

Synthesen in der Isochinolinreihe. III

Die Stereochemie der Addition von Methylvinylketon an 1-Benzyl-2-acetyl-3-carbomethoxy-4-piperidon: Ein Beitrag zur Stereochemie der MICHAEL-AdditionVon H. G. O. BECKER, U. FRATZ¹⁾, G. KLOSE und K. HELLER

Mit 1 Abbildung

*Dr.-Ing. Karl Smeykal zum 65. Geburtstage gewidmet***Inhaltsübersicht**

Die MICHAEL-Addition von Methylvinylketon an 1-Acetyl-2-benzyl-3-carbomethoxy-4-piperidon verläuft vollständig stereoselektiv und liefert in zwei Reaktionsstufen praktisch ausschließlich eines von vier möglichen Enantiomerenpaaren des 1-Benzyl-2-acetyl-6-keto-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolins (IIIa), wie aus der quantitativ gelungenen Trennung der Säure (IIIb) in die optischen Antipoden hervorgeht. Aus der Rotationsdispersion ergibt sich eine cis-Verknüpfung der beiden Ringe, die außerdem chemisch bewiesen wird.

Die Reduktion der 6-Ketogruppe nach MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY bzw. durch katalytische Hydrierung an RANEY-Nickel führt überwiegend zum entsprechenden axialen Alkohol, während die Reduktion mit Natriumborhydrid ein Gemisch von äquatorialem und axialem Alkohol (etwa 2:1) liefert. Durch Überführung des äquatorialen Alkohols in das Lacton wird bewiesen, daß von den beiden denkbaren cis-Konformationen diejenige mit (in bezug auf den Cyclohexanring) axialer 9-Carboxylgruppe entstanden ist. Das steht auch in Übereinstimmung mit den Verseifungsgeschwindigkeiten von IIIa und anderen Estern dieses Systems und den Ergebnissen der NMR-Spektroskopie.

Die Konformation der Benzylgruppe ließ sich mit Hilfe der IR- und der NMR-Spektroskopie ermitteln.

Die Ergebnisse erlauben es, die absolute Konfiguration der Verbindung IIIa festzulegen.

Die Gründe für den gefundenen sterischen Verlauf der MICHAEL-Addition werden erörtert und einige allgemeinere Folgerungen daraus abgeleitet.

Wie bereits mitgeteilt²⁾, addiert sich Methylvinylketon an 1-Acetyl-2-benzyl-3-carbomethoxy-4-piperidon (I) in Gegenwart von Triäthylamin unter

¹⁾ Diplomarbeit, TU Dresden 1962.

²⁾ H. G. O. BECKER, J. prakt. Chem. [4] **23**, 259 (1964).

gleichzeitiger Aldolreaktion. Es entsteht das 1-Carbomethoxy-2-benzyl-3-aza-3-acetyl-6-hydroxy-6-methyl-bicyclo-[3,3,1]-nonanon-(9) (II), das seinerseits sehr glatt durch Natriummethylat zum 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (IIIa) umgelagert werden kann. Da sich diese letzte Reaktion unter präparativen Bedingungen als nicht umkehrbar erwies, ist im Azabicyclo-[3,3,1]-nonan-Derivat II das Produkt der eigentlichen MICHAEL-Addition abgefangen worden, und es ergibt sich die Möglichkeit, die Gesamtreaktion in den einzelnen, stereochemisch interessierenden Phasen zu verfolgen.

Das Azabicyclo-[3,3,1]-nonanon-Derivat II hat eine starre Struktur³⁾, in der die dreigliedrige Brücke bis-axial an das Piperidon I angefügt ist. Das beweist eine axiale Addition des Methylvinylketons an I, die nach unserer Auffassung stereo-elektronisch bedingt und bei kinetischer Kontrolle der Reaktion vorauszusehen ist²⁾⁴⁾. Tatsächlich wurde die axiale Addition bei der MICHAEL-Reaktion auch in einer Reihe von anderen Fällen nachgewiesen⁵⁻¹⁰⁾, und vor allem die in neuester Zeit mehrfach als Produkte von MICHAEL-Additionen gefundenen Bicyclo-[3,3,1]-nonan-Derivate II¹¹⁻¹⁴⁾ müssen als beweiskräftig gelten.

Das in stereochemischer Hinsicht besonders interessierende Problem besteht darin, den weiteren Weg der Reaktion vom Bicyclo-[3,3,1]-nonan-Derivat II zum Decahydroisochinolinderivat III zu verfolgen, da der Deca-

3) Für die Verbindung darf eine SESSEL-SESSEL-Konformation angenommen werden, vgl. H. O. HOUSE, P. P. WICKHAM u. H. C. MÜLLER, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3139 (1962); J. M. ECKERT u. R. J. W. LE FÈVRE, *J. chem. Soc. (London)* **1964**, 358. Die äquatoriale Konformation der OH-Gruppe an C-6 wurde früher wahrscheinlich gemacht²⁾.

4) J. VALLS u. E. TOROMANOFF, *Bull. Soc. chim. France* **1961**, 758.

5) W. S. JOHNSON, *Chem. and Ind.* **1956**, 167.
6) S. A. SZPILFOGEL, W. J. VAN DER BURG, C. M. SIEGMANN u. D. A. VAN DORP, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **75**, 1043 (1956).

7) A. WETTSTEIN, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER u. P. WIELAND, *Helv. chim. Acta* **40**, 323 (1957).

8) G. STOKK u. S. D. DARLING, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1512 (1960).

9) S. MASAMUNE, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 288 (1964).

10) F. SONDEHEIMER, R. MECHOULAM u. M. SPRECHER, *Tetrahedron Letters* **1960**, Nr. 22, 38.

11) L. JUNG u. P. CORDIER, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* **249**, 711 (1959).

12) W. S. JOHNSON, J. J. KORST, R. A. CLEMENT u. J. DUTTA, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 614 (1960).

13) R. D. H. MURRAY, W. PARKER, R. A. RAPHAEL u. D. B. JHAVERI, *Tetrahedron (London)* **18**, 55 (1962).

14) J. P. KUTNEY, Wm. McCRAE u. A. BY, *Canad. J. Chem.* **40**, 982 (1962).

lintyp häufig das eigentlich erwünschte Endprodukt der MICHAEL-Addition darstellt.

Der Umlagerung des Bicyclo-[3,3,1]-nonan-Derivats II zu III muß offensichtlich eine Retroaldolreaktion zu IV(ax)¹⁵⁾ vorausgehen, dessen erneute — strukturell anders gerichtete — Aldoladdition nur zum cis-Decahydroisochinolin-Derivat V führen kann. Andererseits ist im offenkettigen Addukt IV(ax) die Starrheit des Bicyclosystems II aufgehoben, so daß eine Konformationsumkehr zu IV(eq)¹⁵⁾ möglich wird, das sich seinerseits durch Aldoladdition zum cis-Decahydroisochinolin-Derivat VI oder zum entsprechenden trans-Derivat VII cyclisieren kann. Schließlich ist die gegenseitige Umwandlung V \rightleftharpoons VI denkbar, da cis-Decalinsysteme nicht starr sind. Zur Aufklärung der Ringverknüpfung in IIIa wurde die aus dem Ester sehr leicht erhältliche Säure IIIb²⁾ mit Strychnin in die optischen Antipoden gespalten. Die Razematspaltung liefert unmittelbar — ein besonders glücklicher Fall — beide Antipoden (+)-III b und (-)-III b in praktisch quantitativer Ausbeute.

Das ist von größter Bedeutung, zeigt sich daran doch, daß die MICHAEL-Reaktion und die Umlagerung in das Decahydroisochinolin-System vollständig stereoselektiv verlaufen sind, das heißt, von den vier möglichen Isomerenpaaren ist nur eines entstanden.

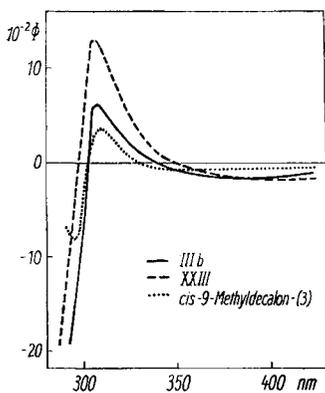


Abb. 1. Rotationsdispersionskurven von 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (III b) (in Dioxan), 1,10-Dimethyl-7-isopropenyl-9-hydroxy-decalon-(2) (XXIII) (in Dioxan) und cis-9-Methyl-decalon-(3)¹⁷⁾ (in Methanol)

Mit der optisch aktiven Säure IIIb wurden einige der früher beschriebenen Reaktionen¹⁶⁾ wiederholt. Mit Diazomethan erhält man die optisch aktiven Methylester IIIa, die bemerkenswerterweise viel niedriger schmelzen als der nicht aktive Ester, der eine Razemform darstellt, wie durch Resynthese aus den Antipoden bewiesen wurde. Die rechtsdrehende Säure (+)-III b, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 39,3^{\circ}$ liefert durch Dehydratisierung die ungesättigte Säure (-)-XXIa, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 74,3^{\circ}$, aus der durch Decarboxylierung die Verbindung (+)-XXII, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 43,2^{\circ}$, entsteht. Die einzelnen Asymmetriezentren ergeben also recht erhebliche Drehwerte.

In Abb. 1 ist die Rotationsdispersionskurve von (-)-III a dargestellt. Zum Vergleich wurde die Rotationsdispersionskurve des cis-9-Methyl-3-decalons¹⁷⁾ mit eingezeichnet. Man erkennt den für eine cis-Ringverknüpfung typischen

¹⁵⁾ (ax) bzw. (eq) bedeutet axiale bzw. äquatoriale Konformation der Butanon-Seitenkette.

¹⁶⁾ H. G. O. BECKER u. G. LANDSCHULZ, J. prakt. Chem. [4] 27, 41 (1965).

¹⁷⁾ C. DJERASSI u. D. MARSHALL, J. Amer. chem. Soc. 80, 3986 (1958).

Kurvenverlauf, vgl. ¹⁷⁻²¹). Da die bisherigen Erfahrungen auf diesem Gebiet jedoch überwiegend aus der Decalinreihe stammen, erschien uns eine Bestätigung der Rotationsdispersions-Aussage durch ein unabhängiges Experiment zweckmäßig. Hierzu wurde die aus der Ketolsäure IIIa erhältliche 6-Desoxysäure (Xa)¹⁸ in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure mit Formaldehyd behandelt, wodurch das Acylal XI entsteht, was nur bei einer cis-verknüpften Verbindung möglich ist. Im IR-Spektrum des Acylals XI finden sich die Acetalbanden relativ wenig deutlich, es besteht dagegen — bis auf die naturgemäß fehlende OH-Absorption — große Ähnlichkeit mit dem IR-Spektrum des Desoxy-Esters Xb.

Es sei hier festgestellt, daß sich in den IR-Spektren von IIIa, des IIIa-Äthylenketals, des Desoxy-esters Xb und auch des noch zu besprechenden Lactons XV eine interne Wasserstoffbrücke bei etwa 3550 cm⁻¹ findet, was ebenfalls — wenn auch nicht mit der gleichen Sicherheit wie die vorstehenden Befunde — auf eine cis-Ringverknüpfung hindeutet²²).

Nachdem die cis-Ringverknüpfung sicher nachgewiesen war — VII als Umlagerungsprodukt also auszuschließen ist — blieb zu klären, welche der beiden möglichen cis-Formen (V bzw. VI) entsteht. Ein bedeutsamer Hinweis auf die Form V ergibt sich daraus, daß der an sich sterisch sehr stark gehinderte Ester IIIa entgegen der Erwartung extrem leicht verseifbar ist²³), während der Desoxyester um den Faktor 10⁴ langsamer verseift wird. Es muß sich im Ketolester IIIa also ein sehr starker Nachbargruppeneffekt der 6-Ketogruppe geltend machen, was nur über eine Wannenstruktur des Cyclohexanteils von IIIa mit einer bezüglich dieser Konformation axialen Carbomethoxygruppe möglich ist, vgl. auch unsere früheren Formulierungen¹⁶).

Zur Klärung dieser Frage wurde die 6-Ketogruppe von IIIa bzw. IIIb unter verschiedenen Bedingungen zum sekundären Alkohol reduziert. Dabei können aus V, VI bzw. dem bereits ausgeschlossenen trans-Produkt VII prinzipiell die axialen bzw. äquatorialen Alkohole XII—XIV entstehen. Von diesen müssen XII(eq) bzw. XIV(eq) ein Lacton liefern (XV bzw. XVI), was bei XII(ax), XIII und XIV(ax) nicht möglich ist. Andererseits müßten die

¹⁸) C. DJERASSI u. W. CLOSSON, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3761 (1956), vgl. vor allem Abb. 2; C. DJERASSI, H. WOLF u. E. BUNNENBERG, J. Amer. chem. Soc. **84**, 4552 (1962).

¹⁹) C. DJERASSI, Optical Rotatory Dispersion, New York 1960.

²⁰) C. W. KLYNE, Optical Rotatory Dispersion and the Study of Organic Structures, in: Advances in Organic Chemistry, New York 1960.

²¹) S. S. JOFIT u. W. F. KUTSCHEROW, Успехи Химии (Fortschr. Chem.) **31**, 474 (1962).

²²) Die Lage der OH-Bande ist in guter Übereinstimmung mit den an anderen cis-2-Hydroxy-carbonsäureestern gefundenen Werten, vgl. M. TRCHÝ, Chem. Listy **54**, 506 (1960).

²³) H. G. O. BECKER u. J. SCHNEIDER, Wiss. Zeitschr. TH Merseburg **6**, 278 (1964).

bisaxialen Alkohole XIII(ax) und XIV(ax) ein cyclisches Sulfit oder Carbonat bzw. ein cyclisches Acetal bilden können, wie dies für bisaxiale Cyclohexan-1,3-diole bekannt ist²⁴⁻²⁶). Derartige Verbindungen sind dagegen bei axial-äquatorialen oder bisäquatorialen Cyclohexan-1,3-diolen unmöglich, also auch bei XII(ax) und XII(eq).

Wie bereits hier vorweggenommen werden kann, beweisen alle unsere Experimente übereinstimmend, daß die cis-Verbindung V entstanden ist. Die Reduktion des Ketolesters IIIa nach MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY liefert erwartetermaßen überwiegend den axialen Alkohol XII(ax), R=CH₃, da das voluminöse Reagens nur von der äquatorialen Seite her angreifen kann²⁷⁾²⁸). Als Beweis läßt sich die IR-Absorption bei 1025 cm⁻¹ heranziehen²⁹). Diese Bande liegt allerdings an der oberen Grenze des Erwartungsbereiches, was sicher damit erklärt werden muß, daß die starke OH-Methylen-1,3-Wechselwirkung in XII(ax) zu einer Verzerrung des Cyclohexanteils (zur twist-Form) wenn nicht gar zu einer Wannenform führt, vgl.³⁰).

Der axiale Alkohol XII(ax), R=CH₃ bzw. R=H, entsteht gleichermaßen praktisch ausschließlich bei der katalytischen Hydrierung von IIIa bzw. IIIb in Gegenwart von RANEY-Nickel. Die Bildung des axialen Alkohols bei der katalytischen Hydrierung von IIIa bzw. IIIb ist vorauszusehen²⁷) und entspricht insbesondere den Erfahrungen am Tropinon und ähnlichen vergleichbaren Verbindungen³¹).

Aus dem axialen Alkohol XII(ax) konnte weder ein Lacton (a) noch ein cyclisches Acetal oder ein cyclischer Ester (b) erhalten werden. Durch (b) wird der trans-Ketolester VII erneut ausgeschlossen und ebenso die cis-Form VI.

Bei der Reduktion der Carbonsäure IIIb mit Natriumborhydrid in verdünnter Natronlauge entsteht ein Gemisch von axialem und äquatorialem Alkohol, XII(ax) R=H und XII(eq) R=H, aus dem durch Cyclisierung mit

²⁴) P. A. PLATTNER, A. SEGRE u. O. ERNST, *Helv. chim. Acta* **30**, 1432 (1947); K. D. ZWAHLEN, W. J. HORTON u. G. I. FUJIMOTO, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3131 (1957).

²⁵) A. G. ARMOUR, G. BÜCHI, A. ESCHENMOSE u. A. STORNI, *Helv. chim. Acta* **42**, 2233 (1959); F. DALTON u. G. D. MEAKINS, *J. chem. Soc. (London)* **1961**, 1880.

²⁶) S. JULIA u. D. VARECH, *Bull. Soc. chim. France* **1959**, 1127.

²⁷) D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc. (London)* **1953**, 1027.

²⁸) W. HÜCKEL, M. MAIER, E. JORDAN u. W. SEEGER, *Liebigs Ann. Chem.* **616**, 46 (1958).

²⁹) Vgl. D. H. R. BARTON, *Experientia Supplementum* II, 1955, S. 121.

³⁰) J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 551. Der gefundene geringe Unterschied in den IR-Frequenzen für XII(eq) bzw. XII(ax) scheint für derartige cis-Systeme typisch zu sein, vgl. K. NAKANISHI, *Infrared Absorption Spectroscopy* San Francisco 1962, S. 33.

³¹) C. L. ZIRKLE, F. R. GERNES, A. M. PAVLOFF u. A. BURGER, *J. org. Chemistry* **26**, 395 (1961).

Acetanhydrid oder bereits beim Stehen in Mineralsäure oder bei der Vakuumsublimation das Lacton XV gewinnbar ist. Aus der Lactonbildung und aus an anderer Stelle zu publizierenden Verseifungsversuchen an den beiden XII-Methylestern ergibt sich ein Verhältnis von axialem zu äquatorialem Alkohol, XII(eq):XII(ax) wie 64:36. Danach greift das relativ kleine Borhydrid-Ion bevorzugt von der stärker gehinderten axialen Seite her an, so daß der thermodynamisch begünstigte äquatoriale Alkohol entsteht. Das gefundene Verhältnis stimmt recht gut mit entsprechenden Ergebnissen bei der Reduktion des Tropinons³²⁾ und des noch besser vergleichbaren 4-Carbäthoxycyclohexanons³³⁾ überein.

Die sterische Zuordnung für die äquatoriale Hydroxylgruppe wird durch eine Reihe von Befunden erhärtet. So finden sich im IR-Spektrum von XII(eq) R=H und XII(eq) R=CH₃ IR-Banden bei 1040 cm⁻¹, die für die äquatoriale sekundäre Hydroxylgruppe typisch sind²⁹⁾, allerdings am unteren Ende des Erwartungsbereichs liegen, vgl. weiter oben.

Im Dünnschichtchromatogramm haben die Verbindungen XII(eq) den kleineren R_F-Wert als ihre axialen Analoga XII(ax), vgl.³⁴⁾.

Der Methylester XII(eq) R=CH₃ wird um den Faktor 10⁴ schneller alkalisch verseift als der axiale Ester XII(ax) R=CH₃, was auf einer Art Nachbargruppenwirkung der Hydroxylgruppe beruht, die nur möglich ist, wenn diese äquatorial (bzw. entsprechend in der für die Nachbargruppenwirkung erforderlichen Wannenform axial) angeordnet ist. Die quantitative Untersuchung dieser außerordentlich interessanten Verhältnisse wird an anderer Stelle publiziert.

Schließlich geht der Ester XII(eq) R=CH₃ beim Erhitzen bereits unterhalb des Schmelzpunktes unter Abspaltung von Methanol in das Lacton XV über.

Die sterischen Verhältnisse im Ester XII(eq) R=CH₃ ähneln offensichtlich bereits weitgehend denen im Lacton XV, denn beide Verbindungen zeigen (in KBr) eine IR-Bande für das Estercarbonyl bei 1760 cm⁻¹, im Gegensatz zum Ester mit axialer Hydroxygruppe XII(ax) R=CH₃, wo sich die entsprechende Bande bei 1720 cm⁻¹ findet.

Da aus den Verbindungen XII(eq) R=CH₃, H keine cyclischen Acetale oder cyclischen Ester, andererseits aber sehr glatt das Lacton XV erhalten werden konnte, ist einwandfrei bewiesen, daß die MICHAEL-Addition mit anschließender Umlagerung zum cis-Decahydro-isochinolinderivat V führt.

Damit wird auch der früher mitgeteilte Befund²⁾ erklärbar, wonach der Ketolester IIIa alkalisch nicht dehydratisiert werden kann. Dies beruht offensichtlich darauf, daß in V die Hydroxylgruppe in bezug auf den Cyclohexanteil des Moleküls äquatorial angeordnet ist und so der wahrscheinlich zwischen E1cB und E2 liegende Übergangszustand der Eliminierung so

³²⁾ A. H. BECKETT, N. J. HARPER, A. D. J. BALON u. T. H. E. WATTS, *Tetrahedron* (London) **6**, 319 (1959).

³³⁾ H. KWART u. T. TAKESHITA, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2833 (1962).

³⁴⁾ N. S. PROSTAKOW u. N. N. МИСЧЕВА, *Успехи Химии* (Fortschr. Chem.) **31**, 1191 (1962) und dort zit. Lit.

schwer realisiert werden kann, daß die konkurrierende Retro-MICHAEL-Reaktion die Oberhand gewinnt.

Da für die N-Acetylgruppe eine weitgehende sp^2 -Hybridierung, d. h. eine trigonale Struktur angenommen werden darf³⁵), blieb lediglich noch die Konformation der Benzylgruppe offen. Zur Klärung dieser Frage wurden zunächst aus IIIa bzw. IIIb die Verbindungen XVII und XVIII hergestellt und ihr IR-Spektrum untersucht. Wie BOHLMANN³⁶) in der Lupinanreihe und ROSEN bzw. WENKERT³⁷) am noch besser vergleichbaren Carbolinsystem gezeigt haben, geben derartige Verbindungen typische Absorptionsbanden im Gebiet von $2700 - 2850 \text{ cm}^{-1}$, wenn in α, α' -Stellung zum tertiären Stickstoffatom axiale Wasserstoffatome vorhanden sind, die mit dem freien sp^3 -Orbital des Stickstoffs in Wechselwirkung treten können. Diese Banden bleiben dagegen aus, wenn nur ein axialer α -Wasserstoff verfügbar ist. Die Verbindungen XVII und XVIII geben deutliche Banden in dem genannten Gebiet, es müssen also an beiden α -Stellungen axiale Wasserstoffe vorliegen, d. h. die Benzylgruppe ist äquatorial gebunden. Das gleiche Ergebnis liefert die NMR-Spektroskopie: Die Verbindungen XIX - XXII³⁸) zeigen sämtlich Banden bei etwa 7τ , die dem in die Formeln fett eingezeichneten Proton zugeordnet werden müssen. Die Verhältnisse in diesen Verbindungen liegen ähnlich wie in einer Reihe von Indolalkaloiden, wo für ein axiales Proton in der analogen 3-Position ebenfalls τ -Werte von etwa 7 gefunden wurden, während das entsprechende äquatoriale Proton unter 6τ absorbiert³⁹).

Die Tatsache, daß sich die Absorption für dieses Wasserstoffatom beim Übergang von XIX zu XX nicht verändert, stellt einen zusätzlichen Beweis für die Bildung von V dar, denn nur in diesem Falle bleibt die Konformation der Benzylgruppe erhalten, während die Bildung von VI oder VII mit einer Konformationsumkehr verbunden sein muß.

³⁵) Wir danken Herrn Doz. Dr. PRACEJUS für einen Hinweis auf diesen Sachverhalt.

³⁶) F. BOHLMANN u. Mitarb., *Angew. Chem.* **69**, 641, 642 (1957); *Chem. Ber.* **90**, 653 (1957); **91**, 2157 (1958); vgl. T. M. MOYNEHAN, K. SCHOFIELD, R. A. Y. JONES u. A. R. KATRITZKY, *Proc. chem. Soc. (London)* **1961**, 218; H. O. HOUSE, P. P. WICKHAM u. H. C. MÜLLER, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3139 (1962).

³⁷) W. E. ROSEN, *Tetrahedron Letters* **1961**, 481; E. WENKERT u. D. K. ROYCHAUDHURI, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 6417 (1956).

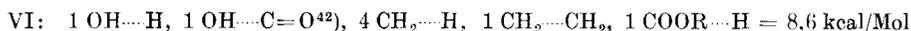
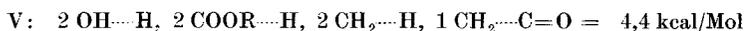
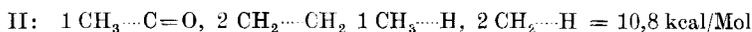
³⁸) In Pyridin; die Methoxyverbindungen XIX und XX mußten wegen ihrer besseren Löslichkeit an Stelle der Benzylverbindungen gewählt werden. Es sei hier festgestellt, daß XIX im Gebiet um $8,5 \tau$ zwei Absorptionen zeigt, im Gegensatz zu den Verbindungen XX - XXII, die nur eine Bande aufweisen. Dies ist ein zusätzlicher Beweis für die früher²) rein chemisch bewiesene Azabicyclo-[3,3,1]-nonanstruktur unserer MICHAEL-Addukte, vgl. auch¹²)¹⁴).

³⁹) E. WENKERT u. B. WICKBERG, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4914 (1962); E. WENKERT, B. WICKBERG u. C. L. LEICHT, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 5037 (1961); vgl. W. E. ROSEN u. J. N. SHOOLERY, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4816 (1961).

Aus der Rotationsdispersion läßt sich schließlich die absolute Konfiguration des Umlagerungsproduktes V ermitteln. Für die oben formulierten cis-Formen V und VI erhält man die Oktantenprojektionen VIII bzw. IX. Danach ist für V ein positiver und für VI ein negativer COTTON-Effekt zu erwarten. Der für das linksdrehende Enantiomere (–)-V gefundene, für ein cis-System relativ stark positive COTTON-Effekt ($\alpha \geq 48$) ergibt, daß das oben gezeichnete V das linksdrehende Enantiomere darstellt.

Damit ist die relative und die absolute Konfiguration des Umlagerungsproduktes IIIa (= V) völlig aufgeklärt.

Es sind noch einige Erörterungen zu diesem sterischen Verlauf der MICHAEL-Reaktion und der Umlagerung angebracht⁴⁰). Unter Benützung bekannter Standardwerte⁴¹) läßt sich der auf den vor allem interessierenden 1,3-Wechselwirkungen beruhende Anteil der Konformationsenergie abschätzen:



Danach ist das beobachtete cis-Derivat V tatsächlich die energieärmste Verbindung der ganzen Reihe. Das Konversions-Isomere VI besitzt dagegen einen um etwa 4 kcal/Mol höheren Energieinhalt, das heißt, im Gleichgewicht $\text{V} \rightleftharpoons \text{VI}$ müssen über 99,9% V vorliegen. Selbst gegenüber dem trans-Derivat VII ist die Konformation V deutlich bevorzugt (die Energiedifferenz von 2,7 kcal/Mol entspricht einer Gleichgewichtslage von etwa 99% V und 1% VII).

Die weitaus energiereichste Verbindung der Reihe stellt schließlich das Azabicyclo-[3,3,1]-nonan-derivat II dar, das offensichtlich überhaupt nur entstehen kann, wenn die Reaktion unter kinetischer Kontrolle abläuft⁴³).

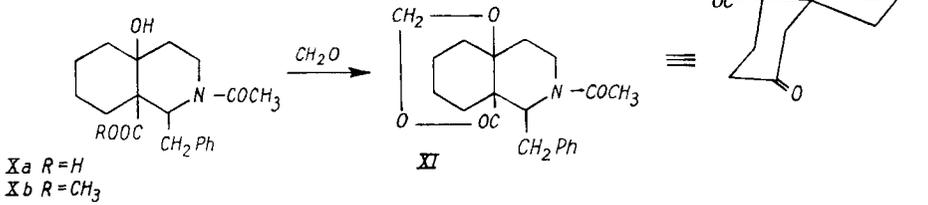
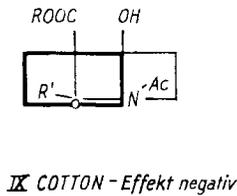
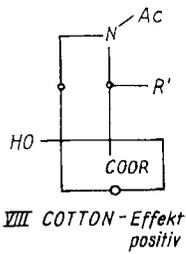
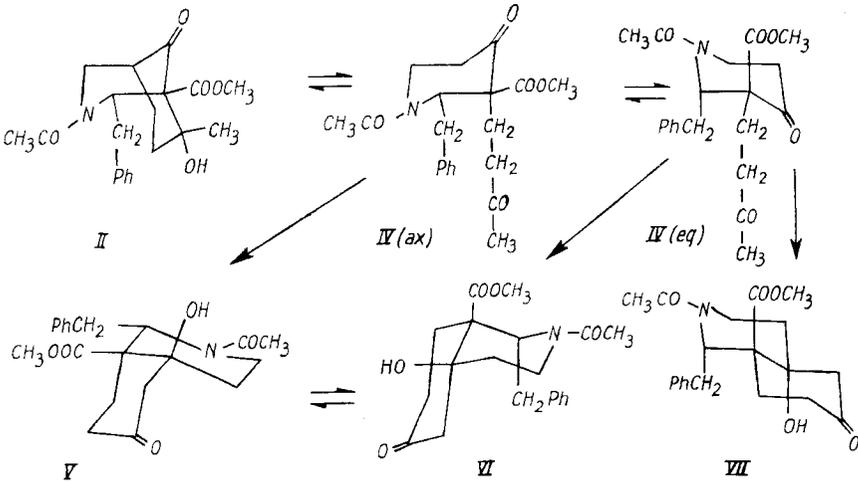
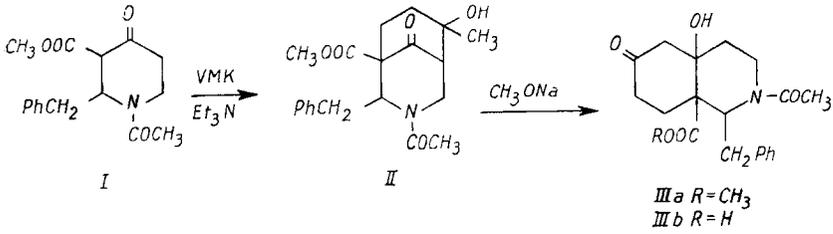
Ob unter thermodynamischer Kontrolle ein cis- oder trans-Produkt vom Decalintyp gebildet wird, hängt dann von der Energielage der einzelnen Konversions-Isomeren ab, oder anders ausgedrückt, von den am Ausgangs-

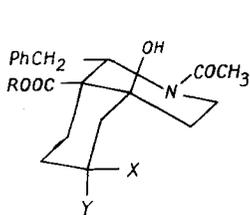
⁴⁰) In vielen MICHAEL-Additionen ist nur das Produkt vom Decalintyp zu isolieren, ohne daß Bicyclo-[3,3,1]-nonan-Derivate vom Typ II beobachtet werden. Die folgenden Erörterungen dürften auch für diese Fälle zutreffen.

⁴¹) E. L. ELIEL, Stereochemistry of Carbon Compounds, New York 1962, s. 236, 237; für die 1,3-Wechselwirkung der Ring-Carbonylgruppe mit Methylgruppen wurde ein Wert von 0,7 kcal/Mol benutzt, vgl. B. RICKBORN, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2414 (1962).

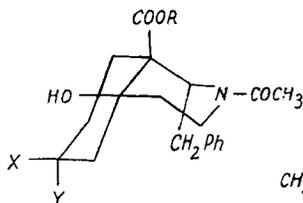
⁴²) Es wurde willkürlich ein Wert von 0,4 kcal/Mol eingesetzt.

⁴³) Im vorliegenden Falle ist der angewandte Katalysator (Triäthylamin) überhaupt nicht in der Lage, die Umlagerung $\text{II} \rightleftharpoons \text{IIIa}$ auszulösen. In anderen publizierten Fällen erfordert die Umlagerung ebenfalls schärfere Bedingungen als die MICHAEL-Addition.

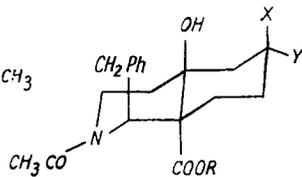




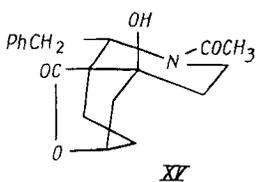
XII (ax) X=OH, Y=H
XII (eq) X=H, Y=OH
 R=H oder CH₃



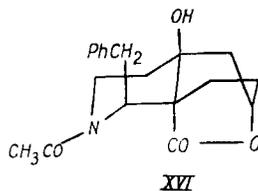
XIII (ax) X=OH, Y=H
XIII (eq) X=H, Y=OH



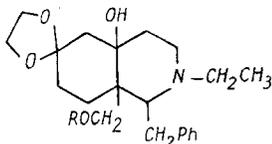
XIV (ax) X=OH, Y=H
XIV (eq) X=H, Y=OH



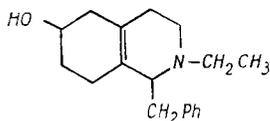
XV



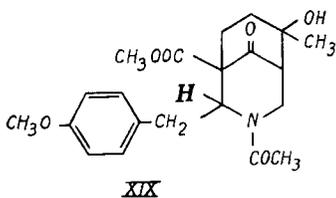
XVI



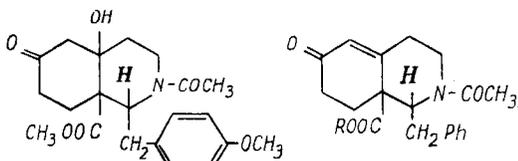
XVIIa R=H
XVIIb R=COCH₃



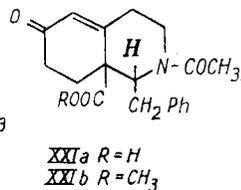
XVIII



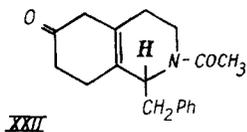
XIX



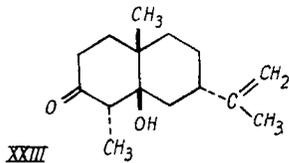
XX



XXIa R=H
XXIb R=CH₃



XXII



XXIII

Ringketon gebundenen Substituenten. Je mehr und je voluminösere äquatoriale Substituenten vorhanden sind, desto mehr sollte die *cis*-Konformation bevorzugt sein. Wir haben dies für die Addition von Äthylvinylketon an (–)-L-Dihydrocarvon⁴⁴⁾ nachgeprüft, bei der überwiegend die *epi*-Cyperon-Vorstufe XXIII entsteht. Die Rotationsdispersionskurve, vgl. Abb. 1⁴⁵⁾, ergibt klar, daß auch hier ein *cis*-Produkt entstanden ist. Genau das ist zu erwarten, denn die Isopropenylgruppe, die im Ausgangsprodukt äquatorial gebunden ist, setzt einer Konformationsumkehr erheblichen Widerstand entgegen⁴⁶⁾. Die MICHAEL-Addition von Vinylmethylketon an Cyclohexanon¹²⁾ liefert andererseits überwiegend das *trans*-10-Hydroxydecalon-(2), da hier keine zusätzlichen Substituenten vorhanden sind, die die Energie des *trans*-Systems bei der Konformationsumkehr analog IV(ax) \rightleftharpoons IV(eq) über die des *cis*-Systems erhöhen⁴⁷⁾.

Die geschilderten energetischen Verhältnisse sind offensichtlich dafür verantwortlich zu machen, daß die MICHAEL-Addition von z. B. Methylvinylketon an *trans*-1-Methyldecalon-(2) bzw. dessen Derivate in der Synthese von Steroiden die Verbindungen mit der unnatürlichen Konfiguration der Methylgruppe an C-10 (d. h. die *cis*-Verbindungen) liefern⁴⁸⁾. Auch für 1-Carbalkoxy-2-decalone ist dieser Verlauf neuerdings nachgewiesen worden⁹⁾¹⁰⁾. Die starre *trans*-Decalin-Struktur der Ausgangsverbindung läßt in diesem Falle überhaupt keine Konversion der Konformation analog IV(ax) \rightleftharpoons IV(eq) zu. Das sollte dagegen bei *cis*-Decalol-(2)-Systemen möglich sein. Tatsächlich wurde ein solcher Fall beschrieben, wo die Methylgruppe an C-10 mit der richtigen (axial-axial) Konformation entsteht⁴⁹⁾.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztisch „BOETIUS“ bestimmt, sie sind korrigiert.

⁴⁴⁾ F. J. McQUILLIN u. Mitarb., J. chem. Soc. (London) 1955, 528, 2423.

⁴⁵⁾ Die Rotationsdispersion von XXIII ist neulich auch von anderer Seite mit dem gleichen Ergebnis bestimmt worden: T. G. HALSALL, D. W. THEOBALD u. K. B. WALSHAW, J. chem. Soc. (London) 1964, 1029.

⁴⁶⁾ Wie der positive COTTON-Effekt ausweist, entsteht erwartetermaßen die dem Produkt V vergleichbare steroidunähnliche Konformation, vgl. auch ⁴⁵⁾.

⁴⁷⁾ Die *trans*-Konfiguration des Produkts vom F. 148° geht nach unserer Erfahrung aus dem IR-Spektrum hervor. Das *cis*-Isomere (F.131°) ist darüber hinaus bekannt und durch seine Rotationsdispersion zweifelsfrei charakterisiert, vgl. V. PRELOG u. H. E. SMITH, Helv. chim. Acta 42, 2624 (1959); vgl. auch J. A. MARSHALL u. W. J. FANTA, J. org. Chemistry 29, 2501 (1964).

⁴⁸⁾ Vgl. L. VELLUZ, G. NOMINÉ u. J. MATHIEU, Angew. Chem. 72, 527 (1960).

⁴⁹⁾ G. STORK, S. D. DARLING, I. T. HARRISON u. P. S. WHARTON, J. Amer. chem. Soc. 84, 2018 (1962).

Trennung der Säure IIIb in die Antipoden (+)- und (-)-1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-cis-decahydro-isochinolon-(6) [(+)-V bzw. (-)-V]

6,90 g (0,02 Mol) *racemische* 1-Benzyl-2-acetyl-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6)-carbonsäure-(9) (IIIb)¹⁶ werden unter Rückfluß in 100 ml absolutem Alkohol gelöst. Zur klaren, heißen Lösung gibt man 6,70 g (0,02 Mol) feingepulvertes Strychnin, das unter Umschwenken in Lösung gebracht wird. Nach kurzer Zeit kristallisiert aus der erhaltenen klaren Lösung das (+)-Strychninsalz aus. Nach Stehen im Eisschrank über Nacht wird abgesaugt und zweimal mit je 30 ml absolutem Alkohol gewaschen. Man erhält so ein fast reines Produkt, das aus Glykolmonoäthyläther umkristallisiert werden kann.

Das Filtrat, in dem das (-)-Strychninsalz enthalten ist, wird im Vakuum abgedampft. Das (-)-Salz bleibt kristallin zurück. Das Produkt ist in polaren Lösungsmitteln leicht löslich, in Äther, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff unlöslich. Es konnte nicht befriedigend umkristallisiert werden, ist jedoch weitgehend rein, s. u.

Zur Gewinnung der freien, optisch aktiven Säuren werden die erhaltenen Strychninsalze mit jeweils 30 ml 5proz. Natronlauge unter Rühren zersetzt, wobei Strychnin ausfällt. Man saugt ab, wäscht gut mit Wasser und versetzt das Filtrat unter Eiskühlung bis zur sauren Reaktion (pH 3) mit verdünnter Salzsäure. Die optisch aktive Säure scheidet sich in weißen Kristallen aus. Sie wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Säuren schmelzen bei etwa 140°. Bei weiterem Erhitzen wird die Schmelze wieder fest, um bei etwa 210° erneut und unter Zersetzung zu schmelzen. Der Drehwert der Verbindungen ändert sich dabei nicht nennenswert. Die Mischung aus gleichen Gewichtsteilen der (+)- und der (-)-Säure schmilzt unter Zersetzung bei 215–218°, wie dies bereits früher für inaktive Säure mitgeteilt wurde¹⁶). Über die Ergebnisse der Trennung unterrichtet die folgende Tabelle:

Verbindung	F. °C	$[\alpha]_D^{20}$	Ausbeute %
(+)-Salz	248–251 (Zers.)	+26,6° (CHCl ₃ , c = 1,598)	96,5
(-)-Salz	162–166	-30,6° (CHCl ₃ , c = 1,195)	94
(+)-IIIb(= V)	132–133	+39,6° (Alkohol, c = 1,271)	88
	208–214 (Zers.)		
(-)-IIIb(= V)	etwa 140°	-35,7° (Alkohol, c = 1,228)	86
	204–210 (Zers.)		

Die Rotationsdispersion der Säure wurde mit dem von K. HELLER und M. WENTZKE aufgebauten Gerät⁵⁰) bestimmt, vgl. Abb. 1.

(+)- und (-)-1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) [(+)- bzw. (-)-IIIa]

Die optisch aktiven Methylester (+)- bzw. (-)-IIIa erhält man durch Versetzen einer Aufschwemmung der vorstehenden optisch aktiven Säuren in Methanol mit ätherischer Diazomethanlösung. Aus Essigester–Hexan, F. 166–168°C, Ausbeute 96%. $[\alpha]_D^{20}$ +52,8° (Alkohol, c = 1,233) bzw. $[\alpha]_D^{20}$ -51,5° (Alkohol, c = 0,268).

Eine 1:1-Mischung der (+)- und der (-)-Verbindung schmilzt bei 222–224°C und gibt mit dem früher erhaltenen *racemischen* Methylester IIIa²) keine Depression des Schmelzpunktes.

⁵⁰) K. HELLER u. M. WENTZKE, Jenaer Rundschau 1961, 143.

(-)-1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-octahydroisochinolon-(6)- $\Delta^{5,10}$ (-)-XXIa

1 g (+)-Säure IIIa wird vorsichtig zu 5 ml konz. Schwefelsäure gegeben und bis zur völligen Lösung gerührt. Nach sechsständigem Stehen bei Raumtemperatur gibt man auf Eis, filtriert die abgeschiedenen Kristalle nach einiger Zeit ab und wäscht sorgfältig mit Wasser und Methanol. Die Substanz ließ sich nicht umkristallisieren. F. 149–151° unter starker Gasentwicklung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74,3^{\circ}$ (Dimethylformamid, $c = 0,720$).

(+)-1-Benzyl-2-acetyl-octahydroisochinolon-(6)- $\Delta^{9,10}$ [(+)-XXII]

5 ml 85proz. Phosphorsäure werden in einem ERLENMEYER-Kolben auf dem siedenden Wasserbad vorsichtig mit 0,5 g Kaliumbicarbonat versetzt und dann portionsweise 1 g (+)-Säure IIIa zugegeben. Man beläßt unter häufigem Umschwenken auf dem siedenden Wasserbad bis die Gasentwicklung zu Ende ist (etwa 20–30 Minuten). Nach Abkühlen wird auf Eis gegeben, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach Waschen der vereinigten Auszüge mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kristallisiert nach Animpfen beim Verreiben mit Äther (8 ml). Man läßt zwei Tage im Eisschrank stehen, filtriert und wäscht mit Äther. F. 100–103°C, Ausbeute 56%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43,2^{\circ}$ (Alkohol, $c = 0,960$).

**1-Benzyl-2-acetyl-6^t,10^c-dihydroxy-9^c-carbomethoxy-decahydroisochinolin
[XII(ax), R = CH₃]****a) Durch MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reduktion**

5 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-cis-decahydroisochinolon-(6) (IIIa) werden in 70 ml 1 n-Aluminium-isopropylat in absolutem Isopropanol zum schwachen Sieden erhitzt und das gebildete Aceton über einen HAHN-Aufsatz abdestilliert. Nach etwa 7 Stunden ist der Test auf Aceton (mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in verdünnter Salzsäure) negativ. Man dampft das Isopropanol im Vakuum ab und säuert den Rückstand mit verdünnter Salzsäure an. Es fallen 3,97 g (78,5%) fast reiner axialer Alkohol an. Aus Essigester/Dioxan F. 196–198°C. Die Dünnschichtchromatographie an unbefestigtem Aluminiumoxid (neutral), Aktivität III, Laufmittel Benzol/abs. Äthanol 95/5 v/v und Entwicklung durch Erhitzen auf 250° ergibt $R_f = 0,182$. Das Produkt kann bei 200°C/0,01 Torr sublimiert werden, ohne daß Lactonisierung eintritt.

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (361,42) ber.: C 66,46; H 7,53; N 3,88;
gef.: C 66,28; H 7,57; N 4,11.

IR-Spektrum (in Chloroform cm^{-1}): 1025 s (C—OH, OH axial), 1630–60 ss (C=O Amid), 1730 ss (C=O Ester), 3400–3500 m (O—H-Brücke), 3620 m (OH—frei).

b) Durch katalytische Hydrierung

2,0 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-cis-decahydroisochinolon-(6) (IIIa) werden in 100 ml trockenem Methanol aufgeschwemmt und an alkalischem RANEY-Nickel unter Normalbedingungen hydriert. Es entsteht langsam eine klare Lösung, und die berechnete Menge Wasserstoff wird aufgenommen. Das nach dem Filtrieren und Abdampfen zurückbleibende Öl erstarrt beim Verreiben mit Äther und liefert unmittelbar das praktisch reine Produkt. F. 196–199°C, Ausbeute 85%.

**1-Benzyl-2-acetyl-6^t,10^c-dihydroxy-9^c-carboxy-decahydroisochinolin
[XII(ax), R = H]**

1 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (IIIb) wird in einer Lösung von 0,5 g Ätznatron in 20 ml Wasser an RANEY-Nickel bei Raumtemperatur

hydriert (1 Mol Wasserstoffaufnahme). Nach Filtration gießt man auf eine Mischung von 20 g Eis und 5 ml konz. Salzsäure. Es fallen 0,82 g (82%) Kristalle an, die fast rein sind und nach Umkristallisieren aus Dioxan und sorgfältigem Trocknen bei 249–252° schmelzen.

$C_{19}H_{25}NO_3$ (347,40) ber.: C 65,69; H 7,25;
gef.: C 65,83; H 7,33.

Durch Einwirkung einer Lösung von Diazomethan in Äther auf eine Suspension der Säure in Dioxan entsteht in langsamer Reaktion der vorstehend beschriebene Ester XII(ax) $R = CH_3$.

Isomergemisch von 1-Benzyl-2-acetyl-6^c,10^c-dihydroxy-9^c-carboxy-decahydroisochinolin [XII(eq), $R = H$] und 1-Benzyl-2-acetyl-6^t,10^c-dihydroxy-9^c-carboxy-decahydroisochinolin [XII(ax), $R = H$]

2 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-decahydroisochinolon-(6) (IIIb) werden in 10 ml 2-n-Natronlauge gelöst, nach und nach mit 0,5 g Natriumborhydrid versetzt, kurz auf 80° erwärmt und noch eine Stunde stehen gelassen. Dann säuert man sehr vorsichtig mit verdünnter Salzsäure an, wodurch der Überschub an Natriumborhydrid zersetzt und das Reduktionsprodukt ausgefällt wird. Ausbeute quantitativ. Man reinigt das borathaltige Produkt durch Auflösen in Sodalösung und Fällen mit verdünnter Salzsäure, F. etwa 220–230° unter Zersetzung (Bildung des Lactons). Die Verbindung ließ sich bisher nicht befriedigend umkristallisieren. Durch Umkristallisieren aus Alkohol/Essigester läßt sich lediglich ein Teil der vorstehend beschriebenen Säure XII(ax), $R = H$ gewinnen, F. 249–252°.

Im IR-Spektrum des rohen Reduktionsproduktes (in KBr) findet sich eine deutliche Bande bei 1040 cm^{-1} (äquatorialer Alkohol).

1-Benzyl-2-acetyl-6^c10^c-dihydroxy-9^c-carbomethoxy-decahydroisochinolin [XII(eq), $R = CH_3$]

2 g des vorstehenden rohen Reduktionsproduktes werden in 35 ml Methanol aufgeschwemmt und mit Diazomethan in Äther bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Dann dampft man im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockne, löst den Rückstand in einem Gemisch von 0,3 g Ätznatron in 50 ml Wasser und rührt die Mischung 5 Stunden bei Raumtemperatur. Dabei wird praktisch nur der Ester XII(eq), $R = CH_3$ verseift. Dann wird neutralisiert und im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockne gedampft. Beim Versetzen mit 20 ml Wasser fällt der Ester XII(ax), $R = CH_3$ aus, den man nach einigen Stunden abfiltriert. Die wäßrige Lösung wird mit Salzsäure auf pH 3 angesäuert und die ausfallende Säure XII(eq), $R = H$ möglichst bald abgesaugt, um das Ausmaß der Lactonisierung klein zu halten. Man wäscht gut mit Wasser, suspendiert den Rückstand in 20 ml Methanol und versetzt mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung. Aus der entstandenen Lösung fällt ein Teil des Esters XII(eq), $R = CH_3$ aus, der mit dem Lacton verunreinigte Rest wird durch Eindampfen im Vakuum bei Raumtemperatur gewonnen. Man kristallisiert mehrfach aus Dioxan um, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Lacton mehr nachweisbar ist. Die Verbindung spaltet beim Erhitzen auf etwa 200° Methanol ab und geht überwiegend in das Lacton XV über. Der Schmelzpunkt konnte deshalb nicht bestimmt werden.

Die Dünnschichtchromatographie an unbefestigtem Aluminiumoxid (neutral), Aktivität III, Laufmittel Benzol/abs. Äthanol 95/5 v/v, Entwicklung durch Erhitzen auf 250° ergibt $R_f = 0,153$.

IR-Spektrum (in KBr, cm^{-1}):

710 s, 770 s (monosubst. Benzol), 1040 ss (C—OH), 1620 ss (C=O Amid), 1760 ss (C=O Ester), 3320 s, breit, 3420 s breit (O—H).

1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-6,10-dihydroxy-cis-decahydro-isochinolin-6,10-lacton (XV)

a) Durch thermische Cyclisierung

Das vorstehende rohe Reduktionsprodukt wird bei $200^\circ/0,01$ Torr sublimiert und das Sublimat mit Essigester ausgekocht. F. $214-216^\circ\text{C}$. Die Dünnschichtchromatographie an unbefestigtem Aluminiumoxid (neutral), Aktivität III, Laufmittel Benzol/abs. Äthanol 95/5 v/v und Entwicklung durch Erhitzen auf 250° ergibt $R_f = 0,235$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (329,28) ber.: C 69,28; H 7,04; N 4,25;
gef.: C 69,85; H 7,46; N 4,25.

IR-Spektrum (in Chloroform, cm^{-1}):

710 s (monosubst. Benzol), 1630 ss (C=O Amid), 1755 (C=O Lacton), 3400 m, breit (Wasserstoffbrücke, 3600 m (O—H frei).

b) Durch Cyclisierung in Acetanhydrid

0,5 g des rohen vorstehenden Reduktionsproduktes werden in 5 ml Acetanhydrid 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und noch warm mit 50 ml Diisopropyläther versetzt. Es fallen 0,2 g (42%) farblose Kristalle vom F. $215-217^\circ$ aus, die mit dem durch Sublimation gewonnenen Lacton keine Schmelzpunktdepression ergeben.

In einigen Versuchen fiel das Lacton in einer dimorphen Form vom F. $180-183^\circ\text{C}$ an. Die Schmelze geht beim Animpfen mit dem hochschmelzenden Produkt in dieses über. Die R_f -Werte im Dünnschichtchromatogramm sind gleich.

Durch weiteren Zusatz von Diisopropyläther lassen sich noch 0,12 g (24%) Kristalle, F. $132-134^\circ\text{C}$, die das Diacetylprodukt der Verbindung XII(ax), R = H darstellen.

Acylal XI

1 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carboxy-10-hydroxy-cis-decahydroisochinolin (Xa)¹⁶, 2 g Paraformaldehyd und etwa 10 mg p-Toluolsulfonsäure werden in 50 ml Toluol und 25 ml Nitrobenzol (zur Erhöhung der Löslichkeit) 6 Stunden am Wasserabscheider gekocht, wobei gleichzeitig der überschüssige Formaldehyd entweicht. Beim Abkühlen scheidet sich etwas nicht ungesetztes Ausgangsprodukt ab. Nach Filtrieren wäscht man die Lösung mit wäßriger Bicarbonatlösung neutral, trocknet über Natriumsulfat und dampft die Lösungsmittel im Vakuum auf dem Wasserbad ab. Der dunkle Rückstand wird in heißem Dioxan aufgenommen, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und im Vakuum fast zur Trockne gedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Versetzen mit viel Diisopropyläther. Ausbeute etwa 10% d. Th.

Aus Dioxan/Äther, F. $240-242^\circ\text{C}$.

Das Produkt gibt mit dem Ausgangsprodukt Xa und dem entsprechenden Ester Xb eine Depression des Mischschmelzpunkts.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343,41) ber.: C 69,95; H 7,33;
gef.: C 69,66; H 7,63.

IR-Spektrum (in KBr, cm^{-1}):

720 m, 770 m (monosubst. Benzol), 1200 ss (Acetal), 1660 ss (C=O Amid), 1740 ss (C=O Ester).

1-Benzyl-2-äthyl-9-hydroxymethyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin-6,6-äthylenketal (XVIIa)

3 g 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-decahydroisochinolin-6,6-äthylenketal²⁾ in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran werden mit 0,8 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 8 Stunden unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Dann zersetzt man vorsichtig mit wenig Wasser, dekantiert vom Aluminiumhydroxid und wäscht dieses nochmals mit Äther nach. Die vereinigten Lösungen werden über Ätznatron getrocknet und im Vakuum zur Trockne gedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Verreiben mit Petroläther. Man kristallisiert aus Essigester/Petroläther um. F. 138–139°C, Ausbeute 69%.

$C_{21}H_{31}NO_4$ (361,47) ber.: C 69,77; H 8,65; N 3,88;
gef.: C 69,51; H 8,78; N 4,07.

IR-Spektrum (in Chloroform, cm^{-1}):

705 m (monosubst. Benzol), 1610 w (C=C konjugiert), 2770 m mit breiter Schulter bei 2720, 2820 s (axiale Wasserstoffatome in α, α' -Stellung zu N-Äthylgruppe), 3500 m (O—H, Wasserstoffbrücke).

Monoacetylderivat (XVIIb)

Mit Acetanhydrid in Pyridin und Sublimation i. V. F. 205–206°.

$C_{23}H_{33}NO_5$ (403,50) ber.: C 68,46; H 8,24; N 3,47;
gef.: C 68,42; H 8,41; N 3,77.

IR-Spektrum (in Chloroform, cm^{-1}):

705 m (monosubst. Benzol), 1260 (O—C=O), 1610 w (C=C konjugiert), 1740 ss (C=O Ester) 2720–2780 w, 2820 m (axiale Wasserstoffatome in α, α' -Stellung zur N-Äthylgruppe), 3500 m (O—H, Wasserstoffbrücke).

1-Benzyl-2-äthyl-6-hydroxy-octahydroisochinolin- $\Delta^{9,10}$ (XVIII)

Eine Lösung von 8,0 g 1-Benzyl-2-acetyl-octahydroisochinolin-(6)- $\Delta^{9,10}$ ¹⁶⁾ in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran wird vorsichtig zu einer Suspension von 2,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Äther getropft und das Gemisch 1 Stunde unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erwärmt. Dann zersetzt man vorsichtig mit 50 ml Essigester, gibt 5 ml 20proz. Kalilauge und 15 ml Wasser zu, filtriert und wäscht den Rückstand sorgfältig mit Äther. Der nach Abdampfen der vereinigten organischen Phasen verbleibende Rückstand wird in 40 ml 10proz. Salzsäure gelöst, die Lösung zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und die wäßrige Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisiert. Die freigesetzte Base nimmt man in Methylenchlorid auf, trocknet über Kaliumcarbonat und destilliert. Kp. 136–138/0,01 Torr. 5,1 g (66,8% d. Th.).

$C_{18}H_{25}NO$ (271,4) ber.: C 79,66; H 9,22; N 5,16;
gef.: C 79,22; H 9,36; N 4,96.

IR-Spektrum (in Chloroform, cm^{-1}):

710 w (monosubst. Benzol), 1040 m (C—OH, OH äquatorial), 2700–2740 m, 2780 m, 2830 s (axiale Wasserstoffatome in α, α' -Stellung zur N-Äthylgruppe), 3400 m, breit (O—H-Brücke), 3600 m (O—H frei).

Die analoge N-Acetylverbindung zeigt keine Absorptionsbanden zwischen 2700 und 2800 cm^{-1} .

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie „Carl Schorlemmer“.

Bei der Redaktion eingegangen am 10. Dezember 1964.