

- [14] K. W. EGGER, D. M. GOLDEN & S. W. BENSON, J. Amer. chem. Soc. **86**, 5420 (1964).
- [15] H. M. FREY & A. KRANTZ, J. chem. Soc. [A] **1969**, 1159.
- [16] R. SHAW, F. R. CRUICKSHANK & S. W. BENSON, J. physic. Chemistry **71**, 4538 (1967).
- [17] D. G. L. JAMES & R. D. SUART, Trans. Faraday Soc. **64**, 2752 (1968).
- [18] R. WALSH, D. M. GOLDEN & S. W. BENSON, J. Amer. chem. Soc. **88**, 650 (1966).
- [19] H. A. SKINNER, Advanccs Organomet. Chemistry **2**, 49 (1964).
- [20] J. A. KERR, Chem. Reviews **66**, 465 (1966).
- [21] S. W. BENSON, «Thermochemical Kinetics», S. 215, John Wiley and Sons, Inc. New York 1968.
- [22] R. J. KOMINAR & S. J. PRICE, Canad. J. Chemistry **47**, 991 (1969).
- [23] W. R. KROLL & W. NAEGELE, Chem. Commun. 246 (1969).
- [24] S. J. BAND, I. M. T. DAVIDSON, C. A. LAMBERT & I. L. STEPHENSON, Chem. Commun. 723 (1967).
- [25] H. P. FRITZ & C. G. KREITER, J. Organomet. Chemistry **4**, 313 (1965).
- [26] E. O. FISCHER & H. GRUBERT, Z. Naturf. **11b**, 423 (1956).
- [27] G. L. PRATT & J. H. PURNELL, Trans. Faraday Soc. **60**, 519 (1964).
- [28] L. H. LONG, Pure & Appl. Chemistry **2**, 65 (1961).
- [29] G. E. COATES & F. GLOCKLING, S. 427 in *op. cit.* [2b].
- [30] B. FUCHS, M. ISHAQ & M. ROSENBLUM, J. Amer. chem. Soc. **90**, 5293 (1968).
- [31] A. N. NESMEYANOV, L. A. FEDOROV, R. B. MATERIKOVA, E. I. FEDIN & N. S. KOCHETKOVA, Chem. Commun. **1969**, 105.
- [32] R. RIEMENSCHNEIDER & K. HEYMONS, Monatshefte **92**, 1083 (1961).
- [33] E. O. FISCHER & H. P. HOFMANN, Angew. Chem. **69**, 639 (1957).
- [34] M. LESBRE, P. MAZEROLLES & G. MANUEL, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **255**, 544 (1962).
- [35] E. O. FISCHER & S. SCHREINER, Angew. Chem. **69**, 205 (1957).
- [36] A. G. LEE & G. M. SHELDRIK, Chem. Commun., 441 (1969).

222. Struktur und Mechanismus bei Fragmentierungsreaktionen

1. Teil. Die stereoisomeren 10-Chlor-decahydro-isochinoline

Fragmentierungsreaktionen, 23. Mitteilung

von M. Geisel, C. A. Grob und R. A. Wohl

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

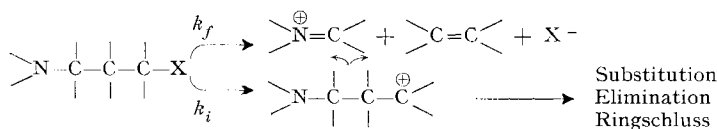
(12. IX 69)

Summary. *cis*-10-Chloro-N-methyl-decahydro-isochinoline (**5**) and its *trans*-isomer **6** undergo heterolytic fragmentation in 80% ethanol by different mechanisms. As predictable on stereochemical grounds the *cis*-isomer **5** reacts by the accelerated synchronous mechanism, the *trans*-isomer **6**, however, by the two-step carbonium ion mechanism. Synchronous fragmentation therefore dominates over the two-step process even when the latter would lead to a relatively stable tertiary carbonium ion. In both cases the more highly substituted and thermochemically more stable olefinic fragment **8** is formed.

Untersuchungen stereoisomerer γ -Aminohalogenide und γ -Aminosulfonate (Schema 1, X = Halogen bzw. RSO_3) haben die theoretisch zu erwartenden sterischen Bedingungen der heterolytischen Fragmentierung [1] bestätigt [2]. So dominiert der einstufige, synchrone Mechanismus (Schema 1, k_f) immer dann, wenn die $\text{C}\alpha\text{--X}$ -Bindung und das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom *anti*-ständig und parallel zur $\text{C}\beta\text{--C}\gamma$ -Bindung orientiert sind. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, so tritt die Fragmentierung entweder nicht ein, oder sie erfolgt nach dem zweistufigen Mechanismus k_i , d. h. über ein γ -Aminocarbonium-Ion. Der synchrone Mechanismus hat eine Erhöhung der

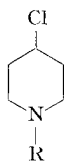
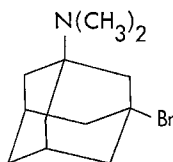
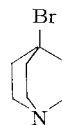
Reaktionsgeschwindigkeit (RG.) gegenüber derjenigen der gewöhnlichen Ionisation zur Folge, d. h. $k_f > k_i$, eine Erscheinung, welche als frangomerer Effekt $f = k_f/k_i$ definiert worden ist¹⁾.

Schema 1

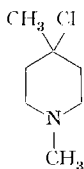
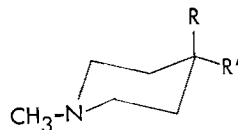


In der Folge stellte sich die Frage, ob der synchrone Mechanismus auch dann über den zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus dominiert, wenn die nucleofuge Gruppe X an einem tertiären C α -Atom gebunden ist. Bei der ohnehin grossen Ionisierungstendenz tertiärer Halogenide wäre es denkbar, dass sich die Unterschiede der RG. stereoisomerer γ -Aminohalogenide ausgleichen, die frangomeren Effekte somit verschwinden würden.

Beim grössten Teil der bisher untersuchten Verbindungen handelte es sich um sekundäre Halogenide und Sulfonate, wie z. B. die 4-Chlorpiperidine (**1**) [4]. Zwei der untersuchten Modelle, nämlich 1-Dimethylamino-3-brom-adamantan (**2**) [5] und 4-Bromchinuclidin (**3**) [6], stellten Sonderfälle dar, indem es sich um «Brückenkopfhalogenide» handelte, deren Ionisationsgeschwindigkeit wegen der Bildung energetisch ungünstiger Carbonium-Ionen ohnehin stark erniedrigt ist. Die resultierenden kleinen k_i -Werte hatten relativ grosse frangomere Effekte von ca. 10^3 bei **2** und ca. 10^5 bei **3** zur Folge.

**1****2****3**

Ein normales tertiäres Halogenid lag nur im Falle des 4-Chlor-1,4-dimethylpiperidins (**4**) vor. Da diese Verbindung bei einem frangomeren Effekt von ca. 11 neben Fragmentierungsprodukt den entsprechenden tertiären Alkohol ergab, wurde geschlossen, dass beide Prozesse k_f und k_i nebeneinander ablaufen [4]. In diesem Fall war k_f nur wenig grösser als k_i , was damit erklärt wurde, dass die zur synchronen Fragmentierung geeignete Form **4a** im Konformeren-Gleichgewicht **4a** \rightarrow **4b** weniger vertreten ist als die Form **4b**.

**4**

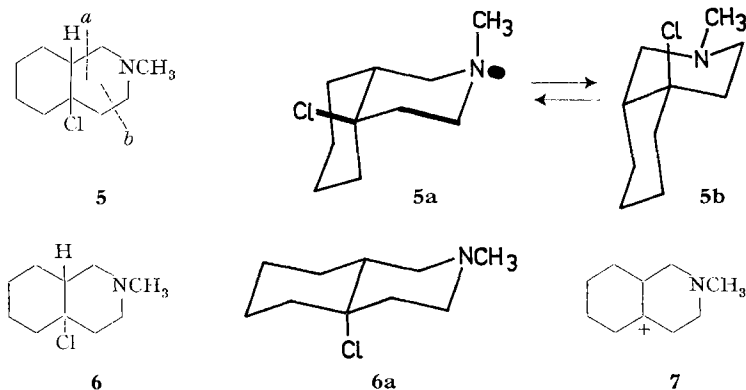
4a R = CH₃, R' = Cl

4b R = Cl, R' = CH₃

¹⁾ Vgl. die Übersicht [3].

Die Frage, ob Verbindungen mit tertiärer nucleofuger Gruppe zur synchronen Fragmentierung befähigt sind, lässt sich aber mit stereoisomeren γ -Aminohalogeniden einheitlicher und definierter Konformation beantworten. Reagiert eines der Stereoisomeren nach dem synchronen, das andere aber nach dem zweistufigen Mechanismus, so lassen sich k_f und k_i und somit auch der frangomere Effekt angenähert bestimmen. Geeignete Modelle sind N-Methyl-10-chlor-*cis*-decahydro-isochinolin (**5**) sowie dessen *trans*-Form **6**. Über die Synthese und Konfigurationsermittlung dieser Verbindungen ist bereits berichtet worden [7].

In Analogie zum *cis*-Decalin kann angenommen werden, dass die *cis*-Form **5** in zwei Sesselkonformationen **5a** und **5b** vorliegt²⁾. Dafür spricht insbesondere das NMR.-spektroskopische Verhalten bei verschiedenen Temperaturen [7]. Während aber die beiden Konformationen des *cis*-Decalins identisch sind, treten mit der Einführung des Stickstoff- und Chlorsatoms Dipol-Wechselwirkungen auf, deren Ausmass zwar schwer feststellbar sind, welche aber die Konformation **5b** etwas begünstigen dürften. Dazu kommt das Inversions-Gleichgewicht der Aminogruppe, in welchem die Konformation mit äquatorialer Methylgruppe und axialem N-Elektronenpaar überwiegen sollte.



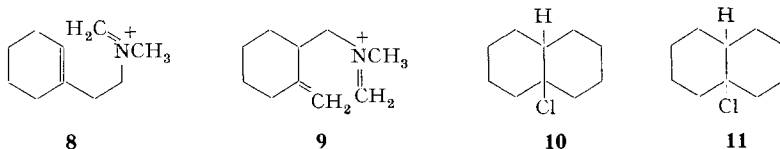
Von den Konformationen **5a** und **5b** erfüllt nur erstere die sterischen Bedingungen der synchronen Fragmentierung. In Anbetracht der raschen gegenseitigen Umwandlung beider Formen, sollte aber N-Methyl-10-chlor-*cis*-decahydro-isochinolin (**5**) sich schnell und quantitativ fragmentieren.

Im Gegensatz zur *cis*-Form **5** liegt das *trans*-Isomere **6** in der einheitlichen, starren Sesselkonformation **6a** vor, in welcher die C–Cl-Bindung nicht antiparallel zur C β –C γ -Bindung gerichtet ist. Nach bisherigen Erfahrungen sollte daher anstatt der synchronen Fragmentierung die Ionisation zum tertiären Carbonium-Ion **7** eintreten. Damit sind gemäss Schema 1 ausser Fragmentierung auch Substitution und Elimination zu erwarten.

Die Untersuchung der *cis*- und *trans*-Formen des N-Methyl-10-chlor-decahydro-isochinolins (**5**) bzw. (**6**) gestattet die Beantwortung einer weiteren Frage, nämlich diejenige nach der Richtung der Fragmentierung. Wie Formel **5** zeigt, sind zwei Frag-

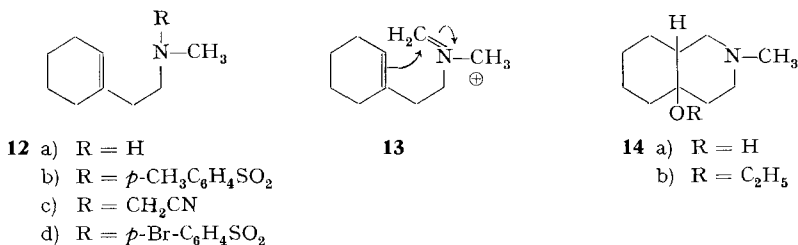
²⁾ Viele Befunde sprechen dafür, dass die Stereochemie sechsgliedriger Heterocyclen derjenigen des Cyclohexans ähnlich ist [8a].

mentierungswege *a* und *b* vorhanden, indem entweder die C1–C9-Bindung oder die C3–C4-Bindung oder beide gelöst werden könnten. Im ersten Fall würde das Cyclohexen-Derivat **8**, im zweiten das Methylencyclohexan-Derivat **9** entstehen. Es war von erheblichem Interesse festzustellen, ob der beobachtete Fragmentierungsweg dem thermochemisch und konformationsanalytisch zu erwartenden Spaltungsmodus *a* entsprechen würde (vergl. Diskussion).



Zur Abklärung der obigen Fragen wurden wie üblich die Reaktionsprodukte der Verbindungen **5** und **6** sowie deren RG.-Konstanten in 80-proz. Äthanol bestimmt. Eine allfällige Beteiligung des Stickstoffatoms in einem synchronen Prozess müsste sich in einer erhöhten RG. im Vergleich zu einer homomorphen Verbindung ohne Stickstoffatom äussern [3]. Zu diesem Zweck wurden die RG.-Konstanten von *cis*- und von *trans*-9-Chlordecalin (**10** bzw. **11**)³⁾, über deren Herstellung und Solvolyse in einer weiteren Mitteilung berichtet wird, gemessen.

Resultate. – Die Reaktion des *cis*-Isomeren **5** führte praktisch quantitativ zu $[\beta$ -(Cyclohexen-1-yl)-äthyl]-methyl-amin (**12a**), dem Hydrolyseprodukt des zunächst gebildeten Imonium-Ions **8**. Wurde die Reaktion in Gegenwart von *p*-Toluolsulfochlorid durchgeführt, so konnte das Amin **12a** in 97-proz. Ausbeute in Form des *p*-Toluolsulfonamids **12b** isoliert werden. In Gegenwart eines Überschusses von Kaliumcyanid in 80-proz. Äthanol resultierte das $[\beta$ -(Cyclohexen-1-yl)-äthyl]-methyl-cyanomethyl-amin (**12c**) in 98-proz. Ausbeute. Diese Verbindung stellt das Anlagerungsprodukt von Cyanid-Ion an das durch Fragmentierung primär gebildete Imonium-Ion **8** dar und entsteht in gleicher Ausbeute durch Umsetzung des sekundärenamins **12a** mit Formaldehyd und KCN.



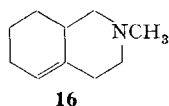
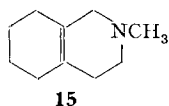
Zur Bestimmung des Reaktionsverlaufes müssen die Fragmentierungsprodukte im Moment der Entstehung in obiger Weise durch Tosylierung oder durch Umsetzung mit KCN abgefangen werden. Andernfalls erleidet das Imonium-Ion Ringschluss gemäss **13** unter Bildung etwa gleicher Teile N-Methyl-10-hydroxy-*cis*-decahydro-isochinolin (**14a**) und des entsprechenden Äthyläthers **14b**. Dadurch wird eine nucleophile Substitution des Chlorids **5** vorgetauscht. Die obige Ringschlussreaktion dient seit langem

3) Es wurde angenommen, dass das Fehlen einer Methylgruppe an C3 der Chlordecaline den kinetischen Vergleich mit den Verbindungen **5** und **6** nicht beeinträchtigt.

zur Herstellung des Alkohols **14a** und ähnlicher Verbindungen [9]. Wie kürzlich gezeigt werden konnte, entsteht in einer stereoselektiven Reaktion das *cis*-Isomere **14a** [10]. Die Cyclisierung tritt rasch und vollständig ein, sodass die Bestimmung der Fragmentierung nicht ohne weiteres möglich ist. So liefert die Reaktion von **5** in Abwesenheit obiger Reagenzien nur ca. 9% Fragmentierungsprodukt, zudem ist die Ausbeute von der Konzentration des eingesetzten Chlorids **5** abhängig.

Die Reaktion des *trans*-Chlorides **6** in Gegenwart eines Überschusses von Natriumcyanid lieferte ca. 50% [β -(Cyclohexen-1-yl)-äthyl]-methyl-cyanomethyl-amin (**12c**) durch Fragmentierung sowie N-Methyl- $\Delta^{9,10}$ - und N-Methyl- $\Delta^{5,10}$ -octahydro-isochinolin (**15**) bzw. (**16**) durch Elimination. In Abwesenheit von Cyanid-Ionen nahm die Ringschlussreaktion zum Alkohol **14a** auf Kosten der Fragmentierung zu. So führte die Reaktion einer schwach alkalischen, 0,01 M Lösung des *trans*-Chlorides **6** zu 47% *cis*-Alkohol **14a** und zu nur 3% Fragmentierungsprodukt. Das völlige Fehlen des IR.-spektroskopisch leicht nachweisbaren 10-*trans*-Alkohols spricht dafür, dass sämtlicher *cis*-10-Alkohol **14a** durch stereoselektiven Ringschluss des Imonium-Iones **8** gebildet wird [10].

Die RG.-Konstanten der Chloride **5** und **6** in 80-proz. Äthanol wurden wie üblich konduktometrisch und in Gegenwart von Triäthylamin bestimmt. Durch Variierung



der Basenkonzentration wurde nachgewiesen, dass es sich durchwegs um Reaktionen erster Ordnung handelte. Die bei mindestens drei Temperaturen gemessenen RG.-Konstanten und die daraus berechneten Aktivierungsparameter sind in Tab.1 aufgeführt. In Tab.2 werden die RG.-Konstanten der Chloride **5** und **6** mit denjenigen der homomorphen 9-Chlordecaline **10** und **11** verglichen.

Tabelle 1. RG.-Konstanten erster Ordnung in 80-Vol.-proz. Äthanol, $c = 10^{-3}$ M, mit Triäthylamin, $c = 2$ bis $3 \cdot 10^{-3}$ M

Mittlere Abweichung $\pm 1\%$

	T (°C)	k (s ⁻¹)	E^* kcal/ Mol	S^* cal/ Mol °C
N-Methyl-10-chlor- <i>cis</i> - decahydro-isochinolin (5)	17,73	$3,91 \cdot 10^{-4}$		
	24,92	$8,70 \cdot 10^{-4}$		
	31,75	$2,07 \cdot 10^{-3}$		
	38,00	$4,11 \cdot 10^{-3}$		
	70,00*)	$9,80 \cdot 10^{-2}$	21,1	-4,0
N-Methyl-10-chlor- <i>trans</i> - decahydro-isochinolin (6)	61,86	$5,46 \cdot 10^{-5}$		
	70,00*)	$1,26 \cdot 10^{-4}$	23,0	-11,7
	70,11	$1,31 \cdot 10^{-4}$		
	78,11	$2,69 \cdot 10^{-4}$		

*) extrapoliert

Tabelle 2. Verhältnis k/k_h der RG.-Konstanten der N-Methyl-10-chlor-decahydro-isochinoline und der homomorphen 9-Chlordecaline bei 70° C

	k (s ⁻¹)	k/k_h
10- <i>cis</i> -Chlorid 5	$9,80 \cdot 10^{-2}$	132
<i>cis</i> -9-Chlordecalin (10) *)	$7,40 \cdot 10^{-4}$	
10- <i>trans</i> -Chlorid (6)	$1,26 \cdot 10^{-4}$	0,22
<i>trans</i> -9-Chlordecalin (11) *)	$5,68 \cdot 10^{-4}$	

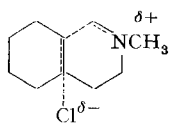
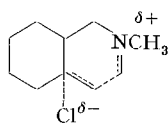
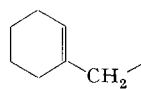
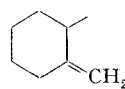
*) [11] [12].

Diskussion. – Wie erwartet, erleidet die *cis*-Form des N-Methyl-10-chlor-decahydro-isochinolins (**5**) vollständige Fragmentierung. Die bei 70° um den Faktor 132 höhere RG. im Vergleich zum homomorphen *cis*-9-Chlordecalin (**10**) (Tab. 2) zeigt die Beteiligung des Stickstoffatoms in einem synchronen Prozess an. Im Gegensatz dazu reagiert die *trans*-Form **6** bei 70° 4,5mal langsamer als das homomorphe *trans*-9-Chlordecalin (**11**) und zwar unter Bildung von Fragmentierungs- und von Eliminationsprodukten. Damit ist der zweistufige Prozess über das Carbonium-Ion **7** erwiesen. Die Verlangsamung der Ionisation um den induktiven Faktor $i = 4,5$ entspricht früheren Beobachtungen mit cyclischen γ -Aminochloriden [3].

Die Berechnung des frangomeren Effektes der Reaktion der *cis*-Form **5** setzt die Kenntnis der RG. k_i der hypothetischen Ionisation zum Carbonium-Ion **7** voraus. Da dieser Wert nicht direkt gemessen werden kann, muss er wie üblich aus der RG. der homomorphen Verbindung **10** und dem induktiven Faktor i auf Grund der Beziehung $k_i = k_h/i$ berechnet werden [3] [4]. Nimmt man für i den bei der *trans*-Form **6** experimentell gefundenen Wert von 4,5 an, so resultiert für den frangomeren Effekt nach der Gleichung $f = k_f \cdot i/k_h$ der Wert $6 \cdot 10^2$ ⁴⁾. Dieser Wert stellt eine untere Grenze dar, weil sich das *cis*-Chlorid **5** im Konformeren-Gleichgewicht **5a** \rightleftharpoons **5b** befindet und nur die Konformation **5a** zur synchronen Fragmentierung befähigt ist. Macht man die plausible Annahme, dass die Form **5a** höchstens zu 50% vertreten ist, so beträgt der effektive frangomere Effekt über 10^3 .

Eine frangomere Beschleunigung tritt also auch dann ein, wenn die nucleofuge Gruppe tertiär gebunden ist und erreicht die bei sekundär gebundenen Gruppen beobachteten Werte.

Was die Richtung der Fragmentierung anbelangt, so erfolgt sie eindeutig auf dem Wege *a* in Formel **5**, d.h. unter Spaltung der C1–C9-Bindung und unter Bildung des Imonium-Ions **8**. Dies gilt sowohl für die synchrone Fragmentierung als auch für die

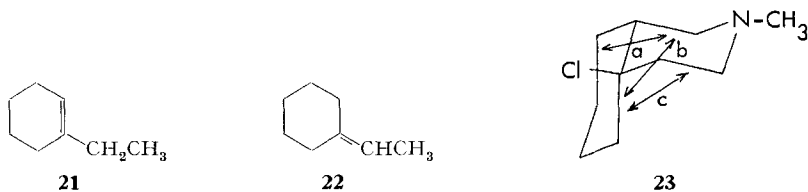
**17****18****19****20**

⁴⁾ Es wäre naheliegend, zur Berechnung des frangomeren Effektes das Verhältnis der RG. des *cis*- und des *trans*-Chlorides **5** bzw. **6** zu verwenden, weil letzteres über das Carbonium-Ion **7** reagiert. Dieses Vorgehen wäre statthaft, wenn stereoisomere Halogenide sich gleich rasch ionisieren würden. Dies ist aber bei cyclischen Verbindungen selten der Fall. Im vorliegenden Fall dürfte der Unterschied klein sein, wie das Verhältnis der RG. von *cis*- und von *trans*-9-Chlordecalin, nämlich 1,3 bei 70°, zeigt (Tab. 2).

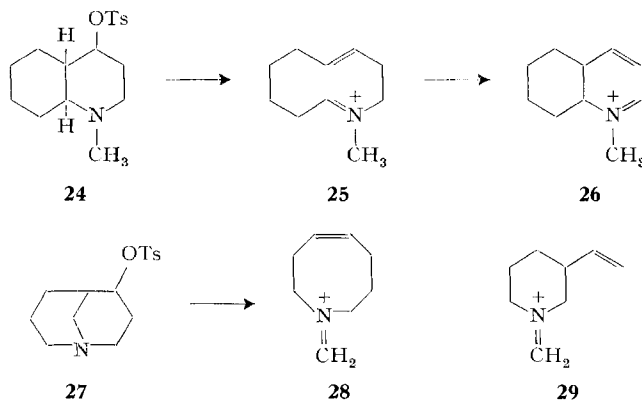
zweistufige Fragmentierung des *trans*-Chlorides **6** über das Carbonium-Ion **7**. Es ist interessant festzustellen, dass dieser Spaltungsmodus auf Grund thermochemischer und konformationsanalytischer Betrachtungen zu erwarten ist.

Die Übergangszustände der beiden synchronen Fragmentierungswege sind in den Formeln **17** und **18** dargestellt⁶⁾. Da sie eher den Produkten gleichen [3] [6], kann ihre Energiedifferenz anhand der Energiedifferenz der beiden Imonium-Ionen **8** und **9** geschätzt werden. Letztere unterscheiden sich nur in bezug auf die Teilstrukturen **19** und **20**, deren Beiträge zur Verbrennungswärme auf Grund der Werte von FRANKLIN[13] 399,20 bzw. 400,43 kcal/Mol betragen⁷⁾. Thermochemisch ist die Struktur **19** somit um 1,23 kcal/Mol stabiler als **20**. Dazu kommt, dass eine endocyclische Doppelbindung im Cyclohexanring gemäss **19** um 1,24 kcal/Mol stabiler ist als eine exocyclische, wie den Hydrierwärmen von 1-Äthylcyclohexen (**21**) und Äthylidencyclohexan (**22**) entnommen werden kann [15]. Auf dieser Basis wäre das Produkt der endocyclischen Fragmentierung **8** bereits um ca. 2,47 kcal/Mol stabiler als das Produkt der exocyclischen Fragmentierung **9**.

Schliesslich müssen die drei, in Formel **23** mit Pfeilen bezeichneten, schiefgestaffelten Wechselwirkungen im N-Methyl-10-chlor-*cis*-decahydro-isochinolin berücksichtigt



werden. Von diesen, je 0,9 kcal/Mol [8b] betragenden Wechselwirkungen entfallen bei der endocyclischen Fragmentierung zwei, nämlich **a** und **b**, bei der exocyclischen Fragmentierung nur **c**. Somit ergibt sich eine weitere Bevorzugung des endocyclischen Weges um 0,9 kcal/Mol, insgesamt also um ca. 3,4 kcal/Mol. Da sich der grösste Teil



⁶⁾ Im Falle des zweistufigen Prozesses ist das Chlorid-Ion bereits abgelöst.

⁷⁾ Statt des FRANKLIN'schen Wertes der $-\text{CH}_2$ -Gruppe von 157,44 kcal/Mol [13] wurde der neuere Wert von 156,29 kcal/Mol [14] verwendet.

dieser Energiedifferenz bereits im Übergangszustand äussert, ist verständlich, dass die Fragmentierung einheitlich verläuft⁸⁾).

Die einzigen der bisher untersuchten Verbindungen, welche sich nach zwei verschiedenen Richtungen fragmentieren können, sind das 1-Methyl-4 α -tosyloxy-*trans*-decahydrochinolin (**24**) [2c] und das *exo*-4-Tosyloxy-1-aza-bicyclo[3.3.1]nonan (**27**) [3] [16]. Erstere Verbindung **24** führt zunächst zum zehngliedrigen Ring **25**⁹⁾, der anschliessend durch Valenzisomerisierung in die Verbindung **26** übergeht¹⁰⁾. Das zweite Beispiel **27** liefert ausschliesslich das Imonium-Salz des *cis*-1-Aza-4-cyclooctens (**28**) und kein Salz des 3-Vinylpiperidins (**29**). In diesen Fällen ist die Berechnung bzw. Schätzung der Energie der beiden möglichen Fragmentierungswege viel schwieriger. Immerhin fällt bei der Betrachtung der Beispiele **5**, **24** und **27** auf, dass jeweils die höher substituierten Doppelbindungen (>C=C< bzw. $\text{>N}^+=\text{C<}$) bevorzugt entstehen, eine Erscheinung, welche an die bekannte Saytzeff-Regel, d.h. die Bildung des höhersubstituierten, stabileren Olefins bei der Elimination, erinnert.

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

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze bis $200^\circ \pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$.

Fragmentierung von 2-Methyl-10-chlor-cis-decahydro-isochinolin (5).

a) *In Gegenwart von Triäthylamin:* 555,6 mg (2 mMol) Oxalat von **5** [7] wurden 2 Std. in 100 ml 80 vol.-proz. Äthanol unter Zusatz von 202 mg (2 mMol) Triäthylamin gerührt. Die Lösung wurde mit 2N HCl kongosauer gestellt und im Rotationsverdampfer eingedampft. Das mit 10-proz. K₂CO₃-Lösung freigesetzte und wie üblich [10] aufgearbeitete Basengemisch (323 mg) bestand gemäss dem IR.-Spektrum aus ungefähr gleichen Mengen 2-Methyl-10-hydroxy-*cis*-decahydro-isochinolin (**14a**) und 2-Methyl-10-äthoxy-*cis*-decahydro-isochinolin (**14b**) neben wenig [β -(Cyclohexen-(1)-yl)]-äthyl-methyl-amin (**12a**) [18]. Nach Umsetzung des Basengemisches mit *p*-Brombenzolsulfochlorid wurden 62 mg (9%) [β -(Cyclohexen-(1)-yl)]-äthyl-methyl-*p*-brombenzolsulfonamid (**12d**) isoliert. Dieses war mit der unten beschriebenen Verbindung identisch.

b) *In Gegenwart von Kaliumcyanid:* 555,6 mg (2 mMol) Oxalat von **5** wurden zu einer Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxyd und 2 g Kaliumcyanid in 40 ml Wasser gegeben. Nach 3 Std. Rühren bei 24° wurde wie üblich aufgearbeitet, wobei 343 mg (96%) [β -(Cyclohexen-(1)-yl)]-äthyl-methyl-cyanomethyl-amin (**12c**) erhalten wurden, welche einheitlich bei 135–136°/11 Torr destillierten und mit der unten beschriebenen Verbindung identisch waren.

c) *In Gegenwart von p-Toluolsulfochlorid:* Zu einer Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 120 ml Wasser wurden unter Rühren 2,5 g *p*-Toluolsulfochlorid und unmittelbar danach 1,11 g (4 mMol) Oxalat von **5** gegeben. Das Gemisch wurde 3 Std. bei 22° gerührt, 4 Std. unter Rückfluss auf 80° erwärmt, abgekühlt und 5mal mit 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden zweimal mit 5 ml 2N Salzsäure extrahiert. Trocknen und Eindampfen des Ätherextraktes lieferte 1,13 g (97%) authentisches [β -(Cyclohexen-(1)-yl)]-äthyl-methyl-*p*-toluolsulfonamid (**12b**). Aus dem Salzsäureauszug wurden die Basen wie üblich freigesetzt und aufgearbeitet, wobei 7 mg (1%) eines Basengemisches erhalten wurden, welches auf Grund des IR.-Spektrums vorwiegend aus 2-Methyl-10-hydroxy-*cis*-decahydro-isochinolin (**14a**) bestand.

⁸⁾ Wenn sich die freien Aktivierungsenergien der beiden Fragmentierungswege nur um 2,7 kcal/Mol unterscheiden würden, so müssten bei 25° bereits 99% der Molekeln den energieärmeren Übergangszustand **17** durchlaufen.

⁹⁾ Privatmitteilung von Prof. J. A. MARSHALL, vgl. [17].

¹⁰⁾ Diese Valenzisomerisierung ist in der ursprünglichen Arbeit [2c] übersehen worden.

Fragmentierung von 2-Methyl-10-chlor-trans-decahydroisochinolin (6).

a) *In Gegenwart von Natriumhydroxyd*: 432 mg (1,5 mMol) Perchlorat von **6** [7] wurden 15 Std. in 150 ml 80 vol.-proz. Äthanol unter Zusatz von 180 mg (4,5 mMol) Natriumhydroxyd auf 80° erwärmt. Die Lösung wurde mit 2N Salzsäure kongosauer gestellt, im Rotationsverdampfer auf ein kleines Volumen eingengt, mit 40 ml Wasser versetzt und erneut auf ein kleines Volumen eingengt. Dann wurde mit 30 ml 10-proz. Natronlauge und, unter Rühren und Eiskühlung, innert $\frac{3}{4}$ Std. portionenweise mit 572 mg (3 mMol) *p*-Toluolsulfochlorid versetzt. Das Gemisch wurde 24 Std. bei 24° gerührt, 4 Std. unter Rückfluss auf 80° erwärmt, abgekühlt, mit Soda gesättigt und gründlich mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden nach 2maliger Extraktion mit 7,5 ml 2N Salzsäure wie üblich aufgearbeitet, wobei 157 mg (36%) [β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl]-methyl-*p*-toluolsulfon-amid (**12b**) erhalten wurden. Der Salzsäure-Extrakt wurde mit Pottasche gesättigt und wie üblich auf Basen aufgearbeitet, wobei 137 mg farblose Flüssigkeit erhalten wurden. Diese bestand auf Grund des IR.-Spektrums aus ca. 23 Gew.-% 2-Methyl-10-hydroxy-*cis*-decahydro-isochinolin (**14a**) und ca. 77 Gew.-% der 2-Methyl-1⁹, 10- (**15**), bzw. 2-Methyl-1⁵, 10-octahydro-isochinoline (**16**) (= 12%, bzw. 47% Ausbeute, bezogen auf das Ausgangsmaterial **6**). Die Verbindungen **15** und **16** wurden durch Vergleich mit authentischem Material [19] identifiziert.

Bei der Hydrierung dieses Basengemisches mit RANEY-Nickel in Methanol wurden 0,729 mMol Wasserstoff aufgenommen. Dies entspricht einer Ausbeute von 10,5% 2-Methyl-10-hydroxy-*cis*-decahydro-isochinolin (**14a**) und 48,6% des Gemisches der Olefine **15** und **16**, bezogen auf das Perchlorat **6**.

Die Ausbeuten an *p*-Toluolsulfonamid **12b** und an Alkohol **14a** waren einzeln nicht reproduzierbar, jedoch deren Summe sowie die Ausbeute des Olefingemisches von **15** und **16**.

b) *In Gegenwart von Triäthylamin*: Bei Ausführung analog a), jedoch unter Zusatz von 455 mg (4,5 mMol) Triäthylamin anstelle des Natriumhydroxyds, wurden nur 3,5% **12b** erhalten, jedoch ca. 47% 2-Methyl-10-hydroxy-*cis*-decahydro-isochinolin (**14a**) und wiederum ca. 50% der 2-Methyloctahydroisochinoline (**15** und **16**).

c) *In Gegenwart von Natriumcyanid*: Eine Lösung von 288 mg (1 mMol) Perchlorat von **6** in 100 ml 80 vol.-proz. Äthanol wurde mit 588 mg (12 mMol) Natriumcyanid und 304 mg (3 mMol) Triäthylamin versetzt. Nach 5 Tagen Rühren bei 40° wurde die Lösung mit 2N Salzsäure kongosauer gestellt, im Rotationsverdampfer auf ein kleines Volumen (ca. 15 ml) eingengt, mit 30 ml Wasser versetzt und erneut auf ein kleines Volumen eingengt. Die Lösung wurde hierauf mit Soda gesättigt und wie üblich auf Basen aufgearbeitet, wobei 165 mg farblose Flüssigkeit erhalten wurden. Dieses Rohprodukt bestand auf Grund des IR.-Spektrums aus ca. 50% [β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl]-methyl-cyanomethyl-amin (**12c**) und ca. 50% eines Gemisches der 2-Methyl-octahydroisochinoline (**15** und **16**). Es enthielt jedoch kein 2-Methyl-10-hydroxy-*cis*-decahydro-isochinolin (**14a**) und auch kein 2-Methyl-10-äthoxy-*cis*-decahydroisochinolin (**14b**).

[β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl]-methyl-*p*-brombenzolsulfon-amid (**12d**). 1,39 g (10 mMol) [β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl]-methyl-amin (**12a**) [18] wurden mit 3,06 g (12 mMol) *p*-Brombenzolsulfochlorid und 25 ml 10-proz. Natronlauge 12 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt und anschliessend 3 Std. unter Rückfluss auf ca. 70° erwärmt. Das Gemisch wurde mit Äther extrahiert und die Ätherphase wie üblich aufgearbeitet, wobei 3,43 g (96%) **12d** erhalten wurden. Aus Petroläther Büschel von Nadeln, Smp. 87,5–88°.

$C_{15}H_{20}NBrO_2S$	Ber. C 50,28	H 5,63	N 3,93	Br 22,30	S 8,95%
(358,31)	Gef. „ 50,54	„ 5,71	„ 3,67	„ 21,98	„ 8,90%

[β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl]-methyl-*p*-toluolsulfon-amid (**12b**) wurde analog zu **12d** in 98% Ausbeute als farbloses Öl erhalten, welches im Hochvakuum getrocknet wurde.

$C_{16}H_{23}NO_2S$	Ber. C 65,49	H 7,90	N 4,77	S 10,93%
(293,43)	Gef. „ 65,76	„ 8,06	„ 4,58	„ 10,91%

Animpfen bewirkte die Bildung von farblosen Kristallen, Smp. 53°, welche sich nicht umkristallisieren liessen und sich an der Luft langsam braun färbten.

Das Benzolsulfonamid und das Benzoylamid von **12a**, welche analog hergestellt wurden, blieben ölig.

[β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl]-methyl-cyanomethyl-amin (**12c**). 526,5 mg (3 mMol) [β -(Cyclohexen-(1)-yl)-äthyl]-methyl-amin-hydrochlorid (**12a**-Hydrochlorid) [18] wurden mit 2,34 g (36 mMol) Kaliumcyanid in 10 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 0,32 ml (4 mMol) 38% Formalin-Lösung wurde das Gemisch 2 Std. gerührt. Dann wurde die Base mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: 511 mg (96%) farblose viskose Flüssigkeit vom Sdp. 135–136°/11 Torr.

$C_{11}H_{18}N_2$ (178,28) Ber. C 74,11 H 10,18 N 15,71% Gef. C 74,24 H 10,38 N 15,82%

Wegen der schwachen Basizität von **12c** konnten mit *p*-Nitrobenzoesäure und *p*-Toluolsulfosäure keine Salze erhalten werden. Das Hydrochlorid und das Pikrat wurden nur als Öl, das *Oxalat* als hygroskopische, weisse Kristalle erhalten; aus Isopropanol, Smp. 181–183°.

Die *kinetischen Messungen* in 80-vol.-proz. Äthanol wurden in der früher beschriebenen Weise [2c] durchgeführt und ausgewertet.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB, *Experientia* **13**, 126 (1957); «Theoretical Organic Chemistry, Report on the Kekulé Symposium», S.114, Butterworth, London 1958.
- [2] a) *Helv.* **49**, 2516 (1966); b) *Helv.* **50**, 231 (1967); c) *Helv.* **50**, 416 (1967).
- [3] C. A. GROB, *Angew. Chem.* **81**, 543 (1969).
- [4] R. D'ARCY, C. A. GROB, T. KAFFENBERGER & V. KRASNOBAJEV, *Helv.* **49**, 185 (1966).
- [5] C. A. GROB & W. SCHWARZ, *Helv.* **47**, 1870 (1964).
- [6] P. BRENNEISEN, C. A. GROB, R. A. JACKSON & M. OHTA, *Helv.* **48**, 146 (1965).
- [7] C. A. GROB & R. A. WOHL, *Helv.* **49**, 2434 (1966).
- [8] E. L. ELIEL, «Stereochemistry of Carbon Compounds», Mc Graw-Hill, New York 1962, a) S.246, b) S.279.
- [9] R. GREWE, R. HAMANN, G. JACOBSEN, E. NOLTE & K. RIECKE, *Liebigs Ann. Chem.* **581**, 85 (1953); R. GREWE, H. KÖPNICK & R. RÖDER, *ibid.* **605**, 15 (1957).
- [10] C. A. GROB & R. A. WOHL, *Helv.* **49**, 2175 (1966).
- [11] A. F. BOSCHUNG, M. GEISEL & C. A. GROB, *Tetrahedron Letters* 1968, 5169.
- [12] Unveröffentlichte Versuche mit K. BECKER.
- [13] G. W. WHELAND, «Resonance in Organic Chemistry», S.94, John Wiley and Sons Inc., New York 1955.
- [14] M. C. LOEFFLER & F. D. ROSSINI, *J. phys. Chemistry* **64**, 1530 (1960); F. M. FRASER & E. J. PROSEN, *J. Res. Natl. Bur. Std.* **55**, 329 (1955).
- [15] A. LABBAUF & F. D. ROSSINI, *J. phys. Chemistry* **65**, 476 (1961).
- [16] Dissertation T. KAFFENBERGER, Universität Basel 1966.
- [17] J. A. MARSHALL & J. H. BABLER, *J. org. Chemistry*, im Druck.
- [18] O. SCHNIDER & J. HELLERBACH, *Helv.* **34**, 2218 (1951).
- [19] C. A. GROB & R. A. WOHL, *Helv.* **48**, 1610 (1965).