

3-Aza-chinolizidon-(2)-thion-(4) (XIX): 3.4 g (20.0 mMol) *IIIa* wurden mit 2.0 g (20.6 mMol) Kaliumrhodanid und bis zur schwach sauren Reaktion unter Kühlung mit Äthanol. HCl versetzt. Durch Zugabe von einigen Tropfen Ester wurde das Gemisch wieder schwach alkalisch gestellt und insgesamt 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der farblose, krist. Rückstand abfiltriert.

I. Vak. eingedampft, gab das Filtrat ein braunes Öl, das langsam i. Vak. auf 160 bis 170° erhitzt und 30 Min. bei dieser Temperatur belassen wurde. Der dickflüssige Rückstand roch stark nach Senfölen. Beim Versetzen mit wenig Methanol trat Kristallisation ein. Farblose Kristalle vom Schmp. 173° (aus Methanol unter Zusatz von A-Kohle). Wenig löslich in Wasser, verd. kalten Säuren und schwachen Alkalien, leicht löslich in heißem Äthanol, Chloroform und Eisessig.

$C_8H_{12}N_2OS$  (184.3) Ber. N 15.20 O 8.68 S 17.40 Gef. N 15.17 O 8.56 S 17.14

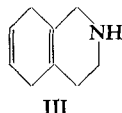
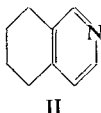
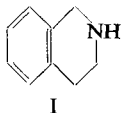
## RUDOLF GREWE und HANS-WERNER OTTO

### Die Synthese von Hexahydroisochinolin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel  
(Eingegangen am 22. November 1958)

$\beta$ -Cyclohexadienyl-äthylamine vom Typ V lassen sich mit Aldehyden nach Art der PICTET-SPENGLER-Synthese zu Hexahydroisochinolin-Derivaten cyclisieren. Der Verlauf der Reaktion wird an den beiden Beispielen Formaldehyd bzw. Benzaldehyd genauer untersucht. Dagegen läßt sich bei *N*-Acyl-Verbindungen von V nach Art der BISCHLER-NAPIERALSKY-Synthese kein Isochinolin-Ring schließen.

Das bekannteste Reduktionsprodukt des Isochinolins ist die *Py*-Tetrahydroverbindung I. Mit diesem isomer ist das *Bz*-Tetrahydroisochinolin II, welches erstmalig von R. GREWE und A. MONDON<sup>1)</sup> synthetisiert und zum Aufbau von Alkaloid-

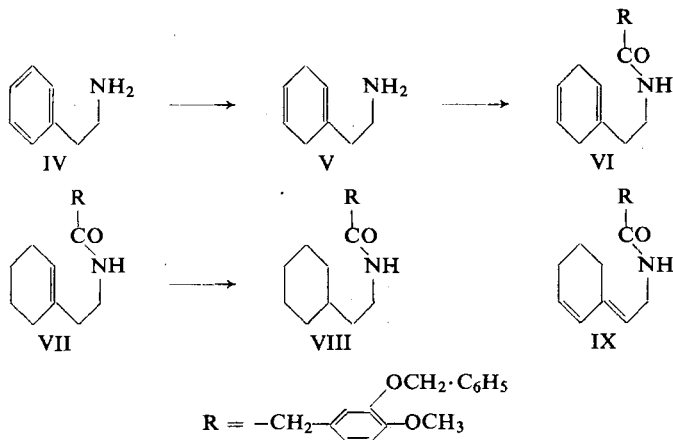


Modellen benutzt wurde. Es sollen nunmehr mit dem gleichen Ziel einfache Hexahydroverbindungen, z. B. vom Typ III, hergestellt und ihr Verhalten untersucht werden.

Als Ausgangsmaterial dient das  $\beta$ -Phenyl-äthylamin (IV), welches durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in flüssigem Ammoniak nach BIRCH zum  $\beta$ -[ $\Delta^{1,4}$ -Cyclohexadienyl]-äthylamin (V) reduzierbar ist. Die Reindarstellung des Reaktionsproduktes, insbesondere die Befreiung vom restlichen Ausgangsmaterial erfordert, wie bei

<sup>1)</sup> Chem. Ber. 81, 279 [1948].

allen Birch-Reduktionen, besondere Aufmerksamkeit. Sie ist in diesem Falle dadurch erschwert, daß es sich bei beiden Stoffen um Flüssigkeiten mit nahe beieinander liegenden Siedepunkten handelt. Beide liefern zwar mit Halogenwasserstoff oder mit



Pikrinsäure kristalline Salze; diese besitzen jedoch nahezu die gleiche Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln, so daß ihre präparativ befriedigende Trennung nicht möglich ist. Das Ziel wird aber auf sehr einfache Weise erreicht, wenn man das verschiedene Verhalten der Oxalate ausnutzt. Das saure Oxalat von IV wandelt sich beim Kochen in Äthanol in ein neutrales, relativ schwer lösliches Oxalat um, während das saure Oxalat von V unter diesen Bedingungen unverändert und deshalb gelöst bleibt. Nach dieser Vorbehandlung erhält man das reine Reduktionsprodukt V in fast 90-proz. Ausbeute.

Auf Grund des wohluntersuchten Verlaufs der Birch-Reduktion bei ähnlichen Umsetzungen<sup>2)</sup> müssen die Doppelbindungen die in V angegebene Lage besitzen. Damit stimmt überein, daß der Stoff im meßbaren Bereich des UV-Spektrums keine Absorptionsbande zeigt, eine Eigenschaft, welche sich gut zur Reinheitskontrolle eignet.

Die Salze der Base V sind sehr empfindlich gegenüber überschüssiger Mineralsäure. Beispielsweise beobachtet man bei der Einwirkung von Bromwasserstoffsäure ein Farbenspiel von Tiefviolett über Blau nach Grün, das von einer weitgehenden Zersetzung der Verbindung begleitet ist. Eine einfache Verschiebung der Doppelbindungen läßt sich somit durch Säurekatalyse nicht bewerkstelligen. Auf der anderen Seite besitzt V eine große Stabilität gegenüber Alkalien; auch starke Basen bewirken keine Isomerisierung. Entsprechende Beobachtungen haben W. HÜCKEL und U. WÖRFFEL<sup>3)</sup> am Cyclohexadien-(1.4) gemacht.

Der weitere synthetische Weg sollte, von V ausgehend, über geeignet substituierte Säureamide zu Hexahydroisochinolin-Derivaten führen. Die Umsetzung von V mit der äquivalenten Menge *O*-Benzyl-homoisovanillinsäure-chlorid bei Gegenwart von

<sup>2)</sup> A. J. BIRCH, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **12**, 17 [1958].

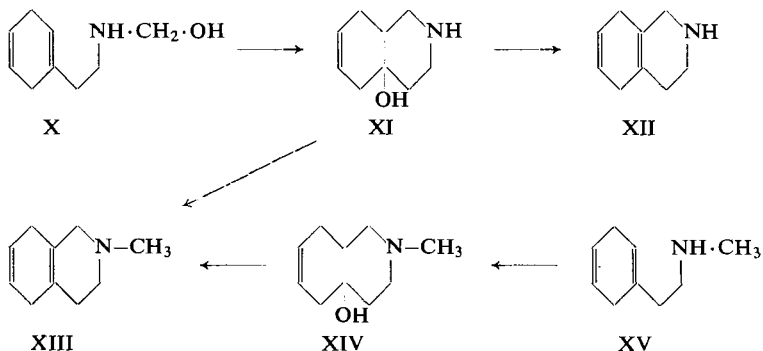
<sup>3)</sup> Chem. Ber. **89**, 2098 [1956].

Natronlauge unter den im Versuchsteil genauer beschriebenen Bedingungen liefert fast quantitativ das kristalline Amid VI. Dieses läßt sich katalytisch zur Verbindung VIII hydrieren, die man auch erhält, wenn man  $\beta$ -[ $\Delta^1$ -Cyclohexenyl]-äthylamin mit *O*-Benzyl-homoisovanillinsäure acyliert und das entstandene einfach ungesättigte Amid VII katalytisch hydriert.

Es ist bekannt, daß man Cyclohexenderivate vom Typ VII unter den Bedingungen der Isochinolin-Synthese nach BISCHLER-NAPIERALSKY cyclisieren kann<sup>4)</sup>. Ein analoger Ringschluß läßt sich jedoch mit VI auf keine Weise erreichen. Es tritt unter milden Bedingungen überhaupt keine Reaktion, unter energischen Bedingungen Verharzung ein. Es ist schwer verständlich, warum die äußere, isoliert stehende Doppelbindung in VI einen Ringschluß verhindert. Vielleicht beruht dieser Effekt primär auf einer Verschiebung der Doppelbindungen in die Anordnung der Verbindung IX, welche nicht mehr nach Bischler-Napieralsky reagieren kann und daher unter dem energischen Einfluß des sauren Cyclisierungsmittels verharzt. Tatsächlich sind die beiden Doppelbindungen des Amids VI leicht verschieblich, ganz im Gegensatz zur basischen Vorstufe V. Bereits beim Erwärmen von VI mit alkoholischer Lauge tritt Isomerisierung ein, und man erhält ein neues kristallines Amid, dem man die Formel IX erteilen muß, weil es ein UV-Absorptionsmaximum bei 234 m $\mu$  besitzt, wie man es für ein Dien vom Typ IX mit exocyclischer Doppelbindung an der gleichen Stelle erwartet<sup>5)</sup>.

Eine andere Möglichkeit, um zu den gesuchten Ringverbindungen zu kommen, bietet das PICTET-SPENGLER-Verfahren, das auf einfach ungesättigte Systeme vom  $\beta$ -Cyclohexenyl-äthylamin-Typ bereits mit Erfolg angewendet worden ist<sup>6)</sup>. Gegenüber dem Verfahren von Bischler-Napieralsky hat es den Vorteil, daß die Ringschlußbedingungen wesentlich milder sind, so daß man bei doppelt ungesättigten Systemen vom Typ V weniger mit Ausweichreaktionen rechnen muß.

Wenn man die Base V mit Formaldehyd versetzt, so bildet sich unter Erwärmung die Methylolverbindung X, ein hochviskoses Öl, das sich nicht destillieren läßt. Durch Behandlung mit Salzsäure tritt sofort Ringschluß zum 10-Hydroxy-octa-hydroisochinolin (XI) ein. Auch diese Verbindung ist ein äußerst zähflüssiges, schwierig



4) O. SCHNIDER und J. HELLERBACH, *Helv. chim. Acta* **33**, 1437 [1950].

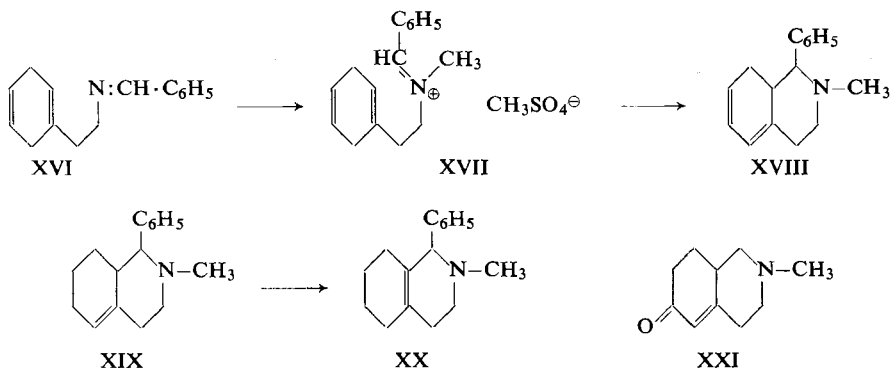
5) R. B. WOODWARD, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 72 [1942].

6) R. GREWE und Mitarbb., *Liebigs Ann. Chem.* **581**, 85 [1953].

zu reinigendes Öl, aus dem sich keine brauchbaren kristallinen Salze herstellen lassen. Beim Erwärmen mit Ameisensäure wird Wasser abgespalten. Die neue Base XII wird durch ein gut kristallisiertes Pikrat charakterisiert. Die Formulierungen XI und XII werden gestützt durch frühere Analogie-Synthesen in der Cyclohexen-Reihe<sup>6)</sup>, ferner durch die Überführung von XI in ein *N*-Monoacetat mit freier tertiärer Hydroxygruppe und durch das Fehlen einer UV-Absorption bei XII.

Wenn man Methyl- $[\beta$ -phenyl-äthyl]-amin in gleicher Weise wie IV nach BIRCH reduziert, so erhält man die sekundäre Base XV, die man, wie oben V, am besten über das saure Oxalat reinigt. Man kann auch von der primären Base V ausgehen, diese nach A. W. HOFMANN<sup>7)</sup> mit Chloral in die *N*-Formylverbindung überführen und anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren. XV liefert mit Formalinlösung und Salzsäure glatt die tertiäre Cyclisierungsbase XIV, aus welcher im Gegensatz zur vorher beschriebenen Base XI ein kristallines, zur Analyse brauchbares Pikrat gewonnen werden kann. Die Wasserabspaltung mit Ameisensäure liefert schließlich das 2-Methyl-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (XIII). Die gleiche Verbindung XIII wird erhalten, wenn man XI mit einem Gemisch aus Formalin und Ameisensäure erwärmt. Der dritte, kürzeste Weg geht aus vom  $\beta$ -Cyclohexadienyl-äthylamin V, welches mit Formalin/Ameisensäure direkt XIII liefert. XIII ist eine relativ niedrig siedende, leicht bewegliche Flüssigkeit, die durch ein gut kristallisierendes Pikrat charakterisiert werden kann.

Der früher gefundene Ringschluß des  $\beta$ -Cyclohexenyl-äthylamins mit Benzaldehyd und Dimethylsulfat<sup>7)</sup> läßt sich ebenfalls auf doppelt ungesättigte Basen vom Typ V übertragen. Abweichend von den früheren Modellsynthesen und auch abweichend von den oben beschriebenen Versuchen mit Formaldehyd tritt hier jedoch eine Verschiebung der zentralen Doppelbindung während des Ringschlusses ein.



Die aus V und Benzaldehyd zunächst entstehende Schiffsche Base XVI wird mit Dimethylsulfat zur Reaktion gebracht. Das gebildete quartäre Salz XVII erleidet bereits beim Aufnehmen in wäßrigem Äthanol Ringschluß. Man isoliert eine tertiäre Base, der die Formel XVIII zukommen muß. Der Stoff hat auf Grund der katalytischen Hydrierung zwei Doppelbindungen. Beide Doppelbindungen müssen zuein-

<sup>7)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 5, 247 [1872]; vgl. F. F. BLICKE und CHI-JUNG LU, J. Amer. chem. Soc. 74, 3933 [1952].

ander konjugiert stehen, denn im UV-Spektrum beobachtet man ein Absorptionsmaximum bei  $252\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3.6$ ). Dieses Maximum entspricht der in der Formel XVIII angegebenen Verteilung der Doppelbindungen. Zwar müßte ein analog gebautes Hexalin bei  $268\text{ m}\mu$  absorbieren; die in unserem Falle beobachtete Verschiebung des Maximums um  $16\text{ m}\mu$  nach kürzeren Wellen wird durch den Ringstickstoff bewirkt, obwohl dieser nicht direkt an das chromophore System gebunden ist. Eine gleiche Anomalie hat V. GEORGIAN<sup>8)</sup> bei der UV-Absorption des 2-Methyl-octahydroisochinolons-(6) (XXI) beobachtet.

Auch das chemische Verhalten des Cyclisierungsproduktes stimmt mit der Formel XVIII überein. Die beiden Doppelbindungen verhalten sich bei der katalytischen Hydrierung mit Platinkatalysator je nach Wahl des Lösungsmittels ganz verschieden. In Eisessig werden 2 Moll.  $\text{H}_2$  aufgenommen. In Methanol bleibt die Hydrierung nach Aufnahme eines Mol.  $\text{H}_2$  nahezu stehen. Das Reaktionsprodukt muß die Formel XIX haben, wie man folgendermaßen beweisen kann: Beim Erwärmen mit Mineralsäuren erfolgt Umlagerung zu einer neuen Base XX, in der die Doppelbindung in die bevorzugte ditertiäre Anordnung gewandert ist. Das Umlagerungsprodukt XX ist durch eine frühere unabhängige Synthese bekannt<sup>6)</sup>. Wiederholt man die frühere Synthese unter Bedingungen, die eine Umlagerung durch Säuren ausschließen, so erhält man eine isomere Base, die nunmehr mit dem Produkt XIX aus der partiellen Hydrierung von XVIII identisch ist.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

$\beta$ -[ $\Delta^{1,4}$ -Cyclohexadienyl]-äthylamin (V): 20 g  $\beta$ -Phenyl-äthylamin (IV)<sup>9)</sup> werden in 51 ccm absol. Äthanol gelöst und zu 400–450 ccm flüssigem Ammoniak gegeben, die sich in einem offenen Dewar-Gefäß befinden. Unter Rühren fügt man innerhalb weniger Minuten 20 g Natriumstückchen hinzu, welche die Größe von Reiskörnern haben. Nach beendeter Zugabe läßt man während mehrerer Stunden das Ammoniak aus dem offenen Dewar-Gefäß verdampfen, fügt tropfenweise 250–300 ccm Wasser hinzu und extrahiert mit Äther. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und das Amin i. Vak. destilliert. Man erhält etwa 18 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.<sub>12</sub> 80°.

Zur Reinigung stellt man aus äquivalenten Mengen Rohamin und Oxalsäure in Methanol das Oxalat her, welches aus 90-proz. Äthanol umkristallisiert wird. Man nimmt am besten nur so viel Lösungsmittel, daß ein kleiner Teil des Oxalats in der Hitze ungelöst bleibt. Beim Filtrieren bleibt dann das neutrale Oxalat des  $\beta$ -Phenyl-äthylamins zurück (Schmp. 218°), während das saure Oxalat des Reduktionsproduktes V vom Schmp. 176° beim Abkühlen auskristallisiert.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (213.2) Ber. C 56.32 H 7.09 Gef. C 56.37 H 7.41

Die aus dem sauren Oxalat durch Zerlegen mit Alkali und Aufnehmen in Äther isolierbare freie Base V siedet bei 80°/12 Torr. Die Flüssigkeit ( $n_D^{20}$  1.5018) färbt sich an der Luft rasch gelb.

Das Hydrobromid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Äthanol (1:3) bei 241°.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N} \cdot \text{HBr}$  (204.1) Ber. C 47.08 H 6.92 N 6.87 Gef. C 47.31 H 6.84 N 6.84

<sup>8)</sup> Chem. and Ind. 1954, 930; vgl. auch A. MARCHANT und A. R. PINDER, J. chem. Soc. [London] 1956, 327.

<sup>9)</sup> Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 720.

*N*-[ $\beta$ -( $\Delta^{1,4}$ -Cyclohexadienyl)-äthyl]-3-benzyloxy-4-methoxy-phenylacetamid (VI): 1.6 g Oxalat der Base V werden in 20 ccm Äthylenchlorid suspendiert und unter Eis/Kochsalz-Kühlung mit 3 ccm 40-proz. NaOH versetzt. Der Suspension läßt man 2.16 g *O*-Benzyl-homoisovanillinsäure-chlorid<sup>10)</sup>, in 15 ccm Äthylenchlorid gelöst, unter kräftigem Rühren zutropfen<sup>11)</sup>. Nach beendeter Reaktion versetzt man mit 35 ccm Chloroform, um das spezif. Gewicht der organischen Phase zu vergrößern, trennt die Natronlauge ab und wäscht nacheinander mit 2*n* NaOH, 2*n* HCl und Wasser. Das Lösungsmittel wird getrocknet und abgedampft. Man erhält 2.5 g Säureamid VI, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol, Xylol oder einem Gemisch von Äthanol/Äther (1:2) bei 121° schmilzt.

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (377.5) Ber. C 76.36 H 7.21 N 3.71 Gef. C 76.78 H 6.97 N 3.93

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  280m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3.49).

*N*-[ $\beta$ -( $\Delta^1$ -Cyclohexenyl)-äthyl]-3-benzyloxy-4-methoxy-phenylacetamid (VII): 1.08 g *O*-Benzyl-homoisovanillinsäure-chlorid<sup>10)</sup> werden, in 20 ccm Äther gelöst, unter Eiskühlung langsam mit 0.92 g  $\beta$ -[ $\Delta^1$ -Cyclohexenyl]-äthylamin<sup>4)</sup> versetzt. Dabei scheiden sich sowohl das Säureamid als auch  $\beta$ -[ $\Delta^1$ -Cyclohexenyl]-äthylamin-hydrochlorid krist. aus. Man filtriert beide Stoffe zusammen ab und wäscht das Hydrochlorid mit viel Wasser heraus. Nach dem Trocknen im Exsikkator wird der Rückstand aus Äthanol oder Xylol umkristallisiert. Ausb. 1.42 g (94 % d. Th.), Schmp. 117°.

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (379.5) Ber. C 75.96 H 7.70 N 3.69 Gef. C 75.72 H 7.60 N 3.61

*N*-[ $\beta$ -Cyclohexyl-äthyl]-3-benzyloxy-4-methoxy-phenylacetamid (VIII): a) Die Hydrierung von 320 mg des vorstehenden Amids VII in 20 ccm Methanol unter Zusatz von 50 mg Platindioxyd (ADAMS) ist nach Aufnahme von 1 Mol. H<sub>2</sub> beendet. Aus Äthanol Schmp. 127°.

b) Die Hydrierung von VI unter den gleichen Bedingungen gibt nach Aufnahme von 2 Moll. H<sub>2</sub> den gleichen Stoff (Misch-Schmp.).

*N*-[ $\Delta^2$ -Cyclohexenyliden-äthyl]-3-benzyloxy-4-methoxy-phenylacetamid (IX): 714 mg Amid VI werden in einer Mischung aus 25 ccm Äthanol, 5 ccm Wasser und 1 g Kaliumhydroxyd im Stickstoffstrom 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, filtriert den ausgeschiedenen Stoff ab, wäscht mit Wasser alkalifrei und kristallisiert aus Äthanol, Xylol oder einer Mischung von Äthanol und Wasser um. Schmp. 126°. Ausb. 605 mg (85 % d. Th.); UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  234m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4.23),  $\lambda_{\max}$  280m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3.49).

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (377.5) Ber. C 76.36 H 7.21 Gef. C 76.50 H 6.87

10-Hydroxy-1.2.3.4.5.8.9.10-octahydro-isochinolin (XI): 5 g Base V werden mit 4.2 g 40-proz. Formalin-Lösung versetzt. Man kühlt im Eisbad und gibt vorsichtig 9.5 ccm 5*n* HCl hinzu. Die Temperatur soll dabei nicht über +5° ansteigen. Nachdem alles gelöst ist, erhitzt man noch 1/2 Sde. auf dem Dampfbad, macht unter Kühlung ammoniakalisch und äthert aus. Nach dem Abdampfen erhält man 3.82 g (62 % d. Th.) XI. Das Produkt ist i. Vak. destillierbar. Sdp.<sub>0,06</sub> 85°.  $n_D^{20}$  1.5627.

Die *N*-Monoacetylverbindung wird durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin als farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,66</sub> 85° erhalten;  $n_D^{20}$  1.5362, Ausb. 78 % d. Th.

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (195.2) Ber. C 67.66 H 8.78 N 7.17 Gef. C 67.07 H 7.84 N 7.20

1.2.3.4.5.8-Hexahydro-isochinolin (XII): 1.25 g Base XI werden mit 5 ccm 85-proz. Ameisensäure übergossen und 6 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man 0.5 ccm konz. Salzsäure hinzu und läßt 12 Stdn. stehen. Dann wird unter Kühlung mit konz.

<sup>10)</sup> R. ROBINSON und S. SUGASAWA, J. chem. Soc. [London] 1931, 3163.

<sup>11)</sup> Um eine gute Durchmischung zu erzielen, sind die Konzentrationen der wäßr. und der organ. Phase so eingestellt, daß ihre spezif. Gewichte nahe beieinander liegen.

Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt und ausgeäthert. Sdp.<sub>15</sub> 80—85°,  $n_D^{20}$  1.5124, Ausb. 48 % d. Th.

Das *Pikrat* schmilzt bei 123—124° (aus Äthanol).

$C_9H_{13}N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (364.3) Ber. C 49.45 H 4.43 N 15.38 Gef. C 49.72 H 4.77 N 14.98

*Methyl-[\beta-(\Delta^{1,4}\text{-cyclohexadienyl})\text{-}\alpha\text{thyl}]\text{-amin (XV)}*

a) 2.5 g *Base V* werden in 20 ccm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit 3.0 g *Chloral* in 5 ccm Chloroform versetzt. Man läßt die Lösung 12 Std. bei 20° stehen, erhitzt noch etwa 30 Min. auf dem Dampfbad und destilliert das Lösungsmittel ab. Die Formylverbindung (Sdp.<sub>0.08</sub> 110—120°, Ausb. 3.0 g,  $n_D^{20}$  1.5294) wird anschließend in 10 ccm absol. Äther gelöst und mit einer Suspension von 0.91 g  $LiAlH_4$  in 50 ccm absol. Äther vereinigt. Man kocht 6 Std. unter Rückfluß, kühlt im Eisbad und versetzt nacheinander mit 3 ccm Wasser und 2 ccm 2*n* NaOH. Nachdem man vom Hydroxydschlamm abfiltriert hat, trocknet man die äther. Lösung mit Natriumsulfat, dampft ab und destilliert den Rückstand bei vermindertem Druck. Ausb. 1.9 g (70 % d. Th.) *XV*.

b) Man erhält die Verbindung auch durch Reduktion von *Methyl-[\beta-p'ienyl-\alpha\text{thyl}]\text{-amin}* mit Natrium und Äthanol in flüssigem Ammoniak unter den gleichen Bedingungen wie oben bei der Reduktion des  $\beta$ -Phenyl-äthylamins (IV) angegeben. Bei der Aufarbeitung ist nur zu bedenken, daß *XV* in Wasser erheblich löslich ist. Man gibt deshalb möglichst wenig Wasser zu und unterstützt das Ausäthern durch Aussalzen mit NaCl. Die Ausbeute beträgt dann bis zu 72 % d. Th.

Die in beiden Fällen gewonnene ölige Base siedet bei 78—80°/12 Torr. Aus beiden Präparaten wird auch das gleiche *Oxalat* vom Schmp. 184° (aus Äthanol) gewonnen.

$C_9H_{15}N \cdot C_2H_2O_4$  (227.2) Ber. C 58.13 H 7.54 N 6.16 Gef. C 58.59 H 7.03 N 6.11

*2-Methyl-10-hydroxy-1.2.3.4.5.8.9.10-octahydro-isochinolin (XIV)*: 1.9 g *Base XV* werden mit 1.8 ccm 40-proz. *Formalin*-Lösung versetzt. Unter Kühlung im Eisbad gibt man vorsichtig 4 ccm 5*n* HCl hinzu. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, erhitzt man etwa 30 Min. auf dem Dampfbad, macht ammoniakalisch und äthert aus. Das Reaktionsprodukt siedet bei 80—85°/12 Torr, Ausb. 1.45 g (63 % d. Th.),  $n_D^{20}$  1.5290.

Das *Pikrat* schmilzt bei 177° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{17}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$  (396.3) Ber. C 48.48 H 5.09 N 14.14 Gef. C 48.56 H 5.10 N 13.96

*2-Methyl-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (XIII)*

a) 1.45 g *XIV* werden in 10 ccm 85-proz. *Ameisensäure* gelöst und 4 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 1 ccm konz. Salzsäure hinzu, läßt 12 Std. stehen, macht ammoniakalisch und extrahiert mit Äther; Sdp.<sub>12</sub> 80—85°, Ausb. 0.48 g (37 % d. Th.).

b) 140 mg der *sek. Hydroxybase XI* werden mit 2 ccm 85-proz. *Ameisensäure* und 0.5 ccm 40-proz. *Formalin*-Lösung versetzt. Man erhitzt 4 Std. auf dem Dampfbad, gibt 0.5 ccm konz. Salzsäure hinzu, läßt über Nacht stehen, macht ammoniakalisch und äthert aus. Ausb. 110 mg (74 % d. Th.).

c) Man löst 730 mg *V* in 2 ccm 85-proz. *Ameisensäure*, fügt 1.8 ccm 40-proz. *Formalin*-Lösung hinzu und läßt 45 Min. stehen. Anschließend erhitzt man 4 Std. auf dem Dampfbad. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 1 ccm konz. Salzsäure, läßt über Nacht stehen und erhitzt 5 Min. auf dem Dampfbad. Die nicht basischen Anteile werden der sauren Lösung mit Äther entzogen. Dann wird ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Destillation i. Vak. liefert 410 mg (46 % d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp.<sub>12</sub> 80—85°.

Die auf den 3 Wegen gewonnenen Basen liefern das gleiche *Pikrat* vom Schmp. 133° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{15}N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (378.3) Ber. C 50.79 H 4.80 N 14.81 Gef. C 50.69 H 4.96 N 14.81

*N*-Benzyliden- $\beta$ -[ $\Delta^{1,4}$ -cyclohexadienyl]- $\alpha$ thylamin (XVI): 1.2 g Oxalat von V werden in 20 ccm Wasser aufgeschlämmt, mit 20 ccm Äther überschichtet und mit 0.5 ccm Benzaldehyd versetzt. Man läßt langsam 4 ccm 2*n* NaOH zutropfen und rührt noch etwa 1 Stde. weiter. Der Ätherextrakt liefert 1.0 g eines Destillats vom Sdp.<sub>0.06</sub> 105–110°;  $n_D^{20}$  1.5770.

2-Methyl-1-phenyl-1.2.3.4.8.9-hexahydro-isochinolin (XVIII): 6.9 g der Schiffschen Base XVI werden, in 50 ccm Benzol gelöst, mit 4 ccm Dimethylsulfat versetzt, worauf man 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Dann läßt man unter Kühlung 30 ccm 80-proz. Äthanol zutropfen. Man läßt 12 Stdn. stehen, erhitzt noch etwa 1 Stde. auf dem Dampfbad und destilliert den Alkohol i. Vak. ab. Der wäßr. Phase werden die nicht basischen Bestandteile mit Äther entzogen. Man macht ammoniakalisch und äthert aus. Bei der Destillation erhält man als Vorlauf einen Teil der Ausgangsbase V zurück. Das Cyclisierungsprodukt siedet bei 80°/0.06 Torr; Ausb. 2.13 g (24 % d. Th.).

Das Pikrat schmilzt bei 176–177° (aus Äthanol).

$C_{16}H_{19}N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (454.4) Ber. C 58.14 H 4.88 N 12.33

Gef. C 58.04 H 5.08 N 11.89

2-Methyl-1-phenyl-1.2.3.4.6.7.8.9-octahydro-isochinolin (XIX)

a) 225 mg der Base XVIII werden in 20 ccm Methanol gelöst und unter Zusatz von 50 mg Platin-Katalysator hydriert, bis sich nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff die Hydrierungsgeschwindigkeit plötzlich sehr stark verlangsamt. Das Reaktionsprodukt siedet bei 90–95°/0.06 Torr;  $n_D^{20}$  1.5455.

b) Man versetzt 1.3 g  $\beta$ -[ $\Delta^1$ -Cyclohexenyl]- $\alpha$ thylamin mit 1.06 ccm frisch dest. Benzaldehyd. Dabei erwärmt sich das Gemisch beträchtlich. Das gebildete Wasser wird i. Vak. verdampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen, 1 ccm Dimethylsulfat hinzugefügt und etwa 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Man gibt 15 ccm 80-proz. Äthanol hinzu und läßt 2 Stdn. unter Rückfluß kochen. Dann wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand schwach angesäuert und die nicht basischen Anteile mit Äther extrahiert. Anschließend macht man unter Kühlung mit konz. Ammoniak basisch und äthert aus. Sdp.<sub>0.06</sub> 90–95°; Ausb. 0.92 g (39 % d. Th.).

Die auf beiden Wegen gewonnenen Basen geben das gleiche Pikrat vom Schmp. 174° (aus Äthanol).

$C_{16}H_{21}N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (456.4) Ber. C 57.89 H 5.30 N 12.28

Gef. C 57.78 H 5.67 N 12.32

2-Methyl-1-phenyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolin (XX): 350 mg der Base XIX werden mit 6 ccm 8*n* HCl 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Anschließend klärt man mit Aktivkohle, macht ammoniakalisch und extrahiert mit Äther. Das Reaktionsprodukt (120 mg) liefert ein bei 164° schmelzendes Pikrat, welches mit authent. Material<sup>6)</sup> identisch ist (Misch-Schmp.).

#### Quantitative Hydrierungen

Katalysator: Platin (ADAMS), Temperatur 20.0°

Substanz	mg Einwaage	Lösg.-Mittel	Druck (Torr)	ccm H <sub>2</sub>	Moll. H <sub>2</sub>
V	19.4	Methanol	764	4.44	1.95
XI	21.0	Methanol	771	3.32	1.02
XVIII	15.5	Methanol	745	1.72 *)	1.01
XVIII	17.5	Eisessig	764	3.72	1.98
XIX	19.6	Eisessig	746	2.17	1.01

\*) Relativ rasche Aufnahme innerhalb von 30 Min.