

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. KUMP, M. B. PATEL, J. M. ROWSON, M. HESSE & H. SCHMID, *Pharmaceut Acta. Helv.* **40** (1965), im Druck.
 [2] A. K. KIANG & G. F. SMITH, *Proc. chem. Soc.* **1962**, 298.
 [3] H. HODSON & G. F. SMITH, *J. chem. Soc.* **1957**, 1877.
 [4] P. WILDER & A. WINSTON, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5598 (1955).
 [5] G. ALBERS-SCHÖNBERG, W. v. PHILIPSBORN, L. M. JACKMAN & H. SCHMID, *Helv.* **45**, 1406 (1962).
 [6] M. HESSE, W. v. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **47**, 878 (1964).
 [7] A. J. BIRCH, H. HODSON, B. MOORE & G. F. SMITH, *Proc. chem. Soc.* **1961**, 62, und darin zitierte Arbeiten.
 [8] J. A. HAMILTON, T. A. HAMOR, J. M. ROBERTSON & G. A. SIM, *Proc. chem. Soc.* **1961**, 63.
 [9] R. B. WOODWARD, N. C. YANG, T. J. KATZ, V. M. CLARK, J. HARLEY-MASON, R. F. J. INGLEBY & W. SHEPPARD, *Proc. chem. Soc.* **1960**, 76.
 [10] G. SPITELLER & M. SPITELLER-FRIEDMANN, *Tetrahedron Letters* **1963**, 147; E. CLAYTON & R. I. REED, *Tetrahedron* **19**, 1345 (1963).
 [11] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 674 (1965).
 [12] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, *Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry*, Elsevier, Amsterdam 1963.

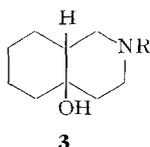
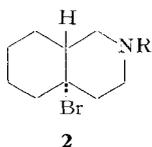
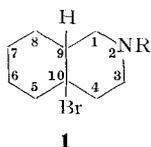
176. Die multiple Isomerisierung von Brom-decahydroisochinolin.

Decahydroisochinoline. I. Teil

von C. A. Grob und R. A. Wohl

(12. VIII. 65)

Für eine Untersuchung, über welche in einem anderen Zusammenhang berichtet wird¹⁾, wurden 10 β - und 10 α -Brom-N-methyl-decahydroisochinolin (**1a**) bzw. (**2a**)²⁾ sowie die entsprechenden N-Nor-Verbindungen **1b** bzw. **2b** benötigt. Während die 10 α -Formen **2a** und **2b** ohne Schwierigkeit durch Umsetzung der bekannten 10 β -Hydroxy-decahydroisochinoline (**3a**) und (**3b**) [1]³⁾ mit 33-proz. HBr in Eisessig erhältlich waren, traten bei Versuchen, diese in die *cis*-ringverknüpften 10 β -Isomeren **1** umzulagern, unerwartete Isomerisierungen ein. Im folgenden wird über die Struktur, Konfiguration und die physikalischen Eigenschaften dieser Bromide sowie über ihre Bildungsweise berichtet.



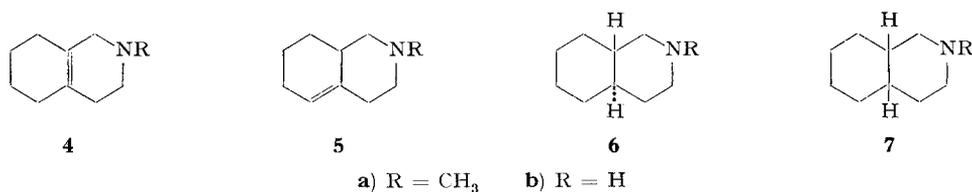
a) R = CH₃
 b) R = H

¹⁾ Vgl. die Dissertation R. A. WOHL, Basel 1965, sowie die Reihe Fragmentierungs-Reaktionen.

²⁾ Substituenten, welche auf der gleichen Seite der Molekalebene 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.

³⁾ In dieser Arbeit [1] wurde die Konfiguration offengelassen. Über die Zuordnung als 10 β -Hydroxy-Derivat wird später berichtet; vgl. Fussnote ¹⁾.

N-Methyl-decahydroisochinolin-Reihe. Bei der Umsetzung des 10 β -Hydroxy-N-methyl-decahydroisochinolins (**3a**) mit 33-proz. HBr in Eisessig bei 50° wurde praktisch nur das 10 α -Bromid **2a** erhalten. Dieses Bromid entstand ebenfalls aus N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**4a**) [1] [2] und dem $\Delta^{5,10}$ -Isomeren **5a** [3] bei der HBr-Anlagerung unter denselben Bedingungen. Die Bildung des Bromids **2a** aus den beiden Olefinen **4a** und **5a**, insbesondere aber die aussergewöhnlich leicht erfolgende HBr-Abspaltung mittels KOH in Methanol zum $\Delta^{9,10}$ -Olefin **4a** neben wenig $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5a** sprechen für die 10 α -Konfiguration **2a** mit *trans*-Ringverknüpfung. Das Fehlen der Bande eines $>CHBr$ -Protons im NMR.-Spektrum ist ebenfalls mit der Formulierung als tertiäres Bromid im Einklang. Das Bromid ist sogar als Salz instabil und spaltet leicht HBr ab. In siedendem Äthanol entstand das gleiche Olefingemisch wie bei der Behandlung mit Alkali. Die Hydrierung des Hydrobromids von **2a** über Palladium führte hauptsächlich zu 2-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**) [4] neben geringen Mengen des *cis*-Isomeren (**7a**) [4]. Die Hydrogenolyse erfolgt somit vorwiegend unter Retention.

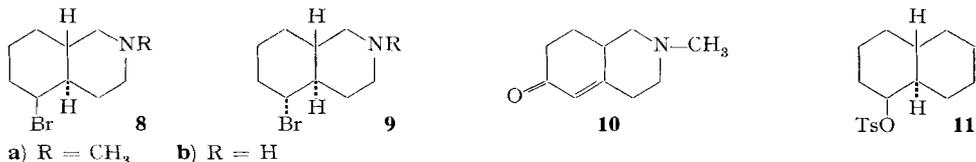


Bekanntlich wird die Differenz der freien Energie von *trans*- und *cis*-Decalin, welche 2,54 Kcal/Mol bei 25° beträgt [5], durch einen angulären Substituenten verringert. In gewissen Fällen ist das *cis*-Decalin-Derivat sogar stabiler [6]. Wird für die Differenz der freien Energie eines äquatorialen und eines axialen Bromatoms der in der Literatur angegebene Wert, nämlich 0,7 Kcal/Mol [7] angenommen, so ist das anguläre 10 α -Bromid **2a** bei 25° um 1,84 Kcal/Mol stabiler als das 10 β -Bromid **1a**, was einer Gleichgewichtskonzentration von nur 4% des letzteren entspricht. Bei höherer Temperatur sollte indessen der Anteil des 10 β -Bromids **1a** auf Kosten des 10 α -Bromids **2a** zunehmen, d. h. es sollte eine Isomerisierung eintreten.

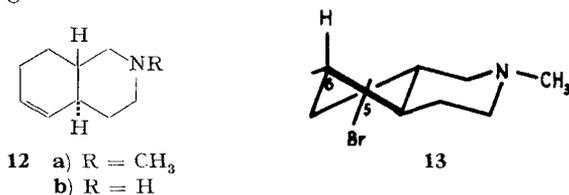
Bei der Behandlung des 10 β -Alkohols **3a** mit 33-proz. HBr in Eisessig bei 85° entstand tatsächlich ein Gemisch neuer Bromide, welche durch Kristallisation ihrer Hydrobromide in zwei Isomere aufgetrennt werden konnten. Keines stellte indessen das gesuchte 10 β -Bromid **1a** dar. Das gleiche Gemisch entstand zudem aus den $\Delta^{9,10}$ - und $\Delta^{5,10}$ -Olefinen **4a** bzw. **5a**, sowie aus dem 10 α -Bromid **2a**. Letzteres ist also offenbar ein Zwischenprodukt bei der Bildung der neuen Bromide.

Das schwerer lösliche Salz erwies sich auf Grund folgender Befunde als das Hydrobromid des 5 β -Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolins (**8a**). Für die axiale 5 β -Konfiguration des Bromatoms spricht die leicht und quantitativ erfolgende HBr-Abspaltung mit KOH in Methanol sowie in siedendem 50-proz. Äthanol, wobei das bekannte $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5a** gebildet wird. Letzteres war mit einer durch WOLFF-KISHNER-Reduktion von N-Methyl-6-oxo- $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin (**10**) erhaltenen authentischen Probe identisch [3]. Die Richtung der Elimination entspricht der in der Decalin-Reihe beobachteten, indem 1 α -Tosyloxy-*trans*-decalin (**11**) ebenfalls vorwiegend das trisubstituierte Olefin, nämlich $\Delta^{1,9}$ -Octalin ergibt [8]. Die Hydrierung

des 5 β -Bromids **8a** lieferte reines N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**), was die *trans*-Ringverknüpfung beweist. Eine der Hydrierung vorausgehende HBr-Abspaltung zum $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5a** kann ausgeschlossen werden, weil letzteres unter den vorliegenden Bedingungen praktisch quantitativ zu N-Methyl-*cis*-decahydroisochinolin (**7a**) hydriert wird.



Das leichter lösliche Salz bestand aus dem Hydrobromid des epimeren 5 α -Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolins (**9a**). Dies folgt aus dessen Reaktion mit LiBr in Aceton [9], welche zum gleichen Gleichgewichtsgemisch der 5 β - und 5 α -Bromide **8a** bzw. **9a** führt wie von reinem 5 β -Bromid aus. Das Gleichgewichtsgemisch setzt sich aus ca. 74% des äquatorialen 5 α -Bromids **9a** und ca. 26% des axialen 5 β -Bromids **8a** zusammen, wie anhand des IR.-Spektrums des Reaktionsgemisches geschätzt werden kann⁴⁾. Das äquatoriale 5 α -Bromid **9a** ergab durch HBr-Abspaltung mit KOH in Methanol ein Olefin, bei dem es sich um das noch unbekannte N-Methyl- $\Delta^{5,6}$ -*trans*-octahydroisochinolin (**12a**) handeln muss. Die Bildung dieses im Vergleich zum $\Delta^{5,10}$ -Isomeren **5a** weniger stabilen Olefins lässt sich am besten als Reaktion der Twist-Konstellation **13** deuten [10], denn nur in dieser Form ist die für eine Baseninduzierte Elimination geforderte *anti*-Periplanarität des 5 α -Bromatoms und des 6 β -Wasserstoffatoms erfüllt. Schliesslich ergab die Hydrierung des 5 α -Bromides **9a** über Nickel das N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**), was die *trans*-Ringverknüpfung bestätigt.



Wird der 10 β -Alkohol **3a** kürzere Zeit, nämlich ca. 10 Std., mit HBr in Eisessig bei 80° umgesetzt, so überwiegt das 5 β -Bromid **8a**, bei längerer Reaktionsdauer, nämlich 5 Tagen, das 5 α -Bromid **9a**. Demnach wird das weniger stabile axiale Isomere rascher gebildet, doch lagert es sich anschliessend mehrheitlich in das stabilere äquatoriale Isomere um.

Die den Bromiden **8a** und **9a** auf Grund ihres chemischen Verhaltens zugeordneten Konfigurationen werden durch ihre NMR.- und IR.-Absorption bestätigt. Bekanntlich unterscheiden sich axiale und äquatoriale Wasserstoffatome durch ihre chemische Verschiebung δ und durch die Breite der betreffenden Absorptionsbande im NMR.-Spektrum. Im ersten Fall beträgt die Halbwertsbreite der Bande $W_{1/2}$ ca. 20 c/s, im

⁴⁾ Die Genauigkeit ist in diesem Fall nur $\pm 10\%$. Eine genauere Bestimmung ist schwierig, da die schwache Bande von **8a** sowohl durch die Bande von **9a** als auch besonders durch eine Bande der im Gemisch noch vorhandenen N-Methyl-octahydroisochinoline überlappt wird.

zweiten ca. 7 c/s. Zudem absorbieren axiale Wasserstoffatome bei 0,5 bis 1 ppm höherem Felde als entsprechende äquatoriale Wasserstoffatome [11]. Wie Tab. 1 zeigt, entsprechen die Signale des $>CHBr$ -Protons in den NMR.-Spektren der Bromide **8a** und **9a** einem äquatorialen Wasserstoffatom ($W_{1/2} = 6$ c/s) bzw. einem axialen Wasserstoffatom ($W_{1/2} = 21$ c/s) mit $\delta = 4,46$ bzw. 3,67 ppm (bezogen auf Tetramethylsilan).

Was die IR.-Absorption betrifft, so ist, wie bei den meisten Substituenten am Cyclohexan-Sessel, die Frequenz der C-Br-Streckschwingung eines äquatorialen Bromatoms⁵⁾ höher als diejenige eines axialen Bromatoms⁶⁾ [12]. Zudem ist der molare Extinktionskoeffizient K der betr. Bande im Falle eines äquatorialen Bromatoms grösser als bei einem axialen Bromatom [12a]. Wie Tab. 1 zeigt, stimmen die Frequenzen der C-Br-Absorptionen der epimeren 5-Bromide **8a** und **9a** mit den obigen Zuordnungen überein.

Die Umsetzung des 10-Alkohols **3a** mit 33-proz. HBr in Eisessig unter drastischen Bedingungen, nämlich bei 140° oder mit 66-proz. wässriger HBr bei 115°,

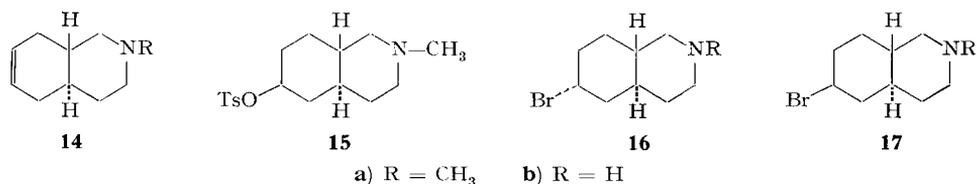


Tabelle 1. NMR.- und IR.-Absorption sowie pK_a -Werte (20°) der Brom-*N*-methyl-trans-decahydroisochinolone

Bromid	NMR.		IR.		pK_a	
	δ $>CHBr$ ppm	$W_{1/2}$ c/s	$\nu(C-Br)^a)$ cm ⁻¹	$K^b)$	pK_a^* (25% EtOH)	pK_a (H ₂ O)
(8a) 5 β axial	4,46	6 ^{c)}	677	37	9,37	9,50
(9a) 5 α äquat.	3,67	21 ^{d)}	696	165	9,20	9,38
(16a) 6 α axial	4,63	6 ^{e)}	698 ^{e)}	87	9,53	9,71
(17a) 6 β äquat.	3,86	23 ^{d)f)}	711	126	9,50	9,68 ^{g)}
(22a) 7 β axial	4,57	7 ^{e)}	700 ^{e)}	101	- ^{h)}	- ^{h)}
(21a) 7 α äquat.	3,90	23 ^{d)f)}	712	119	9,31	9,54
(2a) 10 α axial	–	–	744	82	8,66	8,84 ^{g)}

a) C-Br-Streckschwingung

b) molarer dekadischer Extinktionskoeffizient

c) äquatoriales Proton

d) axiales Proton

e) Die Frequenzen dieser sekundären axialen Bromatome liegen ausserhalb des bisherigen Literaturbereiches von 692–542 cm⁻¹ [12].

f) Dem A_2B_2X -System entsprechendes Nonett mit $J_{aa} = 11,2$ c/s und $J_{ae} = 4,3$ c/s.

g) extrapoliert

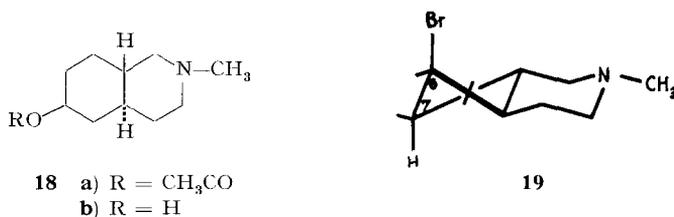
h) Infolge Substanzmangels nicht bestimmt

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

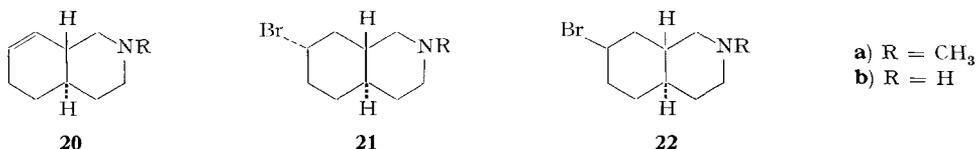
⁵⁾ Literaturbereich 833–682 cm⁻¹ [12].

⁶⁾ Literaturbereich 692–542 cm⁻¹ [12].

fürte zu einem Gemisch dreier weiterer isomerer Bromide, welche durch Kristallisation der Hydrobromide in ein schwerer lösliches und zwei leichter lösliche Salze aufgetrennt werden konnte. Eines der letzteren entstand ausschliesslich durch Anlagerung von HBr an das $\Delta^{5,6}$ -Olefin **12a** sowie an das $\Delta^{6,7}$ -Olefin **14a**, eine Verbindung, welche erstmals bei der Solvolyse von N-Methyl-6 β -tosyloxy-*trans*-decahydroisochinolin (**15**) erhalten wurde [13a⁷]. Bei der sehr leicht erfolgenden Abspaltung von HBr aus diesem Bromid mit KOH in Methanol wurden die obigen Olefine zurückgewonnen. Da ferner bei der Hydrierung des Bromides N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**) entstand, kann es sich bei diesem nur um das 6 α - oder 6 β -Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**16a**) oder (**17a**) handeln. Wie das NMR.-Spektrum zeigte (Tab. 1), besitzt es die 6 α -Konfiguration **16a** mit axialem Bromatom. Im Einklang mit dieser Zuordnung wird das Bromid durch Umsetzung mit Kaliumacetat in das 6 β -Acetoxy-Derivat **18a** umgewandelt, wie die anschliessende Verseifung zum bekannten 6 β -Hydroxy-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**18b**) [13] zeigte. Allerdings war die Ausbeute der Acetoxy-Verbindung **18a** gering, weil die Elimination zum $\Delta^{5,6}$ - und $\Delta^{6,7}$ -Olefin **12a** bzw. **14a** vorherrschte.



Hauptprodukt der Umsetzung des 10-Alkohols **3a** mit 66-proz. HBr bei 115° war ein zweites, leicht lösliches Hydrobromid, welches durch Kristallisation nicht in reiner Form erhältlich war. Es konnte jedoch durch N-Methylierung des unten beschriebenen 6 β -Brom-*trans*-decahydroisochinolins (**17b**) erhalten werden, so dass es sich um das entsprechende N-Methyl-Derivat **17a** handeln muss. Die 6-Stellung des Bromatoms folgt auch aus dessen Reaktion mit LiBr in Methyläthylketon, welche zum gleichen Epimerengemisch von 74% 6 β -Bromid **17a** und 26% 6 α -Bromid **16a** führt, wie die analoge Umsetzung des reinen 6 α -Bromids. Wie Tab. 1 zeigt, ist die NMR.- und IR.-Absorption der epimeren 6-Bromide mit diesen Zuordnungen im Einklang. Das 6 β -Bromid lieferte bei der HBr-Abspaltung mit KOH in Methanol vorwiegend das $\Delta^{6,7}$ -Olefin **14a** neben wenig $\Delta^{5,6}$ -Olefin **12a**. Vermutlich verläuft



⁷) Diese Autoren [13a] hatten es offengelassen, ob es sich um das $\Delta^{5,6}$ -Olefin **12a** oder um das $\Delta^{6,7}$ -Olefin **14a** handelt. Auf Grund der Verschiedenheit vom oben beschriebenen Eliminationsprodukt aus dem 5 α -Bromid **9a** ergibt sich, dass deren Olefin vorwiegend aus N-Methyl- $\Delta^{6,7}$ -*trans*-octahydroisochinolin (**14a**) besteht. Dies ist in Übereinstimmung mit der bekannten Tatsache, dass $\Delta^{2,3}$ -*trans*-Octalin-Derivate stabiler sind als die $\Delta^{1,2}$ -Isomeren [14].

diese Elimination über die Twist-Form **19**, in welcher das 6β -Bromatom und das *trans*-ständige 7α -Wasserstoffatom *anti*-periplanar stehen.

Das am schwersten lösliche Hydrobromid ergab bei der HBr-Abspaltung mit KOH in Methanol ein Gemisch des $\Delta^{6,7}$ -Olefins **14a** und eines weiteren unbekanntes Olefins, bei welchem es sich um das noch nicht beschriebene $\Delta^{7,8}$ -Olefin **20a** handeln muss. Die *trans*-Ringverknüpfung folgt aus der Bildung von N-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**) bei der Hydrierung dieses Bromids und der beiden daraus erhaltenen Olefine **14a** und **20a** über Nickel. In anbetracht der NMR.-Absorption des $>CHBr$ -Protons ($W_{1/2} = 23$ c/s) (Tab. 1) stellt dieses Bromid somit das äquatoriale 7α -Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**21a**) dar.

Im obigen Reaktionsgemisch des 10-Alkohols **3a** dürfte noch das mit **21a** epimere 7β -Bromid **22a** in geringer Menge enthalten sein. Die Isolierung durch Kristallisation gelang jedoch nicht. Es konnte indessen durch Umsetzung des 7α -Bromids **21a** mit Lithiumbromid in Methyläthylketon und chromatographische Auftrennung des gebildeten Epimerengemisches in reiner Form erhalten werden. Letzteres enthielt auf Grund des IR.-Spektrums 74% des 7α -Bromides **21a** und 26% des 7β -Bromides **22a**. Die axiale Lage des Bromatoms in letzterer Verbindung folgt wiederum aus dem NMR.-Spektrum (Tab. 1).

Die in Tab. 1 zusammengefassten Konfigurationen und Konstellationen der sieben isolierten Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinoline sind in bester Übereinstimmung mit den in 25-proz. Äthanol und in Wasser gemessenen pK_a^* - bzw. pK_a -Werten (Tab. 1, Kolonnen 5 und 6). Im Falle des 6β -Bromides **17a** und des 10α -Bromides **2a** mussten die pK_a -Werte durch Extrapolation der unvollständigen Titrationskurve geschätzt werden, da die Basen während der Bestimmung ausfielen.

Wie zu erwarten war [15], nimmt die Basizität der Aminobromide mit zunehmender Entfernung des Bromatoms von der Aminogruppe zu. So sind die 6-Bromide die stärksten Basen, das 10-Bromid die schwächste. Die 5- und 7-Bromide nehmen eine Mittelstellung ein. Sowohl von den 5- als auch von den 6-Bromiden ist jeweils das axiale Bromid die stärkere Base, was auf Grund der üblichen Dipolbetrachtungen [15] zu erwarten war. Bei den 6-Bromiden ist der Unterschied infolge des grösseren Abstandes der Aminogruppe geringer als bei den 5-Bromiden. Auffälligerweise ist das 5α -Bromid **9a** eine etwas schwächere Base als das 7α -Bromid **21a**, obwohl beide Verbindungen äquatoriale δ -Bromamine darstellen. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass der Abstand des C-5 Bromatoms von der Aminogruppe und dessen dielektrische Abschirmung durch das Lösungsmittel geringer sind.

Decahydroisochinolin-Reihe. Bei der analogen Umsetzung des 10β -Hydroxy-decahydroisochinolins (**3b**) [1a] mit HBr wurden wiederum je nach den Reaktionsbedingungen verschiedene Bromide erhalten. So ergab die Behandlung von **3b** mit 33-proz. HBr in Eisessig bei 50° oder mit 66-proz. HBr bei 20° nur 10α -Brom-decahydroisochinolin (**2b**). Dasselbe Bromid wurde durch Anlagerung von HBr an $\Delta^{9,10}$ -Octahydroisochinolin (**4b**) [1a] erhalten. Die HBr-Abspaltung aus dem Bromid **2b** mit KOH in Methanol erfolgt sehr leicht und führt zum $\Delta^{9,10}$ -Olefin **4b** und wenig $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5b**.

Die Behandlung des 10β -Alkohols **3b** mit 33-proz. HBr in Eisessig bei 85° ergab ein Gemisch des 5β -Bromides **8b** und des epimeren 5α -Bromides **9b**. Ersteres lieferte

durch HBr-Abspaltung das $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5b**⁸⁾, durch Hydrierung *trans*-Decahydroisochinolin (**6b**). Die Konfiguration wurde durch N-Methylierung zum oben beschriebenen N-Methyl-5 β -Bromid **8a** sichergestellt. Das 5 α -Bromid **9b** konnte nicht in reiner Form aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden, doch lieferte es nach N-Methylierung reines N-Methyl-5 α -Bromid **9a**.

Die Behandlung des 10-Alkoholes **3b** mit 66-proz. HBr bei 115° ergab ein weiteres Bromidgemisch, aus welchem durch Kristallisation der Hydrobromide 6 β -Brom-*trans*-decahydroisochinolin (**17b**) in reiner Form isoliert werden konnte. Die Stellung des Bromatoms wurde durch N-Methylierung zu 6 β -Brom-N-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**17a**) bewiesen. Die HBr-Abspaltung ergab vorwiegend $\Delta^{6,7}$ -*trans*-Octahydroisochinolin (**14b**) [16] neben wenig $\Delta^{5,6}$ -*trans*-Octahydroisochinolin (**12b**), die Hydrierung mit RANEY-Nickel reines *trans*-Decahydroisochinolin (**6b**).

Aus dem gleichen Bromidgemisch konnte durch fraktionierte Kristallisation der Hydrobromide auch 6 α -Brom-*trans*-decahydroisochinolin (**16b**) gewonnen werden. Dieses liess sich jedoch leichter durch Addition von HBr an ein Gemisch von $\Delta^{5,6}$ -*trans*-Octahydroisochinolin (**12b**) und $\Delta^{6,7}$ -*trans*-Octahydroisochinolin (**14b**) herstellen. Die Stellung des Bromatoms ergab sich aus der Bildung von 6 α -Brom-N-methyl-*trans*-octahydroisochinolin (**16a**) bei der N-Methylierung. **16b** lieferte bei der HBr-Abspaltung ein Gemisch von $\Delta^{5,6}$ -*trans*-Octahydroisochinolin (**12b**) und $\Delta^{6,7}$ -*trans*-Octahydroisochinolin (**14b**), bei der Hydrierung mit RANEY-Nickel reines *trans*-Decahydroisochinolin (**6b**).

Aus dem mittels 66-proz. HBr bei 115° erhaltenen Bromidgemisch wurden keine 7-Brom-decahydroisochinoline isoliert. Es ist jedoch sicher, dass sie sich darin befanden, da bei der HBr-Abspaltung mit KOH in Methanol ein Gemisch der Octahydroisochinoline **12b**, **14b** und $\Delta^{7,8}$ -*trans*-Octahydroisochinolin (**20b**) entstand. Die Anwesenheit des letzteren Olefins wurde dadurch nachgewiesen, dass die N-Methylierung ein Gemisch der N-Methyl-octahydroisochinoline **12a**, **14a** und **20a** lieferte.

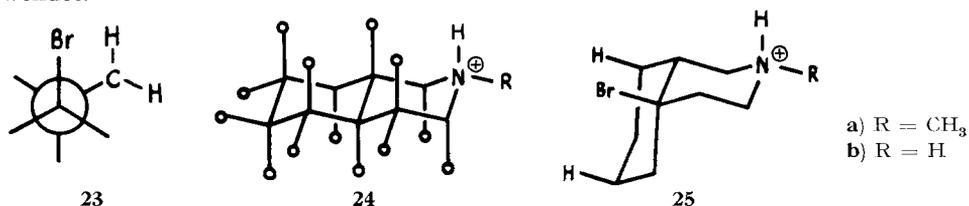
Diskussion. – Wie diese Versuche zeigen, entstehen aus dem 10-Alkohol **3** sowie aus dem zuerst gebildeten 10 α -Bromid **2** mit HBr je nach den Reaktionsbedingungen epimere 5-, 6- und 7-*trans*-Bromide. Mit zunehmender Temperatur und Reaktionsdauer steigt der Anteil der 6- und 7-Bromide, wobei die 6-Bromide überwiegen. Der Eintritt dieser multiplen Isomerisierung ist einerseits thermodynamisch, d. h. durch eine Abnahme der freien Energie des Systems, und andererseits kinetisch, d. h. durch das Vorhandensein eines Reaktionsweges bedingt.

Eine der treibenden Kräfte der Isomerisierung stellt zweifellos die an Molekelmodellen feststellbare sterische Wechselwirkung zwischen dem Bromatom und γ -ständigen Methylengruppen dar. Die Anzahl dieser schiefgestaffelten Brom- γ -Methylen-Wechselwirkungen gemäss **23**⁹⁾, welche in der Zweissel-Konformation des *trans*-Decahydroisochinolins **24** auftreten, sind in Tab. 2 aufgeführt. Die Tabelle enthält zudem die aus diesen Wechselwirkungen berechneten Beiträge zur freien Energie

⁸⁾ Das Pikrat des $\Delta^{5,10}$ -Olefinen **5b** schmilzt bei 156°. Eine von GREWE *et al.* [1a] durch Wasserabspaltung aus 10 β -Hydroxy-decahydroisochinolin (**3b**) erhaltene (tiefersiedende) Fraktion sollte mit dem Olefin **5b** identisch sein, wies aber einen Schmelzpunkt des Pikrates von 164° auf. Da die Nacharbeitung nach den Angaben von GREWE nicht gelang, konnte dieser Punkt nicht weiter verfolgt werden.

⁹⁾ In der englischen Literatur als «*gauche*-propyl bromide interaction» bezeichnet [7b].

ΔF_S des betreffenden Brom-decahydroisochinolins. Für eine einzelne Brom- γ -Methylen-Wechselwirkung **23** wurde der übliche Wert, nämlich 0,35 Kcal/Mol [7b]¹⁰⁾ verwendet.



Wie ersichtlich, entspricht die Richtung der Isomerisierung recht gut der Abnahme der sterischen Wechselwirkungen bzw. der damit verbundenen Abnahme der freien Energie. Für die einstweilen hypothetischen 10 β -Brom-decahydroisochinolone (**25**) bzw. (**1**), deren Energie infolge der *cis*-Ringverknüpfung um drei schiefgestaffelte *n*-Butan-Teilkonformationen zu je 0,9 Kcal/Mol [6a] erhöht ist, beträgt das sterische Inkrement der freien Energie 3,4 Kcal/Mol. Die Herstellung dieser Verbindungen durch Isomerisierung der 10 α -Bromide **2a** bzw. **2b** dürfte daher nicht möglich sein¹¹⁾.

Wie allgemein angenommen wird [7], sind äquatoriale Bromide um ca. 0,7 Kcal/Mol stabiler als die entsprechenden axialen Bromide. Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem aus den gemessenen Gleichgewichtskonstanten der Epimerisierung der 5-, 6- und 7-Bromide bei 80° errechneten Wert, nämlich 0,73 Kcal/Mol. Die dazu verwendete Äquilibrierungsreaktion mit Lithiumhalogenid (FINKELSTEIN-

Tabelle 2. Sterische und elektrostatische Wechselwirkungen in den Brom-decahydroisochinolinen

Bromid	Schiefgestaffelte Br- γ -CH ₂ -Wechselwirkungen	ΔF_S ^{a)} Kcal/Mol	$\Delta pK_a^{*b)}$	ΔF_E ^{c)} Kcal/Mol	$\Delta F_{tot}^{d)}$ Kcal/Mol
10 β - (1a)	2 ^{e)}	3,4	1,00 ^{f)}	1,34	4,74
10 α - (2a)	4	1,4	0,84	1,13	2,53
5 β - (8a)	3	1,05	0,13	0,17	1,22
5 α - (9a)	1	0,35	0,30	0,40	0,75
7 β - (22a)	2	0,7	0,04 ^{g)}	0,05	0,75
6 α - (16a)	2	0,7	-0,03	-0,04	0,66
7 α - (21a)	0	0	0,19	0,25	0,25
6 β - (17a)	0	0	0	0	0

a) Sterisches Inkrement der freien Energie

b) gegenüber dem 6 β -Bromid (**17a**); vgl. Tab. 1

c) Elektrostatisches Inkrement der freien Energie

d) Totales Inkrement der freien Energie = $\Delta F_S + \Delta F_E$

e) In diesem *cis*-ringverknüpften Bromid kommen drei «schiefgestaffelte *n*-Butan-Wechselwirkungen» zu 0,9 Kcal/Mol hinzu [6a].

f) Geschätzter pK_a^* -Wert 8,50

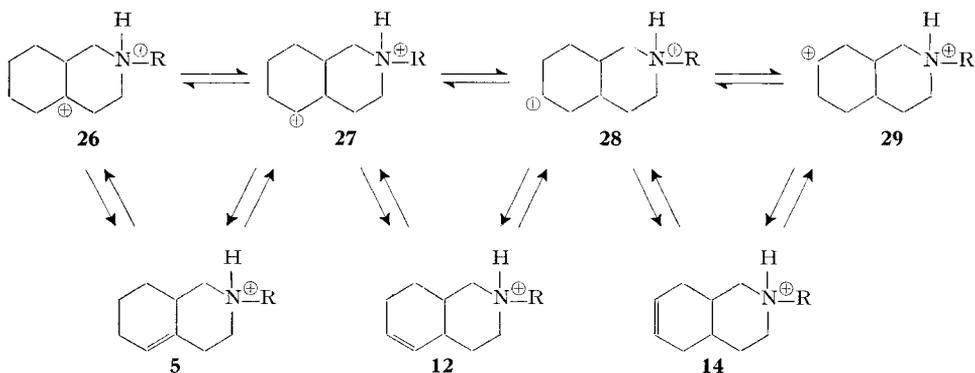
g) Geschätzter pK_a^* -Wert 9,46

¹⁰⁾ Dieser Wert ist die Hälfte des Unterschiedes der freien Energie von axialem und äquatorialem Brom [7].

¹¹⁾ Über Versuche zur kinetisch gelenkten Synthese von 10 β -Halogendecahydroisochinolinen wird später berichtet, vgl. Fussnote¹⁾.

Reaktion) dürfte allgemein zur Bestimmung der relativen Stabilität epimerer Halogenide geeignet sein.

Als zusätzliche treibende Kraft der Isomerisierung des 10 α -Bromids zu den 6- und 7-Bromiden kommt die Abstossung zwischen dem C-Br-Dipol und dem positiven Zentrum am Stickstoffatom der betreffenden Salze hinzu. Dieser elektrostatische Effekt nimmt mit dem Abstand zwischen dem Dipol und dem kationischen Zentrum ab und erklärt auch, weshalb keine Wanderung des Bromatoms in den N-haltigen Ring beobachtet wird. Aus dem Unterschied des pK_a^* -Wertes des betreffenden Bromides und dem pK_a^* -Wert des als Bezugssubstanz gewählten 6 β -Bromides **17a** wurde nach der Gleichung $\Delta F = 2,303 RT \Delta pK_a^*$ ein elektrostatisches Inkrement berechnet. Die ΔpK_a^* -Werte und die dazugehörigen Inkremente der freien Energie ΔF_E sind ebenfalls in Tabelle 2 enthalten. Ferner sind dort als ΔF_{tot} die Summen der sterischen und elektrostatischen Inkremente aufgeführt. Diese stimmen mit der experimentell feststellbaren Stabilitätsreihe überein.



Was den Mechanismus der multiplen Isomerisierung betrifft, so spricht die praktisch alleinige Bildung des 10 α -Bromids **2** mit HBr unter milden Bedingungen, und zwar sowohl aus dem 10-Alkohol **3** als auch aus den $\Delta^{9,10}$ - und $\Delta^{5,10}$ -Olefinen **4** und **5**, für das Auftreten des tertiären Carbonium-Ions **26** als erste Zwischenstufe. Erst bei höherer Temperatur oder nach längerer Reaktionszeit tritt die Umlagerung zu den sekundären Carbonium-Ionen **27**, **28** und **29**, den Vorläufern der 5-, 6- und 7-Bromide ein. Das 10 α -Bromid **2a** stellt somit das kinetisch bedingte Produkt dar.

Für die Bildung des umgelagerten C-5 Kations **27** aus dem C-10 Kation **26** kommen zwei Mechanismen in Frage, nämlich eine direkte Hydridverschiebung **26** \rightarrow **27** und eine Protonabspaltung zum $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5**, gefolgt von einer Protonanlagerung zum sekundären Carbonium-Ion **27**. Bei dieser würde es sich um eine *anti*-MARKOWNIKOW-Addition handeln, welche deshalb zur Geltung kommt, weil dabei ein elektrostatisch stabileres Kation gebildet wird. Für die Richtung der Isomerisierung ist aber entscheidend, dass das durch Koordinierung von Bromid-Ion gebildete 5 β -Bromid **8** thermodynamisch stabiler ist.

Für den Weg über das $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5** spricht die ausserordentlich leicht erfolgende Bildung dieser Verbindung neben dem $\Delta^{9,10}$ -Isomeren **4** durch HBr-Abspaltung aus dem 10 α -Bromid **2**, sogar in Abwesenheit von Alkali. Zudem wird bei der Isomerisierung von **2** zunächst das axiale 5 β -Bromid **8** gebildet, wie bei der diaxialen *trans*-

Addition von HBr an das $\Delta^{5,10}$ -Olefin **5** zu erwarten wäre. Durch wiederholte Ionisierung zum Kation **27** kann das 5β -Bromid **8** allmählich in das stabilere äquatoriale 5α -Bromid **9** übergehen.

Die Bildung der epimeren 6- und 7-Bromide kann wiederum durch Abspaltung und Wiederanlagerung von HBr, d. h. über die $\Delta^{5,6}$ - und $\Delta^{6,7}$ -Olefine **12** und **14** formuliert werden. Andererseits ist die direkte Umlagerung des C-5-Kations **27** zum C-6-Kation **28** durch Hydridverschiebung nicht auszuschliessen. Ein solcher Mechanismus wurde von WHITMORE [17a] zur Erklärung der bei sekundären Halogeniden häufig auftretenden Umlagerungen [17] angenommen. Er wurde auch bei der durch FeBr_3 katalysierten Isomerisierung von 1,2-Dibromcyclohexan zu *trans*-1,4-Dibromcyclohexan postuliert [18]. Eine Entscheidung zugunsten des einen oder anderen Mechanismus ist zur Zeit nicht möglich.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für einen Forschungskredit. Der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., Basel, danken wir für die Überlassung grösserer Mengen von β -(Cyclohexen-1-yl)-äthylamin [19], welches uns zur Herstellung der Ausgangsalkohole **3a** und **3b** diente [1].

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis $200^\circ \pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$. Die IR.- und NMR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Spektrometer Modell 125, bzw. auf einem VARIAN A 60 aufgenommen.

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 abgedampft.

10\alpha-Brom-decahydroisochinolin-hydrobromid (**2b**). 6,98 g (45 mMol) 10\beta-Hydroxy-decahydroisochinolin (**3b**) ($1a_2^3$) wurden unter Eiskühlung mit 40 ml 33-proz. HBr in Eisessig versetzt und im Bombenrohr während 14 Std. bei $45\text{--}50^\circ$ gehalten. Eindampfen am RV¹²) und mehrmaliges Umkristallisieren aus absolutem Äthanol/Äther ergab 6,3 g (47%) weisse Kristalle, Smp. $110\text{--}114^\circ$. Das gleiche Bromid wurde durch Stehenlassen von **3b** mit 66-proz. wäss. HBr während einer Woche bei Zimmertemp. erhalten.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NBr}_2$ (299,06) Ber. C 36,15 H 5,73 Br 53,44% Gef. C 36,18 H 5,90 Br 53,24%

10\alpha-Brom-2-methyl-decahydroisochinolin-hydrobromid (**2a**). 11,85 g (70 mMol) 10\beta-Hydroxy-2-methyl-decahydroisochinolin (**3a**) [1^3] wurden unter Eiskühlung mit 70 ml 33-proz. HBr in Eisessig versetzt und im Bombenrohr 14 Std. auf 50° erwärmt. Die Lösung wurde am RV eingedampft, zweimal mit 50 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Umkristallisieren des Rückstandes aus abs. Äthanol/Äther lieferte nach 2-tägigem Stehenlassen bei -20° 9,4 g (43%) sehr hygroskopische, weisse Kristalle, Smp. ca. 135° , von denen keine befriedigende Analyse erhalten werden konnte. Die Base wurde unter Eiskühlung wie üblich freigesetzt und die berechnete Menge Pikrinsäure zugegeben. *Pikrat* aus Methyläthylketon, Smp. $138\text{--}138,5^\circ$, Ausbeute 10,0 g (31%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}_4\text{Br}$ Ber. C 41,66 H 4,59 Br 17,32 N 12,15%
(461,28) Gef. „ 41,93 „ 4,68 „ 16,83 „ 11,92%

Die freie Base ist eine farblose Flüssigkeit, welche sehr leicht HBr abspaltet.

Dasselbe Bromid **2a** wurde unter den obigen Bedingungen aus 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**4a**) und 2-Methyl- $\Delta^{6,10}$ -octahydroisochinolin (**5a**) erhalten. Kochen des Hydrobromides in Äthanol während 6 Std. ergab das gleiche Olefingemisch wie bei der HBr-Abspaltung mit methanolischer KOH. Dieses bestand mehrheitlich aus 2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin neben weniger 2-Methyl- $\Delta^{6,10}$ -octahydroisochinolin. Die N-Methylierung von **2b** nach ESCHWEILER-CLARKE mit Ameisensäure und Formaldehyd führte erwartungsgemäss zum gleichen Olefingemisch. Stehenlassen des Ausgangsalkoholes **3a** mit 66-proz. wäss. HBr bei 20° ergab gemäss dem

¹²) Vakuum-Rotationsverdampfer.

IR.-Spektrum nach 4 Tagen ein Gemisch von viel Ausgangsalkohol und 10α -Bromid **2a**, nach 12 Tagen überwiegend 10α -Bromid **2a** neben wenig Ausgangsalkohol, und nach 4 Wochen ein Gemisch von 10α -Bromid **2a** und wenig 5β -Bromid **8a**. Letzteres Gemisch wurde auch durch Behandeln mit 66-proz. HBr während 14 Std. bei 52° erhalten.

5 β -Brom-trans-decahydroisochinolin-hydrobromid (8b). 24,8 g (0,16 Mol) 10β -Hydroxy-decahydroisochinolin (**3b**) [1a] wurden mit 140 ml 33-proz. HBr in Eisessig im Bombenrohr während 14 Std. bei 85° gehalten. Die Lösung wurde am RV eingedampft, zweimal mit 80 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Zweimaliges Umkristallisieren des Rückstandes aus abs. Äthanol/Äther ergab 13 g (27%) hygroskopische weisse Kristalle von reinem **8b**, Smp. 167° .
 $C_9H_{17}NBr_2$ (299,06) Ber. C 36,15 H 5,73 Br 53,44% Gef. C 35,87 H 6,08 Br 53,70%

Pikrat von 8b aus Äthanol, Smp. $170,5$ – $171,5^\circ$. Die freie Base bildet hygroskopische weisse Kristalle, welche sich an der Luft zersetzen. Die Hydrierung der freien Base (wie auch des Basengemisches aus dem Rohprodukt) mit RANEY-Nickel W7 [20] in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines trans-*Decahydroisochinolin (6b)*; *Pikrat* (aus Methanol), Smp. 176 – 177° (Lit. [4a]: 177°).

Das in der 1. Mutterlauge von **8b** verbleibende Hydrobromid konnte nicht rein isoliert werden. Da die N-Methylierung mit Ameisensäure und Formaldehyd vorwiegend 5α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**9a**) ergab, handelte es sich um *5 α -Brom-trans-decahydroisochinolin (9b)*.

5 β -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin-hydrobromid (8a). – a) 28,8 g (0,17 Mol) 10β -Hydroxy-2-methyl-decahydroisochinolin (**3a**) [1] wurden unter Eiskühlung mit 140 ml 33-proz. HBr in Eisessig versetzt und im Bombenrohr während 48 Std. bei 85° gehalten. Eindampfen am RV, zweimaliges Versetzen mit 80 ml abs. Äthanol und erneutes Eindampfen ergab 55 g Bromidgemisch. Dreimaliges Umkristallisieren aus abs. Äthanol/Äther ergab 10,1 g (19%) weisse Kristalle von reinem **8a**, Smp. 151 – 153° .
 $C_{10}H_{19}NBr_2$ (313,09) Ber. C 38,36 H 6,12 Br 51,05% Gef. C 38,26 H 6,20 Br 50,90%

b) Das gleiche Bromid **8a** wurde durch N-Methylierung von **8b** nach ESCHWEILER-CLARKE erhalten. 1,09 g (5 mMol) **8b** in Form der freien Base wurden mit 2,1 ml 85-proz. Ameisensäure und 0,45 ml 38-proz. Formalin-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde 3 Std. bei Zimmertemperatur gehalten und anschliessend 5 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss erwärmt. Die abgekühlte Lösung wurde mit HBr versetzt und am RV eingedampft. Die wie üblich isolierte freie Base wurde mit HBr in Eisessig versetzt und die Lösung erneut am RV eingedampft. Das zurückbleibende Salz war nach Kristallisation aus abs. Äthanol/Äther mit obigem Bromid **8a** identisch. Ausbeute 1,24 g (79%).

Die Hydrierung der freien Base, wie auch des Basengemisches aus dem Rohprodukt, mit RANEY-Nickel W7 [20] in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines 2-Methyl-trans-decahydroisochinolin (**6a**); *Pikrat* (aus Aceton), Smp. 233 – 237° (Lit. [4]: 237°).

5 α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin-hydrobromid (9a). Die bei der obigen Herstellung von **8a** aus **3a** erhaltene erste Mutterlauge wurde eingedampft. Nach 4maligem Umkristallisieren des Rückstandes aus abs. Äthanol/Äther wurden 4,2 g (8%) weisse Kristalle von reinem **9a** erhalten, Smp. $154,5$ – $155,5^\circ$.
 $C_{10}H_{19}NBr_2$ (313,09) Ber. C 38,36 H 6,12 N 4,47% Gef. C 38,23 H 6,10 N 4,49%

Die Hydrierung der freien Base mit RANEY-Nickel W7 in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines 2-Methyl-trans-decahydroisochinolin (**6a**); *Pikrat* (aus Aceton), Smp. 233 – 237° (Lit. [4]: 237°).

Epimerisierung von 8a und 9a. 939 mg (3 mMol) Hydrobromid **8a** wurden mit 5 g LiBr in 50 ml abs. Aceton während 5 Tagen unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung am RV eingedampft, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und 5mal mit 30 ml Äther extrahiert, um Kondensationsprodukte des Acetons zu entfernen. Hierauf wurde die Base wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 590 mg (85%) einer leicht gelblichen Flüssigkeit erhalten wurden. Das gleiche Gemisch wurde auch ausgehend vom Hydrobromid **9a** erhalten und enthielt auf Grund des IR.-Spektrums vorwiegend die beiden Bromide **8a** und **9a** neben N-Methyl-octahydroisochinolin. Das Verhältnis der beiden Bromide wurde mittels der durch die C-Br-Streckschwingung verursachten beiden Banden bestimmt (vgl. Tab. 1).

6 α -Brom-trans-decahydroisochinolin-hydrobromid (16b). 5,49 g (40 mMol) eines Gemisches von $\Delta^{5,6}$ -trans-Octahydroisochinolin (**12b**) und $\Delta^{6,7}$ -trans-Octahydroisochinolin (**14b**) [16] wurden unter

Eiskühlung mit 40 ml 33-proz. HBr in Eisessig versetzt und im Bombenrohr während 14 Std. bei 55° gehalten. Die Lösung wurde am RV eingedampft, zweimal mit 25 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Mehrmaliges Umkristallisieren des Rohproduktes aus abs. Äthanol und wenig Äther ergab 3,2 g (27%) weisse Kristalle von **16b**, Smp. 185–186,5°.

$C_9H_{17}NBr_2$ (299,06) Ber. C 36,15 H 5,73 Br 53,44% Gef. C 36,24 H 5,88 Br 53,21%

Die Hydrierung der freien Base mit RANEY-Nickel W7 in Methanol ergab gemäss dem IR-Spektrum reines trans-Decahydroisochinolin (**6b**); Pikrat (aus Methanol), Smp. 176–177° (Lit. [4a]: 177°).

α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin-hydrobromid (**16a**). – a) 7,56 g (50 mMol) eines Gemisches der Olefine **12a**, **14a** und **20a** (Olefinmisch «B») wurden mit 50 ml 33-proz. HBr in Eisessig im Bombenrohr während 14 Std. bei 55° gehalten. Eindampfen wie oben und mehrmaliges Umkristallisieren aus abs. Äthanol/Äther ergab 4,3 g (27,5%) leicht hygroskopische, weisse Kristalle, Smp. 182–184°.

$C_{10}H_{19}NBr_2$ (313,09) Ber. C 38,36 H 6,12 Br 51,05% Gef. C 38,45 H 6,22 Br 50,71%

Das Bromid **16a** wird in höherer Ausbeute aus den allerdings schwerer zugänglichen Olefinen 2-Methyl- $\Delta^{5,6}$ -trans-octahydroisochinolin (**12a**) oder 2-Methyl- $\Delta^{6,7}$ -trans-octahydroisochinolin (**14a**) erhalten.

Die wie üblich erhaltene freie Base wurde durch Sublimation bei 50–60°/0,005 Torr gereinigt: weisse Kristalle, Smp. 57,5°.

$C_{10}H_{18}NBr$	Ber. C 51,73	H 7,81	Br 34,42	N 6,03%
(232,17)	Gef. ,, 51,77	,, 7,63	,, 34,19	,, 5,92%

b) Der Versuch, **16a** aus β -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**18b**) [13] durch Behandeln mit 33-proz. HBr in Eisessig im Bombenrohr während 14 Std. bei 45° herzustellen, lieferte ein Gemisch von viel Ausgangsalkohol und verschiedenen Bromiden. Dagegen ergab Stehenlassen des gleichen Alkohols mit 66-proz. wäss. HBr während 4 Tagen bei Zimmertemperatur ein Gemisch von Ausgangsalkohol und dem gewünschten Bromid **16a**.

c) Die Methylierung von α -Brom-trans-decahydroisochinolin (**16b**) mit Ameisensäure und Formaldehyd lieferte in praktisch quantitativer Ausbeute **16a** neben wenig 2-Methyl-octahydroisochinolin-Gemisch. Die Base wurde mit 10-proz. wässriger HBr kongosauer gestellt, am RV eingedampft, zweimal nacheinander mit abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Umkristallisieren des Rückstandes aus abs. Äthanol/Äther ergab das reine Hydrobromid **16a**.

Die aus der freien Base **16a** mit Magnesium in abs. Tetrahydrofuran wie üblich hergestellte GRIGNARD-Verbindung liess sich wider Erwarten mit Sauerstoff nicht zum bekannten α -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin [13] oxydieren.

Überführung von α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**16a**) in β -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**18b**) [13].

1,88 g (6 mMol) Hydrobromid **16a** wurden nach der Vorschrift von REICHSTEIN *et al.* [21] mit 7 g Kaliumacetat, 2 ml Wasser, 3,2 ml Acetanhydrid in 32 ml Dimethylformamid während 6 Std. bei 110° im Rückfluss gehalten. Die abgekühlte Lösung wurde mit 2N HCl kongosauer gestellt und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde mit 15 ml 20-proz. Natronlauge versetzt und über Nacht stehengelassen. Übliches Aufarbeiten ergab 890 mg farblose Flüssigkeit, welche im IR-Spektrum eine schwache Bande von freiem Hydroxyl bei 2,77 μ zeigte. Durch Vakuumdestillation wurde neben 700 mg 2-Methyl-trans-octahydroisochinolin-Gemisch (Sdp. bis 90°/15 Torr) 70 mg einer zähflüssigen, alkoholreichen Fraktion von Sdp. 140°/15 Torr erhalten, welche noch tiefersiedendes Olefin-Gemisch enthielt. Zur Isolierung des reinen Alkoholes wurde die Fraktion in wenig abs. Äther gelöst und an 4 g neutralem Alox nach BROCKMANN in abs. Äther chromatographiert. Die Eluierung mit abs. Äther ergab zunächst die 2-Methyl-trans-octahydroisochinoline. Anschliessende Eluierung mit Methanol ergab 32 mg (3%) praktisch reines β -Hydroxy-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**18b**) [13].

Bei der Reaktion des Hydrobromides **16a** mit Kaliumacetat in Eisessig wurde ein ähnliches Reaktionsgemisch erhalten wie mit Kaliumacetat in Dimethylformamid. Die Reaktionen mit Kaliumacetat in Äthanol oder in wässrigem Eisessig, ferner die Solvolyse in reinem 50-proz. Äthanol oder in Anwesenheit von PbO oder 2 Äquivalenten Triäthylamin, sowie die Solvolyse in 50-proz. Aceton in Anwesenheit von AgNO₃ lieferten Reaktionsgemische, welche gemäss IR-Spektrum beinahe keinen Alkohol enthielten.

6 β -Brom-trans-decahydroisochinolin-hydrobromid (17b). 15,5 g (0,1 Mol) 10 β -Hydroxy-decahydroisochinolin (**3b**) [1a] wurden mit 50 ml 66-proz. wäss. HBr im Bombenrohr 14 Std. auf 115° erhitzt. Die Lösung wurde am RV eingedampft, zweimal mit 40 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde mit warmem Aceton digeriert, die Kristalle abgenutscht und mit wenig kaltem Aceton gewaschen. Dreimaliges Umkristallisieren aus abs. Äthanol/Äther ergab 4,5 g (15%) **17b** als weisse Kristalle, Smp. 208°.

$C_9H_{17}NBr_2$ (299,06) Ber. C 36,15 H 5,73 Br 53,44% Gef. C 36,45 H 5,91 Br 53,38%

Die freie Base bildet weisse Nadeln, Smp. 99,5°.

$C_9H_{16}NBr$	Ber. C 49,55	H 7,39	Br 36,63	N 6,42%
(218,14)	Gef. ,, 49,21	,, 7,68	,, 36,39	,, 6,14%

Die Hydrierung der freien Base mit RANEY-Nickel W7 in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines trans-*Decahydroisochinolin* (**6b**); *Pikrat* (aus Methanol), Smp. 176–177° (Lit. [4a]: 177°).

Zur Herstellung von **17b** können an Stelle von **3b** die $\Delta^{9,10}$ -, $\Delta^{5,10}$ -, $\Delta^{5,6}$ -*trans*-, $\Delta^{6,7}$ -*trans*- und $\Delta^{7,8}$ -*trans*-Octahydroisochinoline, sowie die 10 α -, 5 α -, 5 β - und 6 α -Brom-*trans*-decahydroisochinoline eingesetzt werden, da unter den obigen Bedingungen immer das gleiche Reaktionsgemisch erhalten wird.

6 β -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin-hydrobromid (17a). 10,9 g (50 mMol) 6 β -Brom-*trans*-decahydroisochinolin (**17b**) wurden mit 21 ml 85-proz. Ameisensäure und 4,5 ml 38-proz. Formalin-Lösung methyliert (vgl. **8a**). Die Reaktionslösung wurde mit 3,7 ml 66-proz. HBr versetzt, am RV eingedampft, zweimal mit 35 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Die Umkristallisation des Rückstandes aus abs. Äthanol/Äther ergab 8,3 g (53%) weisse, sehr hygroskopische Kristalle, Smp. 155–155,5°.

$C_{10}H_{19}NBr_2$ (313,09) Ber. C 38,36 H 6,12 Br 51,05% Gef. C 37,91 H 6,29 Br 50,70%

Die wie üblich erhaltene freie Base wurde durch Sublimation bei 50–60°/0,01 Torr gereinigt: weisse Kristalle, Smp. 77–78°.

$C_{10}H_{18}NBr$	Ber. C 51,73	H 7,81	Br 34,42	N 6,03%
(232,17)	Gef. ,, 51,98	,, 7,93	,, 34,18	,, 5,75%

Die Hydrierung der freien Base mit RANEY-Nickel W7 in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines 2-Methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**6a**); *Pikrat* (aus Aceton), Smp. 233–237° (Lit. [4]: 237°).

Epimerisierung von 16a und 17a. 939 mg (3 mMol) Hydrobromid **17a** wurden mit 5 g LiBr in 50 ml Methyläthylketon während 5 Tagen im Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde hierauf am RV eingedampft, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und 5mal mit 30 ml Äther extrahiert, um Kondensationsprodukte des Methyläthylketons zu entfernen. Hierauf wurde die Base wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 640 mg (92%) leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten wurden. Das gleiche Gemisch wurde auch ausgehend vom Hydrobromid **16a** erhalten. Es enthielt auf Grund des IR.-Spektrums vorwiegend die beiden Bromide **16a** und **17a** neben den beiden Olefinen **12a** und **14a**. Das Verhältnis der beiden Bromide wurde wiederum mittels der durch die C-Br-Streckschwingung verursachten beiden Banden bestimmt (vgl. Tab. 1).

Durch Versetzen des Basengemisches mit HBr, Eindampfen am RV und Umkristallisieren des Rückstandes aus abs. Äthanol-Äther war es nicht möglich, das reine Hydrobromid **17a** zu gewinnen, da sich **16a** wegen seiner bedeutend geringeren Löslichkeit anreicherte.

7 α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin-hydrobromid (21a). 50,75 g (0,3 Mol) 10 β -Hydroxy-2-methyl-decahydroisochinolin (**3a**) [1] wurden mit 170 ml 66-proz. wäss. HBr im Bombenrohr 14 Std. auf 115° erhitzt. Das entstehende Reaktionsgemisch wurde auch ausgehend von allen Hydroxy-2-methyl-*trans*-decahydroisochinolin, 2-Methyl-*(trans)*-octahydroisochinolin und Brom-2-methyl-*trans*-decahydroisochinolin erhalten. Die abgekühlte Lösung wurde am RV eingedampft, zweimal mit 75 ml abs. Äthanol versetzt und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde unter Erwärmen in möglichst wenig Aceton gelöst und die Lösung wieder sorgfältig eingedampft, bis sie nur noch sehr wenig Aceton enthielt. Mehrtägiges Stehenlassen bei –15° lieferte einen Niederschlag, welcher abfiltriert und mit wenig kaltem Aceton gewaschen wurde.

Mehrmalige Umkristallisation aus abs. Äthanol/Äther ergab 7,4 g (8%) leicht hygroskopische, weisse Kristalle, Smp. 185–187°.

$C_{10}H_{19}NBr_2$ (313,09) Ber. C 38,36 H 6,12 Br 51,05% Gef. C 38,58 H 6,40 Br 50,75%

Die wie üblich erhaltene *freie Base* wurde durch Sublimation bei 40–60°/0,005 Torr gereinigt: weisse Kristalle, Smp. 44,5°.

$C_{10}H_{18}NBr$	Ber. C 51,73	H 7,81	Br 34,42	N 6,03%
(232,17)	Gef. „ 51,79	„ 7,75	„ 34,21	„ 5,77%

Eindampfen der acetonischen Mutterlauge und Umkristallisieren des Rückstandes aus abs. Äthanol/Äther ergab 3,8 g (4%) 6 α -Brom-2-methyl-*trans*-decahydroisochinolin-hydrobromid (**16a**).

Durch direkte Umkristallisation des Rückstandes, welcher nach dem Eindampfen des mit HBr erhaltenen Reaktionsgemisches zurückgeblieben war, aus abs. Äthanol-Äther wurde ebenfalls das Hydrobromid **21a** erhalten, aber in schlechterer Ausbeute als bei der oben beschriebenen Methode.

Die aus der freien Base **21a** mit Magnesium in Tetrahydrofuran wie üblich hergestellte GRIGNARD-Verbindung liess sich, wie bereits die entsprechende Verbindung aus dem Bromid **16a**, mit Sauerstoff nicht oxydieren.

p-Toluolsulfonat von 7 β -Brom-2-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**22a**). 1,85 g (8 mMol) 7 α -Brom-2-methyl-*trans*-decahydroisochinolin (**21a**) in Form der freien Base wurden in 60 ml Methyläthylketon mit 5 g Lithiumbromid während 4 Tagen auf 80° erhitzt. Die Lösung wurde hierauf mit wässrigem HBr kongosauer gestellt und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ml Wasser versetzt und 5mal mit 30 ml Äther extrahiert, um Kondensationsprodukte des Methyläthylketons zu entfernen. Aus der wässrigen Phase wurden die Basen wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 1,62 g leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten wurden. Diese bestand gemäss dem IR.-Spektrum aus den beiden Bromiden **21a** und **22a** und den beiden Olefinen **14a** und **20a**. Das Basengemisch wurde mit wässriger HBr angesäuert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal mit 20 ml abs. Äthanol versetzt, jeweils wieder eingedampft und dann aus abs. Äthanol/Äther umkristallisiert. Die gewonnenen Kristalle bestanden hauptsächlich aus 7 α -Brom-2-methyl-*trans*-decahydroisochinolin-hydrobromid (**21a**). Die Mutterlauge wurde am RV eingedampft und die Basen wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet. Die erhaltenen 620 mg Flüssigkeit wurden in 2 ml Petroläther gelöst und an 20 g neutralem Alox nach BROCKMANN chromatographiert. Die ersten mit Petroläther erhaltenen Fraktionen bestanden aus dem 7 β -Bromid **22a** und den Octahydroisochinolin **14a** und **20a**, während das 7 α -Bromid **21a** später, vor allem mit Benzol, eluiert wurde. Die ersten 550 ml Petroläther-Eluat wurden eingedampft und aus den erhaltenen 258 mg Basengemisch in ätherischer Lösung das Salz mit *p*-Toluolsulfonsäure hergestellt. Kristallisation aus abs. Äthanol/Äther lieferte 320 mg (10%) weisse Kristalle von **22a**, Smp. 163,5°.

$C_{17}H_{26}O_3NBrS$	Ber. C 50,49	H 6,48	Br 19,76	N 3,46	S 7,93%
(404,38)	Gef. „ 50,66	„ 6,55	„ 19,95	„ 3,47	„ 7,89%

Die wie üblich erhaltene *freie Base* ist eine farblose Flüssigkeit.

A^{9,10}-Octahydroisochinolin (**4b**). – a) Aus 10 α -Chlor-decahydroisochinolin [1a]¹³). 8,7 g (50 mMol) dieser Verbindung wurden mit 30 ml 35-proz. methanolischer KOH 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit verd. HCl angesäuert und am RV eingedampft. Freisetzen und Aufarbeiten der Base wie üblich ergab 6,7 g (98%) Roholefin **4b**, welches auf Grund des IR.-Spektrums noch *A*^{6,10}-Octahydroisochinolin (**5b**) enthielt.

b) Aus 10 α -Brom-decahydroisochinolin (**2b**). Dasselbe rohe Olefin wurde wie unter a) beschrieben in 97% Ausbeute erhalten.

c) Aus 10 β -Hydroxy-decahydroisochinolin (**3b**), vgl. [1a]. 38,3 g (0,2 Mol) Hydrochlorid von **3b** wurden mit 100 ml 20-proz. HCl 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde am RV auf ein kleines Volumen eingedampft. Freisetzen und Aufarbeiten der Base wie üblich lieferte 25,0 g (91%, Lit. [1a]: 90%) farbloses Octahydroisochinolingemisch. Dreimalige Destilla-

¹³) In dieser Arbeit [1a] wurde die Konfiguration offenglassen. Über die Zuordnung als 10 α -Chlor-Derivat wie auch die Synthese der isomeren 10 β -Verbindung wird später berichtet, vgl. Fussnote ¹).

tion ergab eine Hauptfraktion von Sdp. 105–109°/16 Torr (Lit. [1a]: 95°/12 Torr) von praktisch reinem **4b**. *Pikrat* (aus Aceton), Smp. 177° (Lit. [1a]: 172°).

$C_{15}H_{18}O_7N_4$ (366,34) Ber. C 49,18 H 4,95 N 15,31% Gef. C 49,37 H 5,17 N 15,30%

Die Hydrierung von **4b** mit RANEY-Nickel W7 [20] in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines cis-*Decahydroisochinolin* (**7b**) (vgl. [1a]); *Pikrat* (aus Methanol), Smp. 149–150° (Lit. [4a]: 150°).

Bei der Behandlung von 10 β -Hydroxy-decahydroisochinolin (**3b**) mit konz. HCl im Autoklav bei 100° entstehen unter Isomerisierung sekundäre Chlor-decahydroisochinoline, worüber später berichtet wird. Die Herstellung von $\Delta^{9,10}$ -Octahydroisochinolin (**4b**) nach GREWE *et al.* [1a] durch anschliessende HCl-Abspaltung mit methanolischer KOH ist somit nicht möglich.

2-Methyl- $\Delta^{9,10}$ -octahydroisochinolin (**4a**). – a) Aus $\Delta^{9,10}$ -Octahydroisochinolin (**4b**) nach GREWE *et al.* [1a] durch N-Methylierung, Sdp. 105°/16,5 Torr (Lit.: 94°/10 Torr). Das Produkt enthielt auf Grund des IR.-Spektrums noch 2-Methyl- $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin (**5a**). Zur Reinigung von grösseren Mengen wurde das Olefin mit der berechneten Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und das *Tosylat* mehrmals aus Aceton umkristallisiert. Weisse Nadeln, Smp. 130–131°.

$C_{17}H_{25}O_3NS$	Ber. C 63,12	H 7,79	N 4,33	S 9,91%
(323,46)	Gef. „ 63,18	„ 7,89	„ 4,13	„ 10,15%

Das Hydrochlorid von **4a** (aus Isopropanol/Äther, Smp. 171,5–172°) und das Hydrobromid (aus Aceton/Äther) sind sehr hygroskopisch und zerfliessen an der Luft. Das saure Oxalat erwies sich als zur Reinigung ungeeignet, das Perchlorat konnte nur als Öl erhalten werden. *Pikrat* (aus Äthanol), Smp. 188–188,5° (Lit. [1a]: 187°; [2]: 187–188°).

b) Aus 10 α -Brom-2-methyl-decahydroisochinolin (**2a**). 11,6 g (50 mMol) **2a** wurden mit 35 ml 35-proz. methanolischer KOH 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei **4b** ergab 7,48 g (99%) farblose Base, welche mit dem unter a) erhaltenen Produkt identisch war. 6stdg. Kochen des Hydrobromides **2a** in Äthanol ergab nach üblichem Aufarbeiten das gleiche Produkt.

Die Hydrierung des Olefins **4a** mit RANEY-Nickel W7 [20] in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum reines 2-Methyl-cis-decahydroisochinolin (**7a**); *Pikrat* (aus Äthanol), Smp. 210–211° (Lit. [4a]: 210°; [4b]: 210–211°).

$\Delta^{5,10}$ -Octahydroisochinolin (**5b**). 3,27 g (15 mMol) 5 β -Brom-trans-decahydroisochinolin (**8b**) wurden mit 12 ml 35-proz. methanolischer KOH während 4 Tagen unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten der Lösung wie bei **4b** ergab 1,95 g (95%) farblose Flüssigkeit, Sdp. 88–91°/13,5 Torr. *Pikrat* (aus Isopropanol), Smp. 153–156° (Lit. [1a]: 164°, vgl. Fussnote 8)).

$C_{15}H_{18}O_7N_4$ (366,34) Ber. C 49,18 H 4,95 N 15,30% Gef. C 49,34 H 5,16 N 15,30%

2-Methyl- $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin (**5a**) [3]. – a) Aus 5 β -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**8a**). 3,48 g (15 mMol) **8a** wurden mit 12 ml 35-proz. methanolischer KOH während 4 Tagen unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten der Lösung wie bei **4b** ergab 2,26 g (99%) farblose Flüssigkeit, Sdp. 85–86°/13,5 Torr; *Pikrat* (aus Methanol), Smp. 213–217°.

Dasselbe Produkt wurde durch Kochen einer Lösung von 3,48 g (15 mMol) **8a** in 100 ml 50-proz. Äthanol unter Zusatz von 600 mg (15 mMol) NaOH über Nacht erhalten. Die abgekühlte Lösung wurde mit 2N HCl kongosauer gestellt und am RV eingedampft. Freisetzen und Aufarbeiten wie üblich ergab 2,26 g (99%) der mit dem obigen Produkt identischen Base.

b) Aus 2-Methyl-6-oxo- $\Delta^{5,10}$ -octahydroisochinolin (**10**). Das nach der Vorschrift von KIMOTO & OKAMOTO [3] gewonnene Produkt enthielt gemäss IR.-Spektrum noch wenig **4a**. Durch Umkristallisation des Pikrates aus Methanol wurde das *Pikrat von reinem 5a* erhalten, Smp. 213–217° (Lit. [3]: 212–214°), Misch-Smp. mit unter a) erhaltenem *Pikrat*: 213–217°.

Das IR.-Spektrum von **5a** zeigt vor allem drei charakteristische starke Banden bei 8,8, 10,0 und 11,4 μ , wobei die letztere wahrscheinlich der tertiär substituierten Doppelbindung zuzuordnen ist.

Die Hydrierung von **5a** mit RANEY-Nickel W7 in Methanol ergab 2-Methyl-cis-decahydroisochinolin (**7a**), welches gemäss IR.-Spektrum noch sehr wenig 2-Methyl-trans-decahydroisochinolin (**6a**) enthielt.

Gemisch von $\Delta^{5,10}$ - (**5b**) und $\Delta^{5,6}$ -trans-Octahydroisochinolin (**12b**). 15,5 g (0,1 Mol) 10 β -Hydroxy-decahydroisochinolin **3b** wurden unter Eiskühlung mit 90 ml 33-proz. HBr in Eisessig versetzt und im Bombenrohr 8 Std. auf 87° erhitzt. Die Lösung wurde am RV eingedampft und die Base wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 21,0 g (96%) eines Gemisches der Bromide **8b** und

9b erhalten wurden. Dieses Gemisch wurde mit 80 ml 35-proz. methanolischer KOH während 5 Tagen unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei **4b** ergab 13,0 g (95%) farblose Flüssigkeit. Diese lieferte bei der Vakuumdestillation 12,1 g von Sdp. 86–94°/14,5 Torr, welche auf Grund des IR.-Spektrums aus den Olefinen **5b** und **12b** bestanden.

2-Methyl- $\Delta^{5,6}$ -trans-octahydroisochinolin (**12a**). 1,39 g (6 mMol) 5 α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**9a**) (freie Base) wurden mit 5 ml 35-proz. methanolischer KOH 4 Tage unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei **4b** ergab 875 mg (96%) farblose Base, nach der Vakuumdestillation 600 mg **12a** von Sdp. 80–85°/13 Torr. Das IR.-Spektrum zeigt deutlich die zu einer cis-Doppelbindung gehörenden Banden bei 3,30, 6,1 und ca. 15 μ . Schlüsselbanden, nach denen **12a** in den nachfolgenden Gemischen nachgewiesen wurde, liegen bei 9,8, 10,35 und 11,45 μ .

Gemische von $\Delta^{5,6}$ - (**12b**) und $\Delta^{6,7}$ -trans-Octahydroisochinolin (**14b**) [16]. – a) Aus 6 α -Brom-trans-decahydroisochinolin (**16b**). 2,18 g (10 mMol) **16b** wurden mit 10 ml 35-proz. methanolischer KOH 4 Tage unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei **4b** ergab 1,26 g (92%) farblose Flüssigkeit, welche bei der Vakuumdestillation 980 mg von Sdp. 82–84°/13 Torr lieferte. Diese bestanden auf Grund des IR.-Spektrum aus **12b** und **14b**; Pikrat (aus Chloroform/Benzol), Smp. 149–150°.

b) Aus 6 β -Brom-trans-decahydroisochinolin (**17b**). Die analoge Reaktion mit **17b** ergab nach Vakuumdestillation 1,0 g eines ähnlich zusammengesetzten Gemisches.

Gemische von 2-Methyl- $\Delta^{5,6}$ - (**12a**) und 2-Methyl- $\Delta^{6,7}$ -trans-octahydroisochinolin (**14a**). – a) Aus 6 α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**16a**). 1,39 g (6 mMol) **16a** wurden mit 5 ml 35-proz. methanolischer KOH 4 Tage unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei **4b** ergab 0,87 g (96%) farblose Flüssigkeit, welche auf Grund des IR.-Spektrums aus einem Gemisch von **12a** und **14a** bestand.

2,23 g (10 mMol) **16a** wurden ferner mit 2,02 g (20 mMol) Triäthylamin in 50 ml 50-proz. Äthanol 2 Tage unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei **4b** ergab 1,37 g (91%) farblose Flüssigkeit, welche bei 80–82°/12 Torr siedete und gemäss IR.-Spektrum aus einem Gemisch von **14a** und wenig **12a** bestand. Die Verwendung von 4 g (20 mMol) PbO anstelle des Triäthylamins ergab praktisch das gleiche Gemisch.

b) Aus 6 β -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**17a**). 1,39 g (6 mMol) **17a** wurden wie unter a) behandelt und ergaben 0,84 g (93%) eines Gemisches von **14a** und wenig **12a**.

2-Methyl- $\Delta^{6,7}$ -trans-octahydroisochinolin (**14a**). Das mit der berechneten Menge Pikrinsäure hergestellte Pikrat des unter obigem b) erhaltenen Gemisches von **14a** und **12a** wurde mehrmals aus einem Gemisch von Aceton mit wenig Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Smp. 232–238° (Lit. [13a]: 232–238°).

Gemisch von 2-Methyl- $\Delta^{6,7}$ - (**14a**) und 2-Methyl- $\Delta^{7,8}$ -trans-octahydroisochinolin (**20a**). 2,32 g (10 mMol) 7 α -Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinolin (**21a**) wurden mit 10 ml 35-proz. methanolischer KOH 5 Tage unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei **4b** ergab 1,43 g (95%) farblose Flüssigkeit, welche auf Grund des IR.-Spektrums aus einem Gemisch von **14a** und **20a** bestand, wobei das 2-Methyl- $\Delta^{7,8}$ -trans-octahydroisochinolin (**20a**) an starken Banden bei 12,03 und 14,9 μ (cis-Olefin) kenntlich ist.

Gemisch der $\Delta^{5,6}$ - (**12b**), $\Delta^{6,7}$ - (**14b**) und $\Delta^{7,8}$ -trans-Octahydroisochinoline (**20b**) (Olefin Gemisch «A»). 15,5 g (0,1 Mol) 10 β -Hydroxy-decahydroisochinolin (**3b**) wurden über Nacht mit 60 ml 66-proz. wäss. HBr im Bombenrohr auf 115° erhitzt. Die Lösung wurde am RV eingedampft und die Base wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet. Die erhaltenen 21,2 g Brom-decahydroisochinolin-Gemisch wurden mit 75 ml 35-proz. methanolischer KOH 4 Tage unter Rückfluss gekocht. Aufarbeiten wie bei **4b** ergab 13,2 g (96%) farblose Flüssigkeit. Die anschließende Vakuumdestillation lieferte 9,9 g Olefin Gemisch «A» von Sdp. 84–87°/13,5 Torr, welches auf Grund des IR.-Spektrums und der unten beschriebenen N-Methylierung zum Olefin Gemisch «B» aus den drei Octahydroisochinolin **12b**, **14b** und **20b** bestand, wobei **14b** am stärksten vertreten war.

Die Hydrierung des Olefin-Gemisches «A» mit RANEY-Nickel W7 in Methanol ergab gemäss dem IR.-Spektrum praktisch reines trans-Decahydroisochinolin (**6b**); Pikrat (aus Methanol), Smp. 176–177° (Lit. [4a]: 177°).

Gemisch der 2-Methyl- $\Delta^{5,6}$ - (**12a**), 2-Methyl- $\Delta^{6,7}$ - (**14a**) und 2-Methyl- $\Delta^{7,8}$ -trans-octahydroisochinoline (**20a**) (Olefin Gemisch «B»). – a) 16,9 g (0,1 Mol) 10 β -Hydroxy-2-methyl-decahydroisochinolin (**3a**) wurden nach der Vorschrift für das Olefin Gemisch «A» nacheinander mit 66-proz. HBr und 35-proz. methanolischer KOH behandelt, wobei 14,7 g (97%) halogenfreies Basengemisch erhalten wurden. Vakuumdestillation lieferte 12,0 g Olefin Gemisch «B» von Sdp. 82–86°/14 Torr,

welches auf Grund des IR.-Spektrums aus den drei 2-Methyl-octahydroisochinolin **12a**, **14a** und **20a** bestand.

b) 4,12 g (30 mMol) Olefingemisch «A» ergaben bei der N-Methylierung mit 12,5 ml 85-proz. Ameisensäure und 2,4 ml 38-proz. Formalin-Lösung 4,39 g (97%) farbloses Basengemisch, welches bei 83–85°/14 Torr siedete und gemäss IR.-Spektrum sehr ähnlich wie das unter a) erhaltene Gemisch zusammengesetzt war. *Pikrat* (aus Aceton-Methanol), hellgelbe feine Nadeln, Smp. 234–239°.

$C_{16}H_{20}O_7N_4$ (380,37) Ber. C 50,52 H 5,30 N 14,73% Gef. C 50,64 H 5,53 N 14,75%

Durch Umkristallisation des Pikrates wurde vor allem **12a**, durch Umkristallisation des *p*-Toluolsulfonsäuresalzes vor allem **20a** entfernt. Das Hydrochlorid ist stark hygroskopisch.

Methojodid, aus Äthanol, weisse Kristalle, Smp. 208–226°.

$C_{11}H_{20}NJ$	Ber. C 45,06	H 6,88	J 43,29	N 4,78%
(293,19)	Gef. ,, 45,28	,, 7,00	,, 43,65	,, 4,52%

Das Olefingemisch «B» ergab bei der Hydrierung mit RANEY-Nickel W7 in Methanol 2-Methyl-trans-decahydroisochinolin (**6a**), welches auf Grund des IR.-Spektrums vermutlich noch sehr wenig 2-Methyl-cis-decahydroisochinolin (**7a**) enthielt.

pK-Messungen. Die pK_a -Werte der Brom-2-methyl-trans-decahydroisochinoline wurden nach der Halbtitrationsmethode unter Stickstoff bei 20° ± 2° mit einem METROHM-Präzisionspotentiometer, Modell E 187, unter Verwendung einer kombinierten Glaselektrode, Modell UX (kleiner Alkalifehler), bestimmt. Zur Messung wurde jeweils eine Lösung von 0,250 mMol (78,2 mg) des im Hochvakuum getrockneten Hydrobromides in 25 ml kohlenstoffsaurem Wasser gelöst und mit 1,250 ml 0,01 N Natronlauge (0,125 mMol) versetzt. Aus den Resultaten von je drei unabhängigen Messungen wurde das arithmetische Mittel genommen. Die geschätzte maximale Abweichung des gemessenen vom wahren pK_a -Wert beträgt ± 0,05 pK-Einheit.

SUMMARY

The multiple isomerisation of 10 α -bromo-N-methyl-decahydroisoquinoline (**2a**) is described. This compound is formed from 10 β -hydroxy-N-methyl-decahydroisoquinoline (**3a**) and from N-methyl- $\Delta^{9,10}$ - and - $\Delta^{5,10}$ -octahydroisoquinoline, **4a** and **5a** respectively, in kinetically controlled reactions with HBr in acetic acid at 50°. At 85° the 10 α -bromide **2a** is converted *via* the axial 5 β -trans-bromide **8a** into the equatorial 5 α -epimer **9a**. At 140° an equilibrium mixture of 6 β -, 6 α -, and 7 α -trans-bromides, **17a**, **16a** and **21a** respectively, is obtained.

Structure and configuration of these bromides follow from their reactivity, pK_a -values, and NMR.- and IR.-absorption. Analogous isomerisations are observed with the corresponding N-nor bromides.

Multiple isomerisation of bromo-trans-decahydroisoquinolines is governed by steric and electrostatic factors. The observed stability order of the bromides correlates well with their relative free energies as calculated from the number of skew bromo- γ -methylene interactions and dipole-pole interactions. Treatment of epimeric pairs of bromides with lithium bromide in methyl ethyl ketone leads to an equilibrium mixture of 74% equatorial and 26% axial bromides, corresponding to a conformational free energy difference of 0,73 Kcal/mole at 80°.

These multiple isomerisations are explained by a series of HBr eliminations and additions *via* the $\Delta^{5,10}$ -, $\Delta^{5,6}$ - and $\Delta^{6,7}$ -olefines or, alternatively, by successive 1.2-hydride shifts.

Institut für Organische Chemie
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) R. GREWE, R. HAMANN, G. JACOBSEN, E. NOLTE & K. RIECKE, *Liebigs Ann. Chem.* **587**, 85 (1953); b) R. GREWE, H. KÖPNICK & P. RODER, *ibid.* **605**, 15 (1957).
- [2] A. P. GRAY & D. E. HEITMEIER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6274 (1958).
- [3] S. KIMOTO & M. OKAMOTO, *Chem. & pharmaceut. Bull. (Japan)* **9**, 480 (1961).
- [4] a) B. WITKOP, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2617 (1948); b) F. E. KING & H. BOOTH, *J. chem. Soc.* **1954**, 3798.
- [5] D. M. SPEROS & F. D. ROSSINI, *J. Physic. Chemistry* **64**, 1723 (1960); N. L. ALLINGER & J. L. COKE, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 4080 (1959).
- [6] a) R. B. TURNER, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2118 (1952); E. L. ELIEL, «Stereochemistry of Carbon Compounds», New York 1962, S. 279. – b) 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», New York 1956, S. 30/31; R. E. PINCOCK, E. GRIGAT & P. D. BARTLETT, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 6332 (1959).
- [7] a) E. J. COREY, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2301 (1953); P. KLAEBOE, J. J. LOTHE & K. LUNDE, *Acta chem. scand.* **11**, 1677 (1957); L. W. REEVES & K. O. STRØMME, *Canad. J. Chemistry* **38**, 1241 (1960); A. J. BERLIN & F. R. JENSEN, *Chemistry & Ind.* **1960**, 998; F. R. JENSEN & L. H. GALE, *J. org. Chemistry* **25**, 2075 (1960); C. G. LE FÈVRE, R. J. W. LE FÈVRE, R. ROPER & R. K. PIERENS, *Proc. chem. Soc.* **1960**, 117. – b) E. L. ELIEL & R. G. HABER, *Chemistry & Ind.* **1958**, 264; *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1249 (1959). – c) E. L. ELIEL, *Chemistry & Ind.* **1959**, 568.
- [8] W. HÜCKEL *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* **624**, 142 (1959); I. MORITANI, S. NISHIDA & M. MURAKAMI, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3420 (1959).
- [9] Vgl. P. B. D. DE LA MARE, *J. chem. Soc.* **1955**, 3180.
- [10] Vgl. die Übersicht von J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 551.
- [11] R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, H. J. BERNSTEIN & W. G. SCHNEIDER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6098 (1958); J. N. SHOOLERY & M. T. ROGERS, *ibid.* **80**, 5121 (1958); J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER & H. J. BERNSTEIN, «High Resolution Nuclear Magnetic Resonance», New York 1959, S. 399ff.; E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL & G. A. MORRISON, «Conformational Analysis», New York 1965, S. 152; ferner z. B. [7c].
- [12] a) D. H. R. BARTON, J. E. PAGE & C. W. SHOPPEE, *J. chem. Soc.* **1956**, 331. – b) D. H. R. BARTON, *Experientia, Suppl.* **11**, 121 (1959); H. W. THOMPSON, Editor, «Advances in Spectroscopy», Vol. I, New York 1959, S. 339; vgl. ferner E. L. ELIEL & R. G. HABER, *J. org. Chemistry* **24**, 143, 2074 (1959).
- [13] a) K. G. ARTZ & C. A. GROB, unveröffentlichte Versuche; vgl. Dissertation K. G. ARTZ, Basel, 1963. – b) S. KIMOTO & M. OKAMOTO, *Chem. & pharmaceut. Bull. (Japan)* **10**, 362 (1962); S. DURAND & R. C. MOREAU, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **258**, 1836 (1964).
- [14] L. F. FIESER & M. FIESER, «Steroids», New York 1959, S. 276; R. A. WOHL, *Chimia* **18**, 219 (1964).
- [15] H. C. BROWN, D. H. MCDANIEL & O. HÄFLIGER in «Determination of Organic Structures by Physical Methods», Editors E. A. BRAUDE & F. C. NACHOD, New York 1955, S. 567; J. CLARK & D. D. PERRIN, *Quart. Rev.* **18**, 295 (1964).
- [16] S. HERMÁNEK & J. TROJÁNEK, *Coll. czechoslow. Commun.* **22**, 1157 (1957).
- [17] a) F. C. WHITMORE & F. A. KARNATZ, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 2536 (1938), und dort zitierte Literatur; b) J. CASON & J. S. CORREIA, *J. org. Chemistry* **26**, 3645 (1961).
- [18] H. L. GOERING & L. L. SIMS, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6270 (1957).
- [19] O. SCHNIDER & J. HELLERBACH, *Helv.* **33**, 1437 (1950).
- [20] H. ADKINS & H. R. BILLICA, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 695 (1948).
- [21] A. KURITZKES, J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 1502 (1959).