

WOLDEMAR SCHNEIDER und RUTH DILLMANN

Stickstoffhaltige Bicyclen, II¹⁾

Synthesen in der 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-Reihe*)

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 11. März 1963)

Synthesen verschiedener *N*-substituierter Lactame und Amine des 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-Typs (I) werden beschrieben und deren Stereochemie diskutiert.

Brückenringssysteme mit cyclisch oder exocyclisch gebundenen Stickstoff-Funktionen haben in neuerer Zeit zunehmendes Interesse in der Arzneimittelsynthese gefunden ²⁾. In der vorliegenden Mitteilung wird über Synthesen von 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octanen berichtet. Dieses Ringsystem — im folgenden mit dem Trivialnamen Isochinuclidin (I) bezeichnet —, ist bisher nur wenig beachtet worden.

I wurde auch als Strukturelement von Alkaloiden der Ibogain-Gruppe³⁾ erkannt. In diesen Indolalkaloiden ist das Gerüst von I einerseits durch ein Ringkohlenstoffatom direkt mit der α -Stellung, andererseits durch sein Stickstoffatom über eine Äthylenbrücke mit der β -Stellung des Indolkerns verknüpft. Neben dieser Verknüpfungsart sind noch weitere Varianten



I: R = H₂

II: R = O

bekannt. Über biosynthetische Vorstellungen zur Bildung des I-Systems berichtet W. J. TAYLOR⁴⁾. Es sei erwähnt, daß I zum ersten Mal in der Literatur insofern eine Rolle spielte, als G. MERLING⁵⁾ für Tropin das Gerüst von I annahm, ein Irrtum, der von R. WILLSTÄTTER⁶⁾ aufgeklärt wurde. J. HOUBEN und A. PFAU⁷⁾ haben das I entsprechende Lactam, Isochinuclidon-(3) (II), unter der Bezeichnung „*iso*-Nor-Tropinon“ beschrieben. In jüngster Zeit wurde im Laufe der Strukturaufklärung des Alkaloids Dioscorin der genau umgekehrte Irrtum berichtigt. Zunächst wurde Dioscorin als 2-substituiertes Tropanderivat formuliert³⁾, nun aber als ein *N*-Methyl-isochinuclidin mit Substitution in 5-Stellung erkannt⁸⁾.

ISOCHINUCLIDON-(3) (II)

Zur Synthese von II eignen sich *cis*-1.4-substituierte Cyclohexanderivate. Zwei Möglichkeiten für den Aufbau solcher Verbindungen stehen zur Wahl:

- a) Ringschlußreaktionen geeigneter aliphatischer Verbindungen,
- b) katalytische Hydrierung von 1.4-substituierten Aromaten.

*) Teil der Dissertat. R. DILLMANN, Techn. Hochschule Karlsruhe 1962.

1) I. Mitteil.: W. SCHNEIDER und H. GÖTZ, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **294**, 506 [1961].

2) Z. B. S. ROSSI, W. BUTTA und C. VALVO, Farmaco [Pavia] **14**, 666 [1959]; H. KRIEGER, Suomen Kemistilehti A **34**, 260 [1961] für andere.

3) H.-G. BOIT, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

4) Experientia [Basel] **13**, 454 [1957].

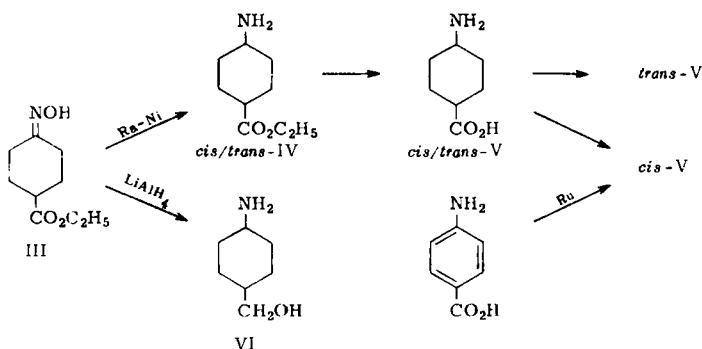
5) Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 3108 [1891].

6) Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 2679 [1897]; **31**, 1534, 2498 [1898].

7) Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2294 [1916].

8) W. A. M. DAVIES, J. G. MORRIS und A. R. PINDER, Chem. and Ind. **35**, 1410 [1961].

Zu a). β -Chlor-propionsäure-diäthylester^{9,10)} wird über Pentan-tetracarbonsäure-(1.3.3.5)-tetraäthylester¹¹⁾ in Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)¹¹⁾ und das Oxim¹²⁾ übergeführt und zu III verestert.



Bei der katalytischen Hydrierung von III mit Raney-Nickel in absol. Äthanol bei 75° und 65 at wird in 87-proz. Ausbeute IV als *cis/trans*-Gemisch erhalten, das zu *cis/trans*-V verseift wird. Das Isomeren-Gemisch läßt sich durch fraktionierte Kristallisation trennen. Reduktion von III mit Lithiumalanat liefert in 75-proz. Ausbeute den Aminoalkohol VI, über dessen Konfiguration in anderem Zusammenhang berichtet wird.

Zu b). Die katalytische Hydrierung von *p*-Amino-benzoesäure mit 10% Platindioxid¹³⁾ liefert maximal 30% *cis*-V, die der *p*-Acetamino-benzoesäure dagegen 70% *cis*-4-Acetamino-cyclohexan-carbonsäure-(1)¹³⁾ (VII). In beiden Fällen wird der Katalysator inaktiviert. Weit wirtschaftlicher ist die katalytische Hydrierung zur Gewinnung von *cis*-V unter Verwendung von Ruthenium-Katalysatoren¹⁴⁾, die in neuerer Zeit immer häufiger Anwendung finden¹⁵⁾. Durch Variation der Hydrierbedingungen kann die Zusammensetzung des *cis/trans*-Isomereengemisches V gelenkt werden. Wird die Hydrierung der *p*-Amino-benzoesäure in wäßriger Suspension mit 10% 10-proz. Ruthenium/Kohle-Katalysator bei Temperaturen zwischen 60 und 100° und einem Druck von 60–150 at geführt, so beträgt die Ausbeute an *cis*-V zwischen 50 und 75%; oberhalb 120° nimmt der Anteil an *trans*-V und vor allem an Hexahydrobenzoesäure rasch zu. Auch durch Zugabe von Ammoniak läßt sich die Hydrogenolyse der Aminogruppe nicht wesentlich zurückdrängen. Die optimale Ausbeute an *cis*-V wird bei 70° und 140 at mit 75% erreicht.

Für die thermische Cyclisierung zu II sind nur die *cis*-Konformeren geeignet, wie die Ausbeuten an II zeigen. Es tritt daher nicht, wie in anderen Fällen beobachtet^{1,16)}, Umlagerung der *trans*- in die *cis*-Form ein.

⁹⁾ Org. Syntheses Coll. Vol. I, 166 [1956].

¹⁰⁾ C. MOUREU, Ann. Chim. Phys. [7] 2, 171 [1894].

¹¹⁾ E. HARDEGGER, PL. A. PLATTNER und F. BLANK, Helv. chim. Acta 27, 793 [1944].

¹²⁾ W. H. MILLS und A. M. BAIN, J. chem. Soc. [London] 97, 1866 [1910].

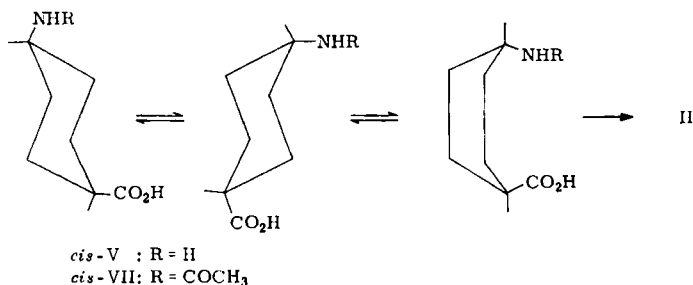
¹³⁾ E. FERBER und A. BRÜCKNER, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 1019 [1943].

¹⁴⁾ H. K. HALL JR., J. Amer. chem. Soc. 80, 6412 [1958].

¹⁵⁾ Nachrichten aus Chemie und Technik 9, 205 [1961].

¹⁶⁾ H. STETTER und R. MERTEN, Chem. Ber. 90, 868 [1957].

Der *cis/trans*-Ester IV spaltet beim Erhitzen auf 200° Äthanol ab. Die Ausbeute an II beträgt nur 26%. Dagegen liefert *cis*-VII beim Erhitzen auf 200–220° 61% II, *cis*-V beim schnellen Erhitzen auf 300° 80% II¹³. Die Eliminierung von Äthanol,



Essigsäure bzw. Wasser erfolgt aus der Wannenkonformation. Obwohl die beiden Sauerstoffatome der Carboxyl- bzw. Carbäthoxygruppe raumbeanspruchender als etwa die Wasserstoffatome einer Methylgruppe sind, können sich diese Gruppen infolge der koplanaren Anordnung des C-Atoms und der O-Atome in axialer Lage am Cyclohexanring so orientieren, daß die Wechselwirkung zwischen den Sauerstoffatomen und den axialen Wasserstoffatomen in 3- und 6-Stellung gering bleibt¹⁷.

Der Vergleich zwischen den beschriebenen Synthesewegen zeigt, daß II am besten über die *cis*-Säure V, zugänglich in 75-proz. Ausbeute aus der billigen *p*-Aminobenzoessäure mit Ruthenium/Kohle als Katalysator, hergestellt wird.

2-SUBSTITUIERTE ISOCHINUCLIDONE-(3)

In Tab. 1 sind einige Daten der am Stickstoff substituierten Derivate von II aufgeführt.

Tab. 1. *N*-Substituierte Isochinuclidone-(3)



	R	Schmp.	Sdp./Torr	ν_{max} (cm ⁻¹)	Ausb. % d. Th.
VIII	CH ₂ ·C ₆ H ₅ ¹⁸⁾	95°		CHCl ₃ 1645	77
IX	CH ₃	69–70°	87–90°/0.4–0.5	CCl ₄ 1658	63
X	C ₂ H ₅	ca. 14–16°	95–97°/0.1	Film 1669	82
XI	–CH(CH ₃) ₂	43–45°		CCl ₄ 1661	55
XII	–CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	37–38°	132–136°/0.07–0.1	CCl ₄ 1680 1757	80
XIII	–[CH ₂] ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	38–40°	142–145°/0.25	CCl ₄ 1656 1689	70

Die Alkylierung von II erfolgt über das Natriumsalz (mit Natriumamid) in absol. Toluol mit Methyljodid bzw. Äthylbromid zu IX bzw. X. Isopropyl- bzw. tert.-

¹⁷⁾ E. L. ELIEL, H. HAUBENSTOCK und R. V. ACHARYA, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2351 [1961].

¹⁸⁾ L. H. WERNER und S. RICCA, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2733 [1958].

Butylhalogenide reagieren nicht. XI wird jedoch in 55-proz. Ausbeute erhalten, wenn die Alkylierung in Gegenwart von Natriumhydrid in absol. Xylol vorgenommen wird. Mit tert.-Butylbromid ist jedoch auch unter diesen Bedingungen keine Alkylierung zu erzwingen. Die Isopropylgruppe vermag den 1.3-Wechselwirkungen noch auszuweichen, während für den sperrigen tert.-Butylrest die sterische Hinderung zu groß ist. XII und XIII werden zur Synthese cyclischer *N.O*-Acetale von I benötigt, da die direkte Einführung ω -hydroxylierter Substituenten in II mittels Äthylenbromhydrins oder β -Brom-äthylacetats nicht gelingt. Man isoliert, wie auch in anderen Fällen beobachtet wurde¹⁹⁾, neben II Äthylenoxyd und Alkalihalogenid. Zur Hydroxyalkylierung von I muß daher der Umweg über die Lactamester XII und XIII eingeschlagen werden, die in 80- bzw. 70-proz. Ausbeute aus II mit Bromessigsäure- bzw. β -Brom-propionsäure-äthylester erhalten werden. XII und XIII lassen sich auch durch wiederholte Destillation nur schlecht von nicht umgesetztem II trennen und können auch durch Kristallisation nicht völlig analysenrein erhalten werden. Ihre Charakterisierung erfolgt über die Reduktionsprodukte XVIII und XIX.

2-SUBSTITUIERTE ISOCHINUCLIDINE

Die tertiären Isochinuclidine XIV—XIX (Tab. 2) gewinnt man aus den entsprechenden Lactamen VIII—XIII durch Reduktion mit Lithiumalanat. Die Ausbeuten sind durchweg gut. Die flüssigen Produkte lassen sich durch Destillation reinigen und werden durch Salze charakterisiert.

Tab. 2. *N*-Substituierte Isochinuclidine

	R	Sdp./Torr	Ausb. % d. Th.	Salze	Schmp.
XIV	CH ₂ ·C ₆ H ₅ ¹⁸⁾	104—105°/0.5	87	Perchlorat	259°
XV	CH ₃	56°/20	89	Perchlorat Pikrat	240—241° 280—282°
XVI	C ₂ H ₅	31—34°/0.7	80	Pikrat Perchlorat Methojodid	230° 187° 280°
XVII	—CH(CH ₃) ₂	41—42°/0.3	82	Perchlorat	215°
XVIII	—[CH ₂] ₂ OH	76—77°/0.2	70	Perchlorat Pikrat	90—91° 184°
XIX	—[CH ₂] ₃ OH	82°/0.05	66	Perchlorat Pikrat	94—95° 125—127°

ISOCHINUCLIDIN (I)

I wurde zum ersten Mal als freie Base von WERNER und RICCA¹⁸⁾ durch katalytische Debenzylierung von XIV (Ausbeute 27% d. Th., bezogen auf II) dargestellt. Die direkte Synthese von I aus II gelang den Autoren nicht. Es ist bekannt, daß die Reduktion von Lactamen, die noch aktiven Wasserstoff am Stickstoff tragen, mit Lithiumalanat nicht immer glatt verläuft bzw. oft ganz ausbleibt. I kann jedoch aus II in

¹⁹⁾ W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Chem. Ber. 93, 1579 [1960].

40-proz. Ausbeute erhalten werden, wenn mit einem großen Überschuß an Lithiumalanat in siedendem absol. Tetrahydrofuran gearbeitet wird.

I ist eine kristalline Verbindung vom Schmp. 173–175°, während die *N*-substituierten Derivate (Tab. 2) Flüssigkeiten sind. Ähnliche Verhältnisse liegen beim 3-Aza-bicyclo[3.3.1]nonan und seinen Derivaten vor¹⁾. In beiden bicyclischen, sekundären Aminen dürfte Molekül-assoziatio, bedingt durch die NH-Gruppe, für den festen Aggregatzustand verantwortlich sein. Die Base I zieht an der Luft begierig CO₂ an und verflüchtigt sich rasch. Diese und einige andere Eigenschaften wie unangenehmen Geruch, gute Löslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln hat I gemeinsam mit ähnlich gebauten bicyclischen Aminen wie Chinuclidin²⁰⁾ oder 3-Aza-bicyclo[3.3.1]nonan²¹⁾. I bildet ein schön kristallisierendes *N*-(2.4-Dinitro-phenyl)-Derivat.

STEREOCHEMIE

Die Moleküle I bzw. II sind infolge ihrer Symmetrie interessante Objekte für stereochemische Studien.

Die Wannenkonstellation des Cyclohexans ist um etwa 5.6 kcal/Mol energiereicher als die Sesselform. Dieser Wert hat aber nur in erster Näherung Gültigkeit, da er die abstoßende Wechselwirkung der axialen 1.4-Wasserstoffatome unberücksichtigt läßt. Dieser energetisch ungünstigen Form mit ideal ekliptischen Konformationen kann der Cyclohexanring zu Gunsten der twist *)-Konformation^{22,23)} bis zu einem gewissen Grad ausweichen. In dieser wird der Abstand der axialen 1.4-Wasserstoffatome von 1.8 Å (ideale Wanne) auf 2.5 Å vergrößert. Zudem werden die beiden ekliptischen Konformationen zu Gunsten von leicht gestaffelten aufgehoben. Für die twist-Konformation des Cyclohexans wurden 5.1 kcal/Mol berechnet²²⁾ und 5.5 kcal/Mol²³⁾ experimentell bestimmt. Geht ein Cyclohexanmolekül aus irgendeinem Grund in die Wannenform über, z. B. die 1.4-substituierten Cyclohexane *cis*-V und *cis*-VII bei der Cyclisierung zu II, dann wird es die energieärmere twist-Konformation einnehmen, vorausgesetzt, daß diese Form nicht wie im Bicyclo[2.2.1]-heptan-System oder in II (s. unten) ausgeschlossen wird. Beim Übergang der Cyclohexanwanne in das Bicyclo[2.2.2]octan-System hingegen entsteht ein von BAEYER-Spannung freies



I, twist-Konformation

II

System aus drei Cyclohexanwannen. Auch in diesem System sollte sich die normale PITZER-Spannung durch Ausweichen aus drei voll ekliptischen Konformationen in die twist-Form verringern, wodurch die Gesamtenergie gesenkt wird. Die treibende Kraft hierfür ist die Abstoßung nicht miteinander verbundener Atome, die im Idealfall zur Sesselform des Cyclo-

*) Im deutschen Sprachgebrauch könnten Bezeichnungen wie „verdreht“ oder „verschränkt“ Verwendung finden.

²⁰⁾ J. MEISENHEIMER, Liebigs Ann. Chem. 420, 194 [1920].

²¹⁾ G. KOMPPA, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 792 [1932].

²²⁾ N. L. ALLINGER, J. Amer. chem. Soc. 81, 5727 [1959].

²³⁾ W. S. JOHNSON, V. J. BAUER, J. L. MAGRAVE, M. A. FRISCH, L. H. DREGER und W. N. HUBBARD, J. Amer. chem. Soc. 82, 1255 [1960]; 83, 606 [1961].

hexans mit voll gestaffelten Konformationen führt, im bicyclischen System I aber infolge der Äthylenbrücke über die *cis*-1.4-Valenzen nicht den Spielraum dafür findet *).

Der Ersatz einer CH₂-Gruppe durch tertiären Stickstoff ändert die geometrischen Verhältnisse nicht. Im Lactam II erfährt dagegen mit dem Ersatz einer Methylengruppe durch die Carbonylgruppe die PITZER-Spannung eine Steigerung, bedingt durch die ekliptische Konformation des Carbonylsauerstoffatoms mit benachbarten Methylenwasserstoffatomen. Die Energie für eine solche Wechselwirkung beträgt pro Wasserstoffatom 0.8 kcal²²⁾. In II tragen zwei voll ekliptische Konformationen von CH₂—CH₂-Bindungen sowie eine weitere des Carbonylsauerstoffatoms mit einem äquatorialen Wasserstoffatom am Brückenkopf zur Gesamtenergie bei.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sind wir für finanzielle Förderung unserer Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

β-Chlor-propionsäure: Die Säure wird nach MOUREU und CHAUX⁹⁾ aus *Acrolein* über *β*-Chlor-propionaldehyd dargestellt. Sdp.₃₀ 115—120° (Lit.⁹⁾: Sdp.₂₀ 105—107°, Schmp. 40—42° (Lit.⁹⁾: Schmp. 42°). Ausb. 63 % d. Th.

β-Chlor-propionsäure-äthylester: 550 g der Säure werden mit 2.5 l absol. Äthanol und 25 ccm konz. Schwefelsäure verestert. Ausb. 520 g (75 % d. Th.). Sdp.₁₇₋₁₈ 63—64° (Lit.¹⁰⁾: Sdp.₇₆₅ 162—163°).

Pentan-tetracarbonsäure-(1.3.3.5)-tetraäthylester: Aus 340 g des vorstehenden *Esters*, 210 g *Malonsäure-diäthylester*, 57.5 g Natrium und 1250 ccm absol. Äthanol werden nach l. c.¹¹⁾ 360 g *Tetraester* (80 % d. Th.) erhalten. Sdp._{0.07} 151° (Lit.¹¹⁾: Sdp._(Hochvak.) 157—160°).

Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1): 360 g *Tetraester* werden nach l. c.¹¹⁾ mit 48 g Natrium und 36 ccm absol. Äthanol cyclisiert. Anschließend wird mit 3 l 2 n NaOH verseift und decarboxyliert. Sdp._{0.2} 150° (Lit.¹¹⁾: Sdp._(Wasserstrahlvak.) 179—183°. Schmp. 68° (aus Petroläther) (Lit.¹¹⁾: Schmp. 67—68°). Ausb. 74.9 g (53 % d. Th.).

4-Oximino-cyclohexan-carbonsäure-(1): 39 g vorstehender Säure werden mit 32 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* und 65 g kristallisiertem Natriumacetat in 400 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und anschließend 3 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert im Eisschrank aus. Schmp. 148° (Lit.¹²⁾: Schmp. 148—148.5°). Ausb. 37 g (86 % d. Th.).

4-Oximino-cyclohexan-carbonsäure-(1)-äthylester (III): 30 g vorstehender Säure werden in 400 ccm absol. Äthanol gelöst, mit 3 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 6 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols wird der Rückstand in Eiswasser gegossen und unter guter Kühlung mit Natriumcarbonat neutralisiert. Das abgeschiedene braune Öl wird in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp._{0.3} 120—122°. Ausb. 29.5 g (83 % d. Th.).
 $\nu_{\text{Film max}}$ 3226/cm (OH), 1733/cm (Ester-CO), 1670/cm (C=N).

cis/trans-4-Amino-cyclohexan-carbonsäure-(1)-äthylester (IV): 10 g III werden, in 80 ccm absol. Äthanol gelöst, im Schüttelautoklaven mit 2 Spatelspitzen Raney-Nickel unter 65 at

*) *Nachtrag b. d. Korr.*: R. B. TURNER und Mitarbb. (J. Amer. chem. Soc. 79, 4116 [1957]) nehmen auf Grund der von ihnen bestimmten Hydrierungswärmen für Bicyclo[2.2.2]octan twist-Konformation an, was von P. VON R. SCHLEYER und Mitarb. (J. Amer. chem. Soc. 83, 2700 [1961]) verneint wird (Fußnoten^{44,45)}). In I ist die Symmetrie gegenüber dem Kohlenwasserstoff insofern gestört, als das freie Elektronenpaar am Stickstoff raumerfüllender als ein Wasserstoffatom ist.

und bei 75° hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert. Das hellbraune, zähflüssige Hydrierungsprodukt kristallisiert nicht. Ausb. 7.9 g (87% d. Th.).

Hydrobromid: Das Hydrierungsprodukt wird in wenig Aceton gelöst und mit einer Mischung aus 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* und Aceton (1:5) bis pH 6 versetzt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol/Essigester Kristalle vom Schmp. 170°. Durch Hydrierung von *p*-Amino-benzoesäure mit Natrium in Amylalkohol²⁴⁾ und Veresterung zum Äthylester erhielt EINHORN²⁴⁾ ein Hydrobromid mit unscharfem Schmp. zwischen 152 und 155°. Das Hydrobromid von reinem *cis*-IV schmilzt bei 151° (s. unten).

cis/trans-4-Amino-cyclohexan-carbonsäure-(1) (V): 17 g IV werden mit 150 ccm 18-proz. Äthanol. Kalilauge durch 5 stdg. Erhitzen unter Rückflußkühlung verseift. Nach Abdestillieren des Alkohols wird mit 2*n* HCl auf pH 7 eingestellt und durch Zugabe von Äther die Säure V ausgefällt. Aus Wasser farblose Kristalle mit Schmp. 340° (ab 330° Braunfärbung). Ausb. 8.5 g (59% d. Th.).

Trennung in *cis*-V und *trans*-V: *cis/trans*-V wird in wenig heißem Wasser gelöst und mit etwa dem doppelten Vol. absol. Äthanol versetzt. Nach kurzem Stehenlassen im Eisschrank scheidet sich *cis*-V in farblosen Kristallen ab. Ausb. 43% d. Th., Schmp. 297° (Lit.: Schmp. 295°²⁶⁾, 303–305°²⁷⁾). Aus der eingesetzten Mutterlauge wird mit absol. Äther *trans*-V gefällt. Ausb. 41% d. Th., Schmp. >340° (Lit.²⁷⁾: Schmp. 486–488°).

4-Amino-1-hydroxymethyl-cyclohexan (VI): 25 g III, gelöst in absol. Äther, werden zu 10 g LiAlH₄ in 200 ccm absol. Äther zugetropft. Nach 5 stdg. Erhitzen unter Rückflußkühlung wird nacheinander mit 10 ccm Wasser, 20 ccm 15-proz. Natronlauge und 30 ccm Wasser zersetzt. Die Hydroxyde werden 5mal mit ca. 100 ccm Chloroform ausgekocht. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel werden Kristalle erhalten, die nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol/Essigester und Sublimation unter Normaldruck bei 145° schmelzen. Ausb. 13 g (75% d. Th.).

$\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3636/cm (OH frei), 3367/cm (schwach NH₂), 1582/cm (NH-Deformat.).

C₇H₁₅NO (129.2) Ber. C 65.07 H 11.70 N 10.85 O 12.39

Gef. C 64.50 H 11.68 N 11.16 O 12.89

Hydrobromid: Das Salz wird aus einer Lösung von VI in Aceton mit 48-proz. *Bromwasserstoffsäure*/Aceton (1:5) gefällt. Aus Isopropylalkohol/Essigester Kristalle vom Schmp. 172°.

C₇H₁₅NO·HBr (210.1) Ber. C 40.00 H 7.67 Br 38.03 N 6.67 O 7.61

Gef. C 39.90 H 7.66 Br 38.08 N 6.78 O 7.80

N,O-Diacetylverbindung: Schmp. 155°.

$\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3425/cm (NH frei), 3311/cm (NH assoz., schwach), 1721/cm (Ester-CO), 1658/cm (Amid-CO).

cis- und *trans*-4-Amino-cyclohexan-carbonsäure-(1) (*cis*-V, *trans*-V): 20.0 g *p*-Amino-benzoesäure werden nach l. c.¹³⁾ in 300 ccm Wasser in Gegenwart von 2 g Platindioxid bei Raumtemperatur hydriert. Hydrierdauer 15 Stdn. Wasserstoffaufnahme 10 l. Ausb. 17.5 g (84% d. Th.) *cis/trans*-V.

Die Trennung des Isomerengemisches nach l. c.¹³⁾ liefert 6.2 g *cis*-V (30% d. Th.) mit Schmp. 302° und 10.2 g *trans*-V (49% d. Th.) mit Schmp. >340°.

²⁴⁾ A. EINHORN und A. MEYERNBERG, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2829 [1894].

²⁵⁾ A. EINHORN, Friedländer 4, 1317 [1899].

²⁶⁾ L. ORTHNER und R. HEIN, Biochem. Z. 262, 461 [1933].

²⁷⁾ G. WENDT, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 425 [1942].

cis- und *trans*-4-Acetamino-cyclohexan-carbonsäure-(1) (*cis*-VII, *trans*-VII): 20.0 g *p*-Acetamino-benzoesäure werden mit 2 g Platindioxid in 150 ccm Eisessig nach l. c.¹³⁾ hydriert. Hydrierdauer 30 Stdn. Wasserstoffaufnahme 8.3 l. Ausb. 18.2 g (88 % d. Th.) *cis/trans*-VII.

Die Trennung des Isomerengemisches nach l. c.¹³⁾ liefert 14.4 g *cis*-VII (70 % d. Th.) mit Schmp. 145° und 3.2 g *trans*-VII (11 % d. Th.) mit Schmp. 232°.

cis-4-Amino-cyclohexan-carbonsäure-(1) (*cis*-V): 40.0 g *p*-Amino-benzoesäure werden, in 400 ccm Wasser suspendiert, mit 4 g 10-proz. Ruthenium/Kohle-Katalysator (DEGUSSA) im Rührautoklaven bei 140 atü und 70° hydriert. Die Hydrierdauer schwankt zwischen 45 und 90 Min. Nach Abfiltrieren des Katalysators werden ungefähr $\frac{2}{3}$ des Wassers i. Vak. abdestilliert, wobei als Nebenprodukt entstandene, wasserdampfflüchtige Hexahydrobenzoesäure mitgerissen wird. Die eingeeengte Lösung wird langsam in ca. 4 l Aceton eingetropft, wobei *cis*-V sofort als voluminöser, flockiger Niederschlag ausfällt. Nach Abtrennen und Trocknen wird aus wenig Wasser und viel absol. Äthanol umkristallisiert. Nach 3–4 maligem Kristallisieren aus Wasser/Äthanol Schmp. 303° (Lit.²⁷⁾: Schmp. 303–305°. Ausb. 30.6 g (75 % d. Th.).

Aus der Mutterlauge wird nach Einengen und Zugabe von absol. Äthanol und absol. Äther etwas *trans*-V erhalten. Schmp. > 340° (Lit.²⁷⁾: Schmp. 484–488°).

2-Aza-bicyclo[2.2.2]octanon-(3) (II)

a) 7.0 g *cis/trans*-V werden in einem Rundkolben auf dem Drahtnetz auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der feste Rückstand mit 150 ccm Benzol ausgekocht. Nach dem Abfiltrieren destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert die zurückbleibenden Kristalle aus Ligroin oder n-Hexan um. Schmp. 193°. Ausb. 1.3 g (26 % d. Th.).

b) 10 g *cis*-VII werden in einem Fraktionierkolben schnell auf 200–220° erhitzt, wobei kontinuierlich Essigsäure abdestilliert. Die erstarrte Schmelze wird, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Schmp. 195°. Ausbeute 4.1 g (61 % d. Th.).

c) 45.0 g *cis*-V werden, wie unter b) beschrieben, durch schnelles Erhitzen auf 300° cyclisiert¹³⁾ und entsprechend aufgearbeitet. Schmp. 202°. Ausb. 31.5 g (80 % d. Th.).

Die Schmelzpunkte der nach a), b) und c) erhaltenen Präparate II bleiben beim weiteren Umkristallisieren unverändert. Misch-Schmp. ohne Depression (Lit.: Schmp. 191–192°^{3,13)}, 195–196°¹⁴⁾, Schmp. 200–202°¹⁸⁾).

2-Methyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanon-(3) (IX): 25.0 g II werden in 500 ccm absol. Toluol unter Rühren gelöst. Nach Zugabe von 8 g Natriumamid wird 4 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt. Zu dem auf Raumtemperatur abgekühlten Reaktionsgemisch werden 38 g Methyljodid zugetropft. Anschließend wird 5 Stdn. erhitzt, nach dem Erkalten vom ausgefallenen Natriumjodid abfiltriert und das Toluol i. Vak. abgezogen. Der Rückstand kristallisiert durch und wird im Schwertkolben rektifiziert. Sdp._{0.4–0.5} 87–90°, Schmp. 69–70°. Ausb. 17.5 g (63 % d. Th.).

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1658/cm (Lactam-CO).

2-Äthyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanon-(3): 25 g II werden, wie für IX beschrieben, mit 30 g Äthylbromid alkyliert. Sdp._{0.1} 95–97°, Schmp. ca. 14–16°. Ausb. 25 g (82 % d. Th.).

$\nu_{\text{max}}^{\text{Film}}$ 1669/cm (Lactam-CO).

2-Isopropyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanon-(3) (XI): 25.0 g II und 9.6 g einer öligen Suspension von Natriumhydrid (1 + 1) werden in 500 ccm absol. Xylol unter Rühren 5 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt. Zu dem heißen Reaktionsgemisch werden 50 g Isopropylbromid langsam zugetropft. Nach 20stdg. Erhitzen wird heiß vom ausgefallenen Natriumbromid abgetrennt und der Rückstand einige Male mit heißem Xylol digeriert. Nach dem Abdestillieren des Xylols aus den vereinigten Auszügen werden 200 ccm kaltes n-Hexan zur Fällung von

nicht umgesetztem II zugegeben. Die filtrierte gelbe Lösung wird auf $\frac{2}{3}$ ihres Vol. eingengt. Im Eisschrank kristallisiert XI in langen, derben Nadeln. Schmp. 43–45°. Ausb. 18.4 g (55% d. Th.).

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1661/cm (Lactam-CO).

2-Carbäthoxymethyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanon-(3) (XII): 25 g II, 9.6 g Natriumhydrid-suspension (1 + 1) und 500 ccm absol. Toluol werden 4 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt. Zu dem erkalteten Reaktionsgemisch werden 40 g Bromessigsäure-äthylester langsam zuge-
getropft. Nach weiterem 8stdg. Kochen wird heiß abfiltriert und, wie für XI beschrieben, aufgearbeitet. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert. Sdp._{0.07–0.1} 132–136°, Schmp. 37–38°. Ausb. 34 g (80% d. Th.).

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1757/cm (Ester-CO); 1680 (Lactam-CO).

2-[β -Carbäthoxy-äthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octanon-(3) (XIII): Die Darstellung erfolgt, wie für XII beschrieben, mit β -Brompropionsäureäthylester. Nach Rektifizierung Sdp._{0.25} 142–145°, Schmp. 38–40°. Ausbeute 70% d. Th.

$\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1689–1656/cm (breitgezogene Bande, Ester-CO und Lactam-CO).

2-Methyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan (XV): Zu 4 g LiAlH_4 in 300 ccm absol. Äther wird eine Lösung von 14 g IX in 50 ccm absol. Äther so zuge-
tropft, daß das Lösungsmittel in schwachem Sieden gehalten wird. Anschließend rührt man 22 Stdn. bei Raumtemperatur und zersetzt sodann unter Kühlung nacheinander mit 4 ccm Wasser, 8 ccm 15-proz. Natronlauge sowie 12 ccm Wasser. Der abgetrennte, körnige Niederschlag wird mehrmals mit Äther ausgekocht. Nach Trocknen der Ätherauszüge über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. XV fällt in der Hauptfraktion als farblose, stark aminartig riechende Flüssigkeit vom Sdp.₂₀ 56° an. Ausb. 11 g (89% d. Th.).

Perchlorat: Aus der Lösung von XV in Äthanol/Äther fällt mit äthanol. Perchlorsäurelösung (1 + 1) das Salz sofort kristallin aus. Aus Isopropylalkohol/Äther Schmp. 240–241°.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N} \cdot \text{HClO}_4$ (225.7) Ber. C 42.58 H 7.15 Cl 15.72 N 6.21 O 28.36
Gef. C 42.75 H 7.11 Cl 15.73 N 6.13 O 28.54

Pikrat: Aus der äthanol. Lösung von XV fällt beim Zutropfen von gesättigter, alkohol. Pikrinsäurelösung das Salz mit Rohschmp. 275° an. Aus absol. Äthanol Schmp. 280–282°.

2-Äthyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan (XVI): 31 g X werden, wie für XV beschrieben, mit 8 g LiAlH_4 in 500 ccm absol. Äther reduziert. Sdp._{0.7} 31–34°. Ausb. 22 g (80% d. Th.).

Pikrat: Das aus Wasser umkristallisierte Salz schmilzt bei 230°.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (368.3) Ber. C 48.93 H 5.48 N 15.21 O 30.40
Gef. C 48.85 H 5.42 N 15.41 O 29.92

Perchlorat: Schmp. 187° (aus Äthanol).

Methojodid: Schmp. 280° (Zers.) (aus Isopropylalkohol).

2-Isopropyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan (XVII): 11 g XI liefern bei der Reduktion mit 2.5 g LiAlH_4 , wie für XV beschrieben, 7.8 g (82% d. Th.) XVII vom Sdp._{0.3} 41–42°.

Perchlorat: Aus der äther. Lösung von XVII mit isopropylalkoholischer Perchlorsäurelösung (1 + 1). Aus Isopropylalkohol blätterartig gefächerte Kristalle vom Schmp. 215°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N} \cdot \text{HClO}_4$ (253.7) Ber. C 47.34 H 7.95 Cl 13.98 N 5.52 O 25.23
Gef. C 47.36 H 7.96 Cl 13.81 N 5.52 O 25.13

2-[β -Hydroxy-äthyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan (XVIII): 30.0 g XII werden mit 11 g $LiAlH_4$ in 500 ccm absol. Äther 24 Stdn. bei Raumtemperatur reduziert. Aufarbeitung wie bei XV liefert 15.5 g (70% d. Th.) mit Sdp._{0.2} 76–77°.

Perchlorat: Das sehr hygroskopische Salz wird aus einer Mischung aus absol. Äther/absol. Äthanol umkristallisiert und scharf über P_2O_5 getrocknet. Schmp. 90–91° (auf vorgeheiztem Schmelzblock).

$C_9H_{17}NO \cdot HClO_4$ (255.7) Ber. C 42.27 H 7.10 Cl 13.86 N 5.48 O 31.29
Gef. C 42.19 H 7.03 Cl 14.21 N 5.46 O 30.90

Pikrat: Schmp. 184° (aus Äthanol).

2-[γ -Hydroxy-propyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan (XIX): 22.5 g XIII werden mit 7.6 g $LiAlH_4$ in 500 ccm absol. Äther reduziert, wie für XVIII beschrieben. Sdp._{0.05} 82°. Ausb. 11.2 g (66% d. Th.).

Perchlorat: Das Salz wird wie das Perchlorat von XVIII erhalten. Schmp. 94–95°.

$C_{10}H_{19}NO \cdot HClO_4$ (269.7) Ber. C 44.55 H 7.48 Cl 13.15 N 5.20 O 29.68
Gef. C 44.59 H 7.64 Cl 12.96 N 5.17 O 29.93

Pikrat: Aus Äthanol. Lösung von XIX mit gesättigter, alkohol. Pikrinsäurelösung. Schmp. 125–127° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{19}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (398.4) Ber. C 48.23 H 5.57 N 14.06 O 32.13
Gef. C 48.40 H 5.45 N 13.90 O 32.30

2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan (Isochinuclidin) (I): Zu 8 g $LiAlH_4$ in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran läßt man die Lösung von 12.5 g II, in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran tropfen. Das Gemisch wird 10 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 10 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wird nacheinander mit 8 ccm Wasser, 16 ccm 15-proz. Natronlauge und 24 ccm Wasser zersetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Lösungsmittel aus den über K_2CO_3 getrockneten Auszügen abdestilliert. Das zurückbleibende gelbe Öl wird i. Vak. destilliert. Sdp._{0.5} 95°. I kristallisiert schon während der Destillation aus. Schmp. (im zugeschmolzenen Röhrchen) 174° (Lit.¹⁸⁾: Schmp. 173–175°. Ausb. 4.4 g (40% d. Th.). I zieht an der Luft sehr leicht CO_2 an.

Pikrat: Schmp. 245° (Lit.: Schmp. 218°¹³), 244–247°¹⁸). Ab 230° teilweise Zersetzung.

2-[2.4-Dinitro-phenyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan: 2.2 g I werden mit 4.05 g 1-Chlor-2.4-dinitro-benzol und 2 g wasserfreiem Natriumacetat in 40 ccm absol. Äthanol 10 Min. unter Rückflußkühlung gekocht. Es wird heiß vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert. Beim Erkalten scheiden sich aus der gelben Lösung hellgelbe Nadeln ab. Aus absol. Äthanol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 146°, die sich in orangefarbene Blättchen vom gleichen Schmp. umwandeln. Ausb. 3.5 g (63.1% d. Th.).

$C_{13}H_{15}N_3O_4$ (277.3) Ber. C 56.31 H 5.46 N 15.16 O 23.08
Gef. C 56.54 H 5.52 N 15.26 O 23.25