

1-Methyl-3-phenyl-4-aminodekahydrochinolin

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(Eingegangen am 18. September 1963)

Phenacetylcyclohexen wurde in die *Mannichbase* (II) und diese mittels Methylamin unter Umaminierung und Ringschluß in 1-Methyl-3-phenyldekahydrochinolon-(4) (III) übergeführt. Von den aus III erhaltenen 4 stereoisomeren Oximen (IV a—d) wurde IV c mit LiAlH_4 zu dem Amin V reduziert.

Im Zuge unserer Arbeiten über phenyl- und amino-substituierte hydrierte N-Heterocyclen (Piperidine, Pyrrolidine) suchten wir nach einer gangbaren Synthese der Verbindung V. Eines der 8 möglichen Stereoisomeren von V wurde auf dem aus dem Formelbild zu ersehenden Wege dargestellt.

Das Ausgangsmaterial der Synthesefolge, das Phenacetylcyclohexen (I), ist aus Phenylelessigsäurechlorid und Cyclohexen nach *Gutsche*¹ oder aus Phenylacetylen über das β -Phenyläthinylcyclohexanol nach *Pinkey*² zugänglich. Die *Mannichreaktion* zur Verbindung II wurde in Anlehnung an eine Arbeitsvorschrift von *Novello*³ über *Mannichreaktionen* am Acetylcyclohexen durch Kochen von I mit Paraformaldehyd und Dimethylamin mit HCl-Katalyse durchgeführt, wobei jedoch die Reaktionszeiten zur Erzielung guter Ausbeuten (53%) erheblich verlängert werden mußten (Vers. 1). Der Reaktion: II \rightarrow III, Umaminierung mit Methylamin und Ringschluß, diente eine analoge Arbeit von *Nazarov*⁴ als Vorbild. Ein Wechsel des Solvens und entsprechend verlängerte Reaktionszeiten

¹ D. Gutsche und W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2239 (1946).

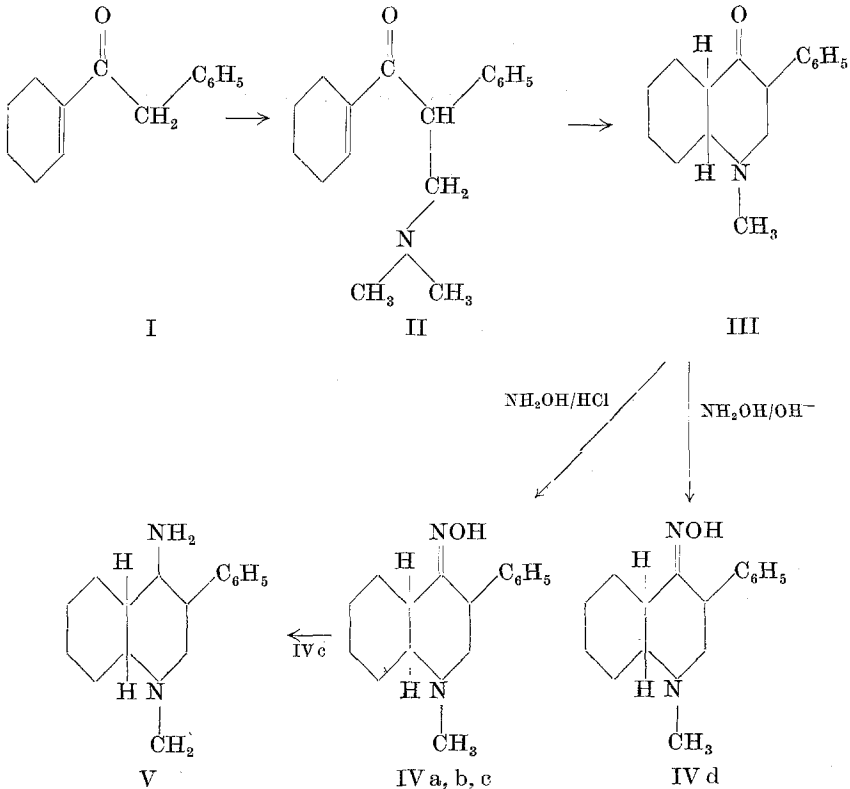
² P. S. Pinkey, G. A. Nesty, D. E. Dearson und C. S. Marvel, J. Amer. chem. Soc. **59**, 2666 (1937).

³ F. C. Novello, M. E. Christy und J. M. Sprague, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1330 (1953).

⁴ I. N. Nazarov und E. A. Mistryakov, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otd. khim. Nauk (1958); Chem. Abstr. **52**, 20159 c (1958).

lieferte das 1-Methyl-3-phenyldekahydrochinolon-(4) (III) in 72% Ausbeute (Vers. 2), dessen sterische Einheitlichkeit trotz des guten Schmp. von Hydrochlorid und Base aber nicht garantiert ist.

Es wäre auch denkbar, daß wir III als Gleichgewichtsgemisch verschiedener Stereoisomere isoliert haben, denn zumindest bezüglich der Konfiguration am C-3 (Benzylketon-C) dürfte unser Chinolon einigermaßen labil sein. Eine



Konformationsanalyse von III läßt keine eindeutige energetische Begünstigung eines speziellen Stereoisomeren voraussehen. Die an einem analogen System mit einfacheren Isomerieverhältnissen⁵ gesammelten Erfahrungen bestärken uns in dieser Auffassung.

Die Oximierung von III (in Äthanol) gab 3 isomere Oxime (IV a, b, c) im Mengenverhältnis 1:2:3 (Vers. 3), Ausbeute zusammen 60,5% d. Th. Bei der Oximierung trat somit sicher eine teilweise Inversion an einem oder mehreren der 3 asymm. Zentren des Moleküls ein. Isomerisierung am C-3 oder an der Stelle 10 kann durch Enolisierung, Isomerisierung an C-9 und C-10 durch Ringöffnung und erneuten Ringschluß eintreten.

⁵ K. Hohenlohe-Oehringen, Mh. Chem. 94, 1208 (1963).

Wir hofften bei dieser Sachlage aber, daß durch Oximierung im alkalischen Medium, die zum thermodynamisch stabilsten Isomeren führen sollte, ein einheitlicherer Reaktionsverlauf resultieren würde. Das war aber nur insofern der Fall, als als einziges faßbares Reaktionsprodukt ein neues 4. Oxim (IV d) der gewünschten Summenformel isoliert wurde, welches mit keinem der 3 anderen Oxime ident war (Vers. 4). Leider ließ die Ausbeute gerade bei diesem Versuch zu wünschen übrig. Da wir an ähnlichen Verbindungen der 3- und 2-Phenylpiperidonreihe keine Anzeichen für die Bildung von Syn- und Antioximen gefunden hatten, möchten wir zunächst auch hier nicht mit dieser Möglichkeit rechnen. In diesem Fall würden die 4 Oxime sämtliche möglichen 4 Racemate vorstellen.

Das in der besten Ausbeute erhaltene Oxim (IV c) wurde zur Reduktion eingesetzt. Diese gelang nicht durch prolongiertes Kochen mit äther. LiAlH_4 -Lösung, jedoch lieferte Erhöhung der Reaktionstemp. durch LiAlH_4 -Behandlung in kochendem Dioxan das Reduktionsprodukt V, eines der 8 möglichen Stereoisomeren des 1-Methyl-3-phenyl-4-aminodekahydrochinolins, in 40proz. Ausbeute (Vers. 5).

Für das fördernde Interesse an dieser Arbeit sei Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider, für sachliche Unterstützung der Firma Hoffmann-La Roche A.G. (Wien und Basel) auch an dieser Stelle gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: β -Dimethylamino- α -phenyläthylcyclohexen-1-ylketon (II)

Phenacetylcyclohexen^{1, 2} (37 g), Dimethylaminhydrochlorid (20 g) und Paraformaldehyd (12 g) wurden mit 200 ml absol. Äthanol vermischt, 2 Tropfen konz. HCl zugegeben und 60 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfluß-erhitzt. Nach Abdampfen des Äthanol wurde mit 100 ml Wasser versetzt, ausgeäthert, die wäßrige Phase durch Eintragen von Eisstückchen auf 0° gekühlt, mit gesätt. Sodalösung alkalisiert und ausgeäthert. Die Ätherphase wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 im Vak. bei 20° Badtemp. eingedampft. Die Mannichbase II wurde als kristalliner Rückstand erhalten. Ausb. 24,5 g Rohprodukt (II, 53% d. Th.). Eine aus verd. Äthanol umkristallisierte Probe schmolz bei 74°.

Das aus äther. Lösung mit äther. HCl ausgefällte Hydrochlorid wurde zur Analyse zweimal aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 168°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (293,83). Ber. C 69,48, H 8,23. Gef. C 69,67, H 8,08.

Versuch 2: 1-Methyl-3-phenyldekahydrochinolon-(4) (III)

23 g Rohprodukt (II) wurden in 70 ml Äthanol gelöst, 40 g wasserfr. CH_3NH_2 und 15 ml H_2O zugegeben und die Mischung 15 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Dann wurde 2½ Stdn. rückflußerhitzt und schließlich der Alkohol am Wasserbad zum Großteil abgedampft. Der inhomogene Eindampfrestand wurde zwischen Äther und Wasser verteilt. Der Rückstand der getrockneten Ätherphase, vermutlich die Methylimino-Schiffbase des Ketons III, kristallisierte beim Anreiben durch. III wurde in 50 ml verd. HCl ge-

löst. Bereits nach 5 Min. bei 30° begann das *Chlorhydrat* von III aus der wäßrigen Phase auszukristallisieren. Es wurde noch 10 Min. am Wasserbad gehalten und nach dem Abkühlen filtriert (14,5 g). Durch Einengen des Filtrates und Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol wurden weitere 3,6 g obiger Verbindung gewonnen; Ausb. 72% d. Th. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 133°.

$C_{18}H_{21}NO \cdot HCl$ (279,81). Ber. C 68,67, H 7,93, N 5,01.
Gef. C 67,14, H 7,93, N 4,94.

Aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrates wurde die *Base* III mit Sodalösung gefällt. Zur Analyse wurde aus verd. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 79°. Eine Mischprobe mit der *Mannichbase* II schmolz ab 57°.

$C_{16}H_{21}NO$ (243,34). Ber. C 78,97, H 8,70, N 5,76.
Gef. C 79,11, H 8,66, N 5,93.

Versuch 3: 1-Methyl-3-phenyldekahydrochinolonoxime-(4) (IV a, b, c)

17,3 g Chlorhydrat von III wurden durch Erwärmen in 200 ml Wasser gelöst, abgekühlt und die Base mit überschüss. Sodalösung in Freiheit gesetzt. Sie wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und trockengesaugt. Der Filterkuchen wurde in 170 ml Äthanol gelöst, 8,6 g Hydroxylamin · HCl (2 Mol) und 5 g wasserfr. Natriumacetat (1 Mol) zugegeben und 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Der im Vak. erhaltene Eindampfstoff wurde in Wasser gelöst, mit überschüss. Sodalösung alkalisiert, die kristalline Fällung filtriert und mit Wasser gewaschen. Das getrocknete *Oximgemisch* wurde mit 300 ml Äther ausgekocht und filtriert. Das in Äther unlösliche Kristallinat wurde aus 150 ml Äthanol umkristallisiert. Nadeln (IV a) vom Schmp. 210°, Ausb. 1,2 g (7,5% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,35). Ber. C 74,38, H 8,58, N 10,84.
Gef. C 74,44, H 8,44, N 10,71.

Das äther. Filtrat wurde durch Kühlen auf — 20° zur Kristallisation gebracht. Es wurden 3,22 g einer Fraktion (1) erhalten, Schmelzintervall 135 bis 150°. Das hiebei erhaltene Filtrat wurde eingedampft, durch Zugabe von Petroläther kristallisiert und aus Äthanol umkristallisiert. Die gewonnene Fraktion (2) (3,75 g) schmolz zwischen 170 und 185°. Die Mutterlauge aus Fraktion (2) wurde eingedampft und mit wenig Äther kristallisiert, wobei eine Fraktion (3) erhalten wurde, die wieder ein Schmelzintervall von 135—150° zeigte. Wurden die Operationen mit den entsprechenden Mutterlauge analog dem geschilderten Vorgang wiederholt, wobei man sich der schwereren Ätherlöslichkeit der niedriger schmelzenden Komponente und der geringeren Alkohollöslichkeit der höher schmelzenden Komponente bediente, dann konnten insgesamt 3,4 g eines bei 175° schmelzenden *Oxims* (IV b) (21% d. Th.) und 5,1 g eines bei 185° schmelzenden *Oxims* (IV c) (32% d. Th.) erhalten werden. Zur Analyse wurden die beiden Verbindungen aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,35). Ber. C 74,38, H 8,58, N 10,84.
IV b: Gef. C 74,59, H 8,60, N 10,81.
IV c: Gef. C 74,56, H 8,60, N 10,81.

Versuch 4: Oxim (IV d) aus dem Dekahydrochinolon (III) mit NH₂OH in NaOH

2,5 g III-Hydrochlorid und 2,5 g NH₂OH · HCl wurden in 12 ml Wasser gelöst und eine Lösung von 7 g NaOH in 30 ml Wasser zugefügt. Nach Zugabe von weiteren 2,5 g NH₂OH · HCl in 30 ml Äthanol entstand eine klare Lösung,

welche 30 Min. gekocht wurde. Zur Aufarbeitung wurde in Wasser gegossen, mit Essigsäure auf pH 7 gebracht, das ausgefallene Oxim filtriert und aus Äthanol umkristallisiert (0,3 g IV d). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 177°.

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,35). Ber. C 74,38, H 8,58, N 10,84.

Gef. C 74,20, H 8,43, N 10,68.

Mischschmelzpunkte mit jedem der isomeren Oxime gaben deutliche Depressionen.

Versuch 5: 1-Methyl-3-phenyl-4-aminodekahydrochinolin (V)

4 g Oxim (IV c, Schmp. 185°) wurden in 100 ml Dioxan gelöst, innerhalb 30 Min. in eine auf 100° erhitzte Suspension von $LiAlH_4$ in 200 ml Dioxan unter Rühren eingetropt und anschließend noch 4 Stdn. bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 300 ml Äther versetzt und unter Rühren Wasser zugetropft, bis alles $LiAlH_4$ zersetzt war. Dann wurden 40 ml konz. wäbr. KOH eingerührt, dekantiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand (3,66 g) war ein in Petroläther sehr leicht lösliches Öl, aus welchem durch Kristallisation aus Petroläther 1,52 g einer bei 79° schmelzenden Base erhalten wurden. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert.

$C_{16}H_{24}N_2$ (244,37). Ber. C 78,63, H 9,90, N 11,46.

Gef. C 78,50, H 9,91, N 11,46.