurde, sind mehrere Derivate des Nitrofurans in die ärztliche Praxis eingeführt worden; Nitroimidazole finden Verwendung als Trichomonacide, und 5-Nitrothiazol ist Bestandteil von Präparaten mit Wirkung gegen Protozoen.

Im folgenden wird über die Synthese einiger Derivate des 5-Nitrothiazols berichtet, die neuartige chemotherapeutische Eigenschaften aufweisen [1].

Die Kondensation von 2-Amino-5-nitro-thiazol (1) mit (2-Chloräthyl)-isocyanat (2) führt zu N-(5-Nitro-2-thiazolyl)-N'-(2-chloräthyl)-harnstoff (3). Beim Kochen in