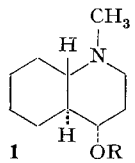
84. Decahydrochinolole, 1. Teil. Synthese und Konfiguration der epimeren 1-Methyl-4-hydroxy-*trans*-decahydrochinoline

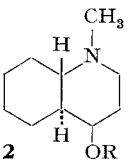
von **C. A. Grob** und **H. J. Lutz**

(29. III. 65)

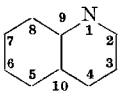
Für eine Untersuchung, über welche bereits kurz berichtet worden ist [1], wurde eine Reihe von Decahydrochinololen von bekannter Konfiguration benötigt. In der vorliegenden Mitteilung wird die Herstellung und Konfigurationsermittlung der epimeren 1-Methyl-4-hydroxy-*trans*-decahydrochinoline, nämlich der 4α- und der 4β-Form (**1a**) bzw. (**2a**), beschrieben (vgl. [1a]).



1



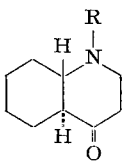
2



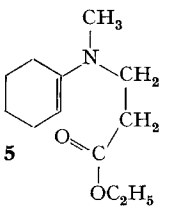
3

a) R = H
b) R = *p*-$CH_3C_6H_4SO_2$

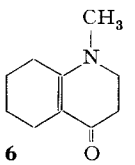
Zur Kennzeichnung der struktur- und stereo-isomeren Decahydrochinolole werden folgende Konventionen verwendet: Die Numerierung des Ringsystems erfolgt wie üblich in der in **3** dargestellten Weise[1]). Substituenten, welche auf der gleichen Seite der Molekelebene stehen wie der Substituent an C-9 (im vorliegenden Fall ist dies ein Wasserstoffatom) werden mit dem Präfix β bezeichnet. Die auf der Gegenseite haftenden Substituenten werden mit α bezeichnet. In Anlehnung an die Steroid-Nomenklatur wird jeweils diejenige enantiomere Form dargestellt, in welcher der Substituent an C-9 oberhalb der Projektionsebene, wie in **1** und **2**, steht. Schliesslich wird die Art der Ringverknüpfung mit *trans* bzw. *cis* gekennzeichnet. Die Verbindung **1a** ist somit 1-Methyl-4α-hydroxy-*trans*-decahydrochinolin, **2a** die entsprechende 4β-Hydroxy-Verbindung.



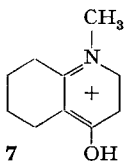
4 a) R = H
b) R = CH_3



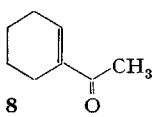
5



6



7



8

4-Keto-decahydrochinolin (**4a**), ein aussichtsreiches Ausgangsmaterial zur Synthese der epimeren Alkohole **1a** unf **2a**, ist erstmals von CLEMO und Mitarb. [2a], später auch von NAZAROV & MISTRIUKOV [2b] beschrieben worden. In beiden Fällen

[1]) Vgl. «Chemical Abstracts». Im Gegensatz zur dort verwendeten Konvention werden die angulären C-Atome mit 9 und 10 statt mit 8a bzw. 4a beziffert, um Verwechslungen mit der Konformationsbezeichnung a = axial zu vermeiden.

wurde das Keton **4a** über fünf Stufen aus Cyclohexanon in relativ geringer Gesamtausbeute erhalten. Da sich diese Verfahren zur Herstellung grösserer Mengen des Aminoketons **4a** bzw. **4b** nicht eigneten, wurden die folgenden Wege beschritten:

Zunächst wurde Cyclohexanon mit N-Methyl-β-alanin-äthylester zum nicht isolierten Enamin **5** umgesetzt. Beim Erhitzen mit Äthylenglykol unter Rückfluss ging letzteres glatt in das noch unbekannte ölige 1-Methyl-4-keto-$\Delta^{9,10}$-octahydrochinolin (**6**) über[2]). Diese Verbindung weist die Eigenschaften eines vinylogen Amids auf, indem sie weder Hydrolyse-beständige Salze bildet, noch mit Carbonyl-Reagenzien reagiert. Für die Struktur **6** spricht zudem die IR.-Absorption ($\lambda(CH_2Cl_2)$ 6,16 μ) und die UV.-Absorption (λ (Äthanol) in nm ($\log\varepsilon$): 199 (3,54); 242 (3,68); 332 (1,83)). Die selektive Hydrierung der ditertiären Doppelbindung des vinylogen Amids **6** zum Aminoketon **4b** gelang aber weder mit Nickel noch mit Platin oder Palladium. Unter milden Bedingungen wurde die Doppelbindung nicht reduziert, unter drastischeren, d.h. bei erhöhter Temperatur und unter Druck, bildeten sich polymere Produkte. Ebenso misslangen Versuche zur Hydrierung des Hydrochlorids oder Perchlorats **7** (X = Cl^- bzw. ClO_4^-) von **6**[3]) in Eisessig. Bei der Reduktion von **6** mit $LiAlH_4$ in Äther trat reduktive Eliminierung des Sauerstoffatoms ein.

Schliesslich wurde das N-Methyl-4-keto-decahydrochinolin (**4b**) direkt durch Umsetzung von 1-Acetylcyclohexen (**8**) mit Formaldehyd und Methylamin-hydrochlorid in abs. Äthanol in 71% Ausbeute erhalten. Versuche in wasserhaltigen Lösungsmitteln ergaben wesentlich niedrigere Ausbeuten an **4b**. Leider gelang es nicht, durch Verwendung von Ammoniumchlorid zum N-unsubstituierten Aminoketon **4a** zu gelangen. Es ist noch erwähnenswert, dass die Herstellung von 1-Acetylcyclohexen (**8**) aus Cyclohexen und Acetanhydrid in Gegenwart von $SnCl_4$ [5] durch Befolgung der allgemeinen Vorschrift für Olefin-Acylierungen von TAYLOR und Mitarb. [6] wesentlich verbessert werden konnte.

N-Methyl-4-keto-decahydrochinolin (**4b**) ist eine farblose Flüssigkeit, welche ein einheitliches Pikrat liefert. Beim Stehen zersetzt sich die Base allmählich unter Rückbildung von Acetylcyclohexen (**8**), wie es bereits im Falle der 1-Nor-Verbindung **4a** beobachtet worden ist [7]. Die Salze des Aminoketons **4b** sind jedoch längere Zeit haltbar. Durch Behandlung mit Natriummethylat in siedendem abs. Methanol sowie mit Chlorwasserstoff in Dioxan bei 20° wird das Keton nicht verändert, was für das Vorliegen der stabileren *trans*-Konfiguration **4b** spricht[4]). Diese Zuordnung folgt ebenfalls aus den Reaktionen der epimeren Alkohole **1a** und **2a**, welche durch Reduktion des Ketons **4b** mit verschiedenen Reduktionsmitteln erhalten werden.

Diese Reduktionen lieferten in der Regel ein Gemisch der beiden N-Methyl-4-hydroxy-decahydrochinoline **1a** und **2a** (Tabelle), von welchen das eine (α-Form) bei 109° schmilzt, das andere (β-Form) ein Öl darstellt. Durch Rückoxydation mit Chrom-Schwefelsäure in Aceton wird in beiden Fällen das Aminoketon **4b** zurückerhalten.

Die katalytische Hydrierung des Ketons **4b** mit Platin in Eisessig und mit RANEY-Nickel in Äthanol erfolgte relativ stereoselektiv und in guter Ausbeute, wobei im

---

[2]) In Analogie zur Herstellung von 1-Methyl-4-keto-1,2,3,4,7,8-hexahydro-benz[f]chinolin aus β-Tetralon durch NELSON *et al.* [3].

[3]) Die Protonierung von α,β-ungesättigten β-Aminoketonen erfolgt am Sauerstoffatom, vgl. [4].

[4]) Bei der 1-Nor-Verbindung **4a** wird neuerdings die *trans*-Konfiguration ebenfalls als die stabilere betrachtet, vgl. MISTRIUKOV *et al.* [8].

Reduktion von N-Methyl-4-keto-decahydrochinolin (**4b**) *zu den Alkoholen* **1a** *und* **2a**

Reduktionsmethode	Ausbeute an Alkoholen %	α-Alkohol **1a**	β-Alkohol **2a**
H_2/Platin in Eisessig	95	91	9
H_2/Nickel in Äthanol	90	24	76
$LiAlH_4$ in Äther	82	30	70
$NaBH_4$ in Isopropanol	84	58	42
Natrium in abs. Äthanol	51	>95	—

ersten Fall mehrheitlich der α-Alkohol, im letzteren mehrheitlich der β-Alkohol entstand. Reduktion mit Natrium in abs. Äthanol lieferte praktisch ausschliesslich den α-Alkohol, doch war die Ausbeute infolge der Alkali-Empfindlichkeit des Ketons **4b** mässig. Schliesslich führte die Reduktion mit $LiAlH_4$ und $NaBH_4$ zu weniger einheitlichen Gemischen, so dass für die Herstellung der reinen epimeren Alkohole nur die katalytische Hydrierung mit Platin bzw. Nickel in Frage kam. Aus einer Lösung des Epimerengemisches in Pentan kristallisierte jeweils mehr als 95% des vorhandenen α-Alkohols. Aus der Mutterlauge wurde das ölige β-Isomere als kristallines Pikrat abgeschieden und nach der Freisetzung der Base durch Destillation im Hochvakuum gereinigt.

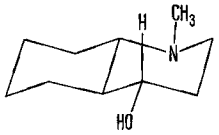
Auf Grund der IR.-Spektren der reinen Alkohole **1a** und **2a** konnte die Zusammensetzung der durch Reduktion erhaltenen Gemische leicht ermittelt werden (vgl. Tabelle). Beide Alkohole ergaben durch Umsetzung ihrer mit Natriumhydrid in Toluol hergestellten Natriumsalze mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid die entsprechenden *p*-Toluolsulfonsäureester. Es war auffallend, dass sich das Natriumsalz des α-Alkohols bedeutend rascher bildete als dasjenige des β-Alkohols. Da die *p*-Toluolsulfonsäureester der freien Basen instabil waren, wurden sie in Form ihrer beständigen, kristallinen Hydrochloride aufbewahrt.

Konfiguration der epimeren N-Methyl-4-hydroxy-decahydrochinoline. Der *p*-Toluolsulfonsäureester des β-Alkohols ging bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ in Methylenchlorid[5]) in 80% Ausbeute in N-Methyl-*trans*-decahydrochinolin über, welches durch Vergleich mit einer authentischen Probe [9] identifiziert wurde. Der β-Alkohol enthält somit eine *trans*-Ringverknüpfung. Da das β-Tosylat durch Erwärmen mit Kaliumacetat in Dimethylformamid in 52% Ausbeute in das Acetat des α-Alkohols übergeht, besitzt letzteres ebenfalls ein *trans*-Decahydrochinolin-Gerüst.

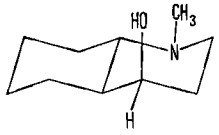
Schliesslich stellte sich die Frage der Konfiguration der Hydroxygruppe in beiden N-Methyl-4-hydroxy-*trans*-decahydrochinolinen **1a** und **2a**. Wie erwähnt, entsteht bei der Reduktion des Ketons **4b** mit Natrium und Äthanol nur der kristalline α-Alkohol vom Smp. 109°. Da diese Reduktionsmethode jeweils zum stabileren äquatorialen Alkohol führt [10], kann dem α-Alkohol die äquatoriale 4α-Konfiguration **1a** bzw. **9**, dem β-Alkohol somit die axiale 4β-Konfiguration **2a** bzw. **10** zugeschrieben werden. Diese Zuordnung wird durch Epimerisierungsversuche mit beiden Alkoholen bestätigt. Bei der Behandlung mit Aluminiumisopropylat in Isopropanol blieb der α-Alkohol unverändert, während der β-Alkohol in den ersteren überging. Da diese

[5]) Bei Verwendung von Äther oder Dioxan als Lösungsmittel, sowie im Falle des α-Tosylats, wurden nur undefinierbare Zersetzungsprodukte erhalten.

Gleichgewichtsreaktion jeweils zum stabileren äquatorialen Alkohol führt [11], kommt dem α-Alkohol auch auf dieser Basis die 4α-Konfiguration **1a** bzw. **9** zu.



9



10

Im Einklang mit diesen Zuordnungen sind schliesslich noch die NMR.-Spektren (in $CDCl_3$) der Hydrochloride der *p*-Toluolsulfonsäureester **1b** und **2b** der beiden Alkohole. Bekanntlich unterscheidet sich ein axiales H–C–O-Proton eines sekundären Alkohols bzw. dessen Esters von einem entsprechenden äquatorialen Proton in der chemischen Verschiebung gegenüber $Si(CH_3)_4$, vor allem aber in der durch die verschiedene Kopplung bedingten Halbwertsbreite der betreffenden Bande [12]. Die Halbwertsbreite eines axialen Protons beträgt ca. 20 c/s, diejenige eines äquatorialen Protons ca. 7 c/s. Die Bande des Protons an C-4 mit Zentrum bei 4,54 ppm im 4α-Tosylat **1b** weist tatsächlich eine für die axiale Orientierung charakteristische Halbwertsbreite von 21 c/s auf. Beim 4β-Tosylat **2b** beträgt die Halbwertsbreite der Bande des (C-4)-Protons mit Zentrum bei 4,67 ppm 8 c/s. Im übrigen sind die NMR.-Spektren der Hydrochloride von **1b** und **2b** sehr ähnlich. Die Bande der Methyl-Protonen der $^+NHCH_3$-Gruppe tritt als Dublett bei 2,81 ppm (J = 4,0 c/s) auf, diejenige des ^+N–H Protons als sehr flaches Maximum mit Zentrum bei 11,90 ppm.

In einer uns seit Abschluss dieser Arbeit zugänglich gewordenen Mitteilung beschreiben MISTRIUKOV *et al.* [8] die Reduktion des 1-Nor-ketons **4a** mit $NaBH_4$, bei welcher neben viel 4β-Hydroxy-decahydrochinolin wenig der 4α-Form entsteht. N-Methylierung des 4β-Isomeren lieferte das obige N-Methyl-4β-hydroxy-decahydrochinolin (**2a**).

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200°C ± 1°, darüber ± 2°. Die IR.-, UV.- und NMR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer Modell 21, bzw. auf einem BECKMAN-Spektrograph Modell DK 2, bzw. VARIAN A60 aufgenommen. Alle Destillationen wurden unter Stickstoff ausgeführt.

1-Acetylcyclohexen (**8**). In einem Vierhals-Sulfierkolben, der mit Rührer, Kühler und Tropftrichter versehen war, wurde zu 390 g (3,8 Mol) destilliertem Acetanhydrid und 2,85 l abs. Methylenchlorid bei −20° 1 kg (3,8 Mol) Zinntetrachlorid während 30 Min. getropft. Unter heftigem Rühren wurden anschliessend 315 g (3,8 Mol) Cyclohexen in 0,95 l Methylenchlorid so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur −15° nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde 30 Min. bei −15° weitergerührt, das Gemisch auf 2 kg Eis gegossen und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde zuerst mit gesättigter Sodalösung, dann zweimal mit je 500 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und durch Destillation auf dem Dampfbad von Methylenchlorid befreit. Destillation des öligen Rückstandes bei 12 Torr über eine VIGREUX-Kolonne lieferte 345 g (72%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. 83–86° (Lit. [5]: 65–69°/5 Torr, 201–202° bei Normaldruck). Ein geringer Nachlauf eines chlorhaltigen Produkts vom Sdp. 105–110°/12 Torr wurde für die nachfolgende Reaktion mitverwendet.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von (**8**): Aus Tetrahydrofuran/Äthanol dunkelorange, rechteckige Tafeln, Smp. 202–204°.

$C_{14}H_{16}O_4N_4$ (304,30) Ber. C 55,10 H 5,26 N 18,42% Gef. C 54,99 H 5,38 N 18,37%

N-Methyl-4-keto-decahydrochinolin (**4b**). In einem Vierhals-Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Kühler und Tropftrichter, wurden 93 g (3,1 Mol) Paraformaldehyd und 190 g (2,8 Mol) Methylamin-hydrochlorid in 500 ml abs. Äthanol (über Magnesium getrocknet) suspendiert. Zur Depolymerisation des Paraformaldehyds wurde ca. 0,2 g HCl-Gas eingeleitet und das Gemisch unter Rühren bis zur vollständigen Lösung ca. 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde eine Lösung von 345 g (2,8 Mol) 1-Acetylcyclohexen unter dauerndem Rühren und Sieden während 6 Std. zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 16 Std. unter Rückfluss weitergerührt, auf 500 g Eis gegossen, mit HCl kongosauer gestellt und dreimal mit 500 ml Äther ausgeschüttelt. Die saure wässerige Phase wurde in der Kälte mit fester Pottasche alkalisch gestellt und die ausfallende Base dreimal mit je 500 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridauszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und eingedampft. Destillation des öligen Rückstands im Hochvakuum lieferte 325 g (71%) Aminoketon **4b**, Sdp. 95°/0,05 Torr, als farblose Flüssigkeit, die sich beim Stehenlassen zersetzt; $n_D^{21} = 1{,}4944$, $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$, 3,60 μ (BOHLMANN-Bande), 5,82 μ (C=O), 7,30 μ (CH_3).

$C_{10}H_{17}ON$ (167) Ber. C 71,90 H 9,69% Gef. C 71,76 H 9,41%

Pikrat von **4b**: 5 g (30 mMol) frischdestilliertes Aminoketon **4b** wurden in 30 ml abs. Isopropanol mit einer gesättigten Lösung von 7,5 g (33 mMol) Pikrinsäure (aus Äthanol rekristallisiert) in abs. Isopropanol versetzt. Nach Filtration und Einengen der Mutterlauge auf ca. 30 ml fielen 11,01 g (94%) Pikrat vom Smp. 185–186° aus, der sich nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol nicht mehr änderte.

$C_{16}H_{20}O_8N_4$ (396,37) Ber. C 48,28 H 5,04 N 14,12% Gef. C 48,34 H 5,19 N 14,32%

Bei Verwendung von 80-proz. resp. 96-proz. Äthanol als Lösungsmittel betrugen die Ausbeuten 48% resp. 54%.

Versuche zur Isomerisierung des Ketons **4b**. – a) 3,32 g (20 mMol) des öligen Aminoketons wurden in einer Lösung von 0,5 g (22 mMol) Natrium in 18 ml abs. Methanol aufgenommen und 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf wenig Eis gegossen, mit konzentrierter HCl angesäuert, zweimal mit je 50 ml Äther ausgezogen und dann mit fester Pottasche unter Kühlung phenolphtalein-alkalisch gestellt. Die wässerige Phase wurde fünfmal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Methylenchloridlösung mit wenig Wasser neutralgewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 2,7 g (82%) eines Öls, dessen IR.-Spektrum und Pikrat, Smp. 185°, mit jenen des obigen Ketons **4b** identisch waren.

b) 3,32 g (20 mMol) Aminoketon **4b** wurden in einer Lösung von 0,5 g (22 mMol) Natrium in 20 ml Methanol während drei Tagen bei 20° stehengelassen. Nach analoger Aufarbeitung resultierten 2,52 g (76%) eines Öls, dessen Identität mit dem Keton **4b** wie oben nachgewiesen wurde.

c) Eine Lösung von 3,32 g (20 mMol) Aminoketon **4b** in 20 ml abs. Dioxan wurde mit 10 ml ca. 5N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Die trübe Lösung wurde 15 Std. bei 20° gerührt, anschliessend im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen. Aus der wässerigen Phase wurden durch Pottasche 3 g (91%) eines Öls freigesetzt, das mit dem Keton **4b** identisch war.

Hydrierung von N-Methyl-4-keto-decahydrochinolin (**4b**). – a) *Mit* RANEY-*Nickel*. 10 g Aminoketon **4b** wurden in 40 ml abs. Methanol gelöst und mit RANEY-Nickel der Aktivität W7 [13] (frisch aus 5 g RANEY-Legierung hergestellt) bei 220 Atm. und 20° hydriert. Nach beendeter Hydrierung (ca. 30 Min.) wurde der Katalysator abfiltriert und das Methanol unter vermindertem Druck abgedampft. Destillation des öligen Rückstandes im Hochvakuum lieferte 9,1 g (90%) eines öligen Isomerengemisches, Sdp. 105–110°/0,05 Torr, welches auf Grund der IR.-Analyse aus 24% der 4α-Form **1a** und 76% der 4β-Form **2a** bestand.

b) *Mit Platin*. Eine Lösung von 10 g **4b** in 40 ml Eisessig wurde mit 0,1 g PtO_2 nach ADAMS bei 50 at und 100° hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit gesättigter Pottaschelösung versetzt und dreimal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden über Pottasche getrocknet und eingedampft. Destillation des öligen Rückstands im Hochvakuum lieferte 9,5 g (95%) eines Isomerengemisches, Sdp. 105–110°/0,05 Torr, welches auf Grund der IR.-Analyse aus 91% der 4α-Form **1a** und 9% der 4β-Form **2a** bestand.

c) *Mit $LiAlH_4$.* In einem Vierhals-Sulfierkolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter wurden 2,3 g (60 mMol) $LiAlH_4$ in 100 ml abs. Äther vorgelegt. Dazu wurden während 30 Min. 10g (59 mMol) Keton **4b** in 100 ml abs. Äther unter starkem Rühren getropft und die Lösung während 14 Std. bei Raumtemperatur weitergerührt. Das überschüssige $LiAlH_4$ wurde vorsichtig mit 4N Salzsäure zersetzt, die saure wässerige Phase zweimal mit 100 ml Äther ausgezogen, mit fester Pottasche phenolphtalein-alkalisch gestellt und fünfmal mit 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchloridlösungen wurden zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Destillation des öligen Rückstands im Hochvakuum lieferte 8,3 g (82%) Isomerengemisch, Sdp. 105–110°/0,05 Torr, welches auf Grund der IR.-Analyse aus 30% der 4α-Form **1a** und 70% der 4β-Form **2a** bestand.

d) *Mit $NaBH_4$ in Isopropanol.* Zu einer vorgelegten Suspension von 1 g (26,3 mMol) $NaBH_4$ in 200 ml abs. Isopropanol wurde bei 20° unter starkem Rühren eine Lösung von 3,8 g (22,5 mMol) des Aminoketons **4b** in 100 ml abs. Isopropanol während 1 Std. getropft und das Reaktionsgemisch noch 14 Std. unter Rückfluss weitergerührt. Unter vermindertem Druck wurden dann ca. 200 ml Isopropanol abdestilliert und das überschüssige $NaBH_4$ mit 2N Salzsäure zersetzt. Die wässerige Phase wurde wie oben aufgearbeitet. Destillation des öligen Rückstands im Hochvakuum lieferte 3,19 g (84%) Isomerengemisch, Sdp. 105–110°/0,05 Torr, welches auf Grund der IR.-Analyse aus 58% der 4α-Form **1a** und 42% der 4β-Form **2a** bestand.

e) *Mit Natrium in Äthanol.* 10 g (59 mMol) des Aminoketons **4b** wurden in 150 ml 96-proz. Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter Schütteln und Kühlung auf 0° portionenweise 14 g (590 mMol) Natrium gegeben. Nach 3 Std. wurden nochmals 100 ml Äthanol in der Kälte zugegeben. Nach dem Verbrauch des Natriums wurde das Reaktionsgemisch mit äthanolischer HCl kongosauer gestellt und das ausfallende NaCl abfiltriert. Das Äthanol wurde unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und wie oben aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt, 6,3 g (63%), lieferte bei der Destillation im Hochvakuum 1,2 g unverändertes Keton **4b**, Sdp. 95°/0,05 Torr, sowie 5,1 g (51%) des reinen 4α-Alkohols **1a**, Sdp. 112–114°/0,05 Torr, Smp. 108–109°.

*Trennung der isomeren Alkohole **1a** und **2a**.* Eine Lösung des frisch destillierten Isomerengemisches in der dreifachen Menge abs. Pentan wurde 48 Std. bei −10° stehengelassen. Dann wurde das ausgefallene rohe *N-Methyl-**4**α-hydroxy*-trans-*decahydrochinolin* (**1a**) abfiltriert, mit Pentan gewaschen und aus Chloroform/Pentan rekristallisiert. Weisse, klebrige Kristalle, Smp. 108–109°, (Schlüsselbande im IR.-Spektrum (CS_2) bei 10,1 μ).

$C_{10}H_{19}ON$ (169,02) Ber. C 70,96 H 11,32 N 8,28% Gef. C 70,71 H 11,35 N 8,33%

*Pikrat von **1a**:* Aus Isopropanol, Smp. 152°

$C_{16}H_{22}O_8N_4$ (398,24) Ber. C 48,24 H 5,57 N 14,07% Gef. C 48,42 H 5,58 N 14,06%

Das mit der 4β-Form **2a** angereicherte Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand in abs. Methanol aufgenommen und durch Zugabe einer methanolischen Pikrinsäurelösung (10% Überschuss) das *Pikrat der **4**β-Form **2a** gefällt.* Aus Isopropanol gelbe Plättchen, Smp. 202–204°.

$C_{16}H_{22}O_8N_4$ (398,24) Ber. C 48,24 H 5,57 N 14,07% Gef. C 48,07 H 5,73 N 14,06%

Zur Isolierung des reinen 4β-Alkohols **2a** wurde das Pikrat in wässeriger 4N Salzsäure suspendiert und durch Extraktion mit Äther von Pikrinsäure befreit. Das durch Pottasche freigesetzte *N-Methyl-**4**β-hydroxy*-trans-*decahydrochinolin* (**2a**) wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und im Hochvakuum destilliert. Zähes, farbloses Öl, Sdp. 112°/0,05 Torr (Schlüsselbande im IR.- Spektrum (CS_2): 9,93 μ).

*Methojodid von **2a**:* Aus Aceton, Smp. 256–257° (Lit. [8]: 260–260,5°).

*Oxydation der Alkohole **1a** und **2a**.* Zu einer Lösung von 2,2 g (12 mMol) eines Gemisches gleicher Teile der epimeren Aminoalkohole in 50 ml oxydationsbeständigem Aceton wurden unter Stickstoff 3,5 ml Chrom-Schwefelsäurelösung (26,72 g CrO_3 in 23 ml H_2SO_4 konz., mit Wasser auf 100 ml verdünnt) bei 0° getropft und die Lösung während 2 Std. in der Kälte gerührt. Nach Zerstörung der überschüssigen Chromsäure mit 10 ml Methanol wurden 20 ml Wasser zugesetzt und die organischen Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 40° abdestilliert. Die saure wässerige Phase wurde mit 50 ml Äther extrahiert, mit fester Pottasche phenolphtalein-alkalisch gestellt und dreimal mit 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Auszüge

wurden über Pottasche getrocknet und eingedampft. Destillation des öligen Rückstands im Hochvakuum lieferte 2,1 g (96%) Aminoketon **4b**, Sdp. 96°/0,05 Torr, das durch IR.-Spektrum und den Smp. des Pikrats, aus Isopropanol 185–186°, identifiziert wurde.

Äquilibrierung der Alkohole ***1a*** *und* ***2a***. 5 g (29 mMol) eines Gemisches gleicher Teile der Alkohole **1a** und **2a** wurden mit 5,9 g (29 mMol) Aluminiumisopropylat und ca. 100 mg des Ketons **4b** in 100 ml abs. Isopropanol gelöst und 21 Tage unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, mit 20 ml 2 N Salzsäure versetzt und im Rotationverdampfer eingeengt. Die saure wässerige Phase wurde zweimal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt, mit fester Pottasche alkalisch gestellt und dreimal mit 50 ml Methylenchlorid ausgezogen. Es resultierten 3,8 g (76%) Kristalle vom Smp. 105–106°, die durch quantitative IR.-Spektralanalyse als fast reines N-Methyl-4α-hydroxy-*trans*-decahydrochinolin (**1a**) identifiziert wurden. Aus $CHCl_3$/Pentan weisse Kristalle, Smp. 106–107°; Misch-Smp. mit authentischem **1a** ohne Depression.

Epimerisierung von N-Methyl-4β-tosyloxy-trans-decahydrochinolin (***2b***). Eine Lösung von 3,6 g (0,01 Mol) **2b** in 100 ml Dimethylformamid wurde unter Rühren auf 50° erwärmt, auf einmal mit 9,8 g (0,1 Mol) Kaliumacetat in 0,5 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch während 48 Std. bei 50° gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer bei 50° abdestilliert und das rohe Acetat des N-Methyl-4α-hydroxy-*trans*-decahydrochinolins (**1a**) in 50 ml wässeriger 5 N HCl während 8 Std. bei 100° hydrolysiert. Die saure Lösung wurde phenolphtalein-alkalisch gestellt, zweimal mit 50 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Destillation des braunen Rückstandes im Kugelrohr lieferte 880 mg (52%) Aminoalkohol **1a**, Smp. 107°, der auf Grund des IR.-Spektrums und des Rf-Wertes im Dünnschichtchromatogramm mit authentischem N-Methyl-4α-hydroxy-*trans*-decahydrochinolin identifiziert wurde.

Hydrochlorid von N-Methyl-4α-tosyloxy-trans-*decahydrochinolin* (***1b***). 5 g (29 mMol) des kristallinen Aminoalkohols **1a** wurden mit 2,2 g Natriumhydrid (50-proz. Suspension in Öl = 45 mMol) in 150 ml abs. Toluol während 30 Min. unter Rückfluss erhitzt und 3 Std. bei Raumtemperatur weitergerührt. Die entstandene Suspension des Natriumsalzes wurde mit 150 ml abs. Äther versetzt und unter Kühlung auf 0° eine Lösung von 5,7 g frisch über Alox gereinigtem Tosylchlorid in 150 ml abs. Äther unter starkem Rühren während 40 Min. zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch 5 Std. bei Raumtemperatur gerührt, auf −15° gekühlt und mit vorgekühlter 3 N Salzsäure kongosauer gestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die salzsaure wässerige Phase zweimal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Unter starker Kühlung wurde die wässerige Phase mit fester Pottasche alkalisch gestellt und dreimal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde über Pottasche getrocknet und das Hydrochlorid von **1b** mit ätherischer HCl gefällt. Der Äther wurde abdekantiert und das zunächst ölige Hydrochlorid im Hochvakuum getrocknet. Nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton 9,5 g (89%) weisse Kristalle, Smp. 160°.

$C_{17}H_{26}O_3NSCl$ (359,5) Ber. C 56,73 H 7,28 N 3,89% Gef. C 56,90 H 7,42 N 4,16%

Hydrochlorid von N-Methyl-4β-tosyloxy-trans-*decahydrochinolin* (***2b***). – a) In einem Vierhals-Sulfierkolben mit Rührer, Kühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr wurden in einer N_2-Atmosphäre 5 g (29 mMol) des öligen Alkohols **2a** mit 2,2 g NaH (50-proz. Suspension in Öl = 45 mMol) in 150 ml abs. Xylol 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0° gekühlt, mit 150 ml abs. Äther versetzt und 8,5 g (45 mMol) Tosylchlorid in 150 ml abs. Äther während 30 Min. zugetropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Stickstoff weitergerührt und wie im vorhergehenden Ansatz aufgearbeitet. Das rohe Hydrochlorid vom Smp. 185–187° wurde dreimal aus Aceton kristallisiert: 9,0 g (84%) weisse Kristalle, Smp. 189–190°.

$C_{17}H_{26}O_3NSCl$ (359,5) Ber. C 56,73 H 7,28 N 3,89% Gef. C 56,96 H 7,51 N 4,07%

b) 1,69 g (10 mMol) des Alkohols **2a** wurden in einem Zentrifugenröhrchen in 5 ml abs. Pyridin aufgenommen und mit Eis-NaCl auf 0° gekühlt. Dann wurden 1,95 g (10 mMol) fein zerriebenes Tosylchlorid zugegeben und unter Rühren aufgelöst. Die braun gefärbte Lösung wurde 5 Tage verschlossen bei Raumtemperatur stehengelassen, auf 0° gekühlt und mit 2 ml 2 N Sodalösung versetzt, wobei ein schmieriger Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abzentrifugiert und das darüberstehende Lösungsmittel abdekantiert. Der Niederschlag wurde zweimal mit wenig Wasser gewaschen, in wässeriger 2 N Salzsäure gelöst und die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Das rohe Hydrochlorid wurde im Hochvakuum getrocknet und aus Aceton kristallisiert: 1,6 g

(44%) weisse Kristalle, Smp. 188–189°. Keine Smp.-Depression mit dem Hydrochlorid aus Versuch a).

Reduktion von N-Methyl-4β-tosyloxy-trans-*decahydrochinolin* (**2b**). Eine Lösung von 720 mg (2 mMol) des 4β-Tosylats **2b** in 50 ml abs. Methylenchlorid wurde bei 0° mit 380 mg (10 mMol) $LiAlH_4$ versetzt und das Gemisch 15 Std. bei 20° gerührt. Dann wurde das überschüssige $LiAlH_4$ unter Kühlung mit 4N Salzsäure zersetzt, die wässerige Phase abgetrennt, filtriert, mit fester Pottasche alkalisch gestellt und dreimal mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels und Destillation des öligen Rückstandes im Kugelrohr resultierten 240 mg (79%) *N-Methyl*-trans-*decahydrochinolin*, dessen IR.-Spektrum mit demjenigen einer authentischen Probe [9] identisch war.

Pikrat: Aus Isopropanol, gelbe Nadeln, Smp. 175–176°; keine Smp.-Depression mit einer authentischen Probe.

N-Methyl-4-keto-$\Delta^{9,10}$*-octahydrochinolin* (**6**). 20 g (0,2 Mol) Cyclohexanon und 26 g (0,2 Mol) Äthyl-β-methylaminopropionat [14] in 300 ml Toluol wurden unter Stickstoff während 6 Std. unter Rückfluss und kontinuierlicher Wasserabscheidung erhitzt. In dieser Zeit wurden ca. 4 ml (ca. 0,2 Mol) Wasser abgeschieden. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der ölige Rückstand in 250 ml Äthylenglykol gelöst und 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die gekühlte Lösung wurde fünfmal mit 100 ml Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherlösungen zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Destillation der öligen Substanz lieferte 26 g (79%) eines farblosen Öls, Sdp. 143–145°/12 Torr; $n_D^{23} = 1{,}5288$; $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$, 6,10; 6,24 μ. λ_{max}^{EtOH} 199 (3,54); 242 (3,68); 332 (1,83) nm ($\log\varepsilon$).

$C_{10}H_{15}ON$ (165,03) Ber. C 72,69 H 9,15 N 8,48% Gef. C 72,51 H 9,20 N 8,52%

Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. THOMMEN, die quantitativen IR.-Analysen von Herrn R. BÜHRER und die NMR.-Spektren von Dr. S. TAM ausgeführt.

SUMMARY

The epimeric 4α- and 4β-hydroxy-1-methyl-*trans*-decahydroquinolines, **1a** and **2a** respectively, have been synthesized from 1-acetylcyclohexene, and their configurations and conformations determined by chemical and NMR.-spectral methods.

Institut für Organische Chemie
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

[1] C. A. GROB, H. R. KIEFER, H. J. LUTZ & W. J. WILKENS, Tetrahedron Letters *1964*, 2901.
[1a] H. J. LUTZ, Dissertation, Basel 1963.
[2] a) G. R. CLEMO, J. G. COOK & R. RAPER, J. chem. Soc. *1938*, 1183;
b) I. N. NAZAROV & E. A. MISTRIUKOV, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. *1958*, 465, 565;
c) E. A. MISTRIUKOV & V. F. KUCHEROV, *ibid.* *1961*, 1826.
[3] N. A. NELSON, J. E. LADBURY & R. S. P. HSI, J. Amer. chem. Soc. *80*, 6633 (1958).
[4] C. L. BELL, J. SHOTTNER & L. BAUER, Chemistry & Ind. *1963*, 1353.
[5] E. E. ROYALS & C. M. HENDRY, J. org. Chemistry *15*, 1147 (1950).
[6] H. T. TAYLOR *et al.* J. chem. Soc. *1958*, 3922; *1959*, 4017; *1961*, 1342, 1345.
[7] E. A. MISTRIUKOV & V. F. KUCHEROV, Bull. Acad. Sci. USSR, *1961*, 1343.
[8] E. A. MISTRIUKOV, N. J. ARONOVA & V. F. KUCHEROV, Bull. Acad. Sci. USSR, *1962*, 1599.
[9] W. HÜCKEL & F. STEPF, Liebigs Ann. Chem. *453*, 171 (1927), sowie F. E. KING, T. HENSHALL & R. L. ST. D. WHITEHEAD, J. chem. Soc. *1948*, 1373.
[10] D. R. H. BARTON, J. chem. Soc. *1953*, 1027.
[11] E. L. ELIEL & R. S. RO, J. Amer. chem. Soc. *79*, 5992 (1957).
[12] R. U. LEMIEUX, J. Amer. chem. Soc. *80*, 6098 (1958); J. I. MUSHER, *ibid.* *83*, 1146 (1961), sowie J. chem. Physics. *35*, 1159 (1961).
[13] Organic Syntheses, Coll. Vol *III*, 176, 179 (1955).
[14] K. MORSCH, S.-B. Akad. Wiss. Wien, math.-naturwiss. Kl., Abt. *142*, 442 (1933).