

## HORST PRACEJUS

Bicyclische Basen mit einem asymmetrischen N-Atom, IV<sup>1)</sup>

### Die stereoisomeren 2.2.6-Trimethyl-chinuclidine und -chinuclidone-(7)

Aus dem Institut für Organische Katalyseforschung, Rostock,  
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin und dem Institut für  
Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 8. März 1965)

*exo*- und *endo*-2.2.6-Trimethyl-chinuclidin sowie *exo*- und *endo*-2.2.6-Trimethyl-chinuclidon-(7) werden in optisch aktiver Form totalsynthetisch dargestellt. Die relativen Konfigurationen dieser Verbindungen und ihrer Vorstufen konnten aufgrund physikalischer Daten eindeutig zugeordnet werden.

Eine der einfachsten Basen, in denen ein konfigurationsstabiles asymmetrisches N-Atom je ein tertiäres, sekundäres und primäres C-Atom trägt, ist das 2.2.6-Trimethyl-chinuclidin. Diese für unsere stereochemischen Untersuchungen interessante Verbindung haben wir erstmals in ihren beiden diastereomeren Formen aus 2.2.6-Trimethyl-piperidon-(4) (1) aufgebaut. Dazu wurde das *N*-Benzoylderivat von 1 zunächst mit Cyanessigester kondensiert und das entstehende Isomerengemisch nach Absättigung der Doppelbindung alkalisch verseift und decarboxyliert. Das rohe Decarboxylierungsprodukt lieferte bei der Veresterung ein fast äquimolares Gemisch<sup>2)</sup> zweier diastereomerer Aminoester (*cis*- und *trans*-2), die sich destillativ nicht voneinander trennen ließen. Die Trennung gelang erst durch eine relativ mühsame fraktionierte Kristallisation der entsprechenden Pikrate und Hydrochloride, wobei sich das Pikrat in der *cis*-Form, das Hydrochlorid jedoch in der *trans*-Form als schwerlöslich gegenüber den entsprechenden Diastereomeren erwies. Die beiden freien Aminoester unterscheiden sich deutlich in ihren IR-Spektren, Dichten und Brechungsindices, während die Siedepunkte fast gleich sind.

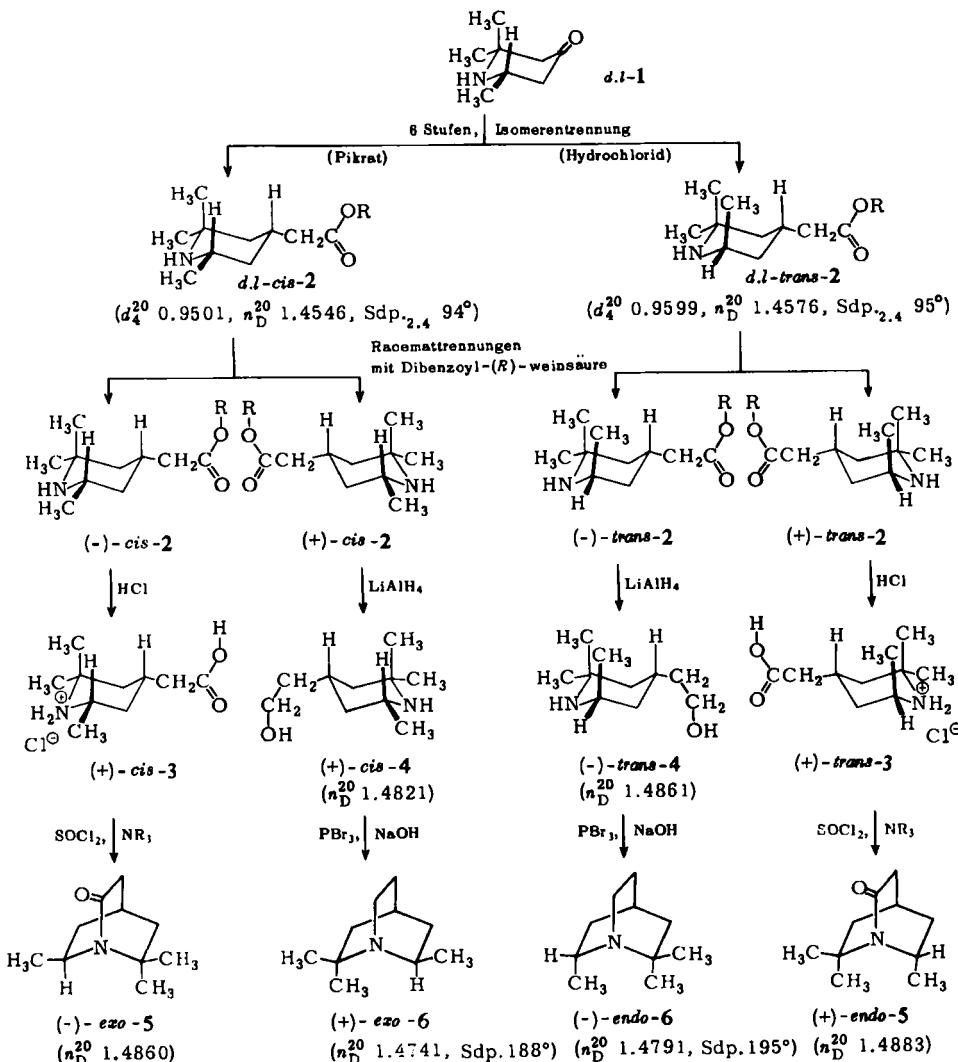
Da für die weitere Verwendung in erster Linie die optisch aktiven Formen der hier behandelten Basen interessierten, wurden *cis*- und *trans*-2 zunächst über ihre Dibenzoyl-(*R*)-tartrate in die optischen Antipoden zerlegt. Es gelang, alle 4 Stereomeren von 2 als Hydrochloride rein zu isolieren. Die (+)-Form von *cis*-2 wurde mit LiAlH<sub>4</sub> zu rechtsdrehendem *cis*-β-[2.2.6-Trimethyl-piperidyl-(4)]-äthanol (4) reduziert, welches

1) 1a) III. Mitteil.: *H. Pracejus* und *E. Köhler*, J. prakt. Chem. (IV) 8, 367 (1959); vgl. auch  
1b) *H. Pracejus*, Habilitationsschrift, Halle/Saale 1962.

2) Das Mengenverhältnis wurde aus den IR-Spektren und den *n*<sub>D</sub>-Werten der reinen Komponenten und des Gemisches abgeschätzt.

sich über sein Bromid zu rechtsdrehendem *exo*-2,2,6-Trimethyl-chinuclidin<sup>3)</sup> (**6**) cyclisieren ließ. Analog entstand aus der (–)-Form von *trans*-**2** linksdrehendes *endo*-**6**<sup>3)</sup>.

Ferner wurden die stereoisomeren Ester (–)-*cis*-**2** und (+)-*trans*-**2** nach einem früher beschriebenen Verfahren<sup>4)</sup> über die Säurechloride von **3** zu (–)-*exo*- bzw.



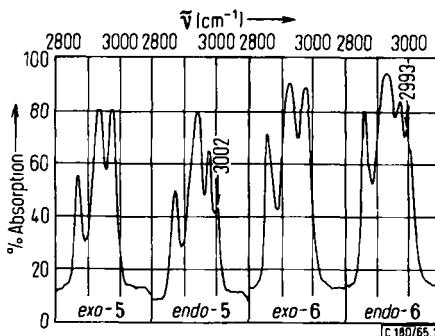
<sup>3)</sup> Die Nomenklatur der bicyclischen Verbindungen wurde gegenüber I. c. <sup>1b)</sup> etwas abgewandelt. So treten an die Stelle von *cis*- und *trans*- die eindeutigeren Silben *endo*- und *exo*-, die die Lage des CH<sub>3</sub> an C-6 relativ zur niedriger indizierten Brücke bezeichnen. Ferner erhält das 3., dem N-Atom benachbarte C-Atom nicht mehr die bei den Cinchona-Basen übliche Nr. 8, sondern die korrektere Nr. 7.

<sup>4)</sup> H. Pracejus, Chem. Ber. **92**, 988 (1959).

(+)-*endo*-2,2,6-Trimethyl-chinuclidon-(7)<sup>3)</sup> (**5**) cyclisiert. Die stereoelektronischen Besonderheiten dieser Verbindungen werden in einer späteren Mitteilung\*) ausführlich abgehandelt werden.

Die absoluten Konfigurationen der hier in Frage stehenden Verbindungen sind in keinem Falle bekannt oder mit ausreichender Sicherheit aus den vorliegenden optischen Daten herzuleiten. Für die oben vorweggenommenen relativen Konfigurationen (C-4 zu C-6) in den Diastereomerenpaaren **2**–**6** lassen sich dagegen einige Argumente anführen, die wir in ihrer Gesamtheit für beweiskräftig halten. In erster Linie stützen wir uns dabei auf die Konformationsregel<sup>5)</sup> bzw. auf die inhaltlich ähnliche Isomerensequenzregel<sup>6)</sup>, nach welcher von 2 cyclischen Stereoisomeren das energiereichere die höhere Dichte und den höheren Brechungsindex besitzt. Da in den *trans*-Formen von **2** und **4** der 4- oder der 6-ständige Substituent eine axiale Lage einnehmen muß und dadurch starken 1,3-diaxialen Wechselwirkungen — besonders mit dem axialen CH<sub>3</sub> an C-2 — ausgesetzt ist, sind diese zweifellos weniger stabil als die entsprechenden, an C-4 und C-6 diäquatorial orientierten *cis*-Isomeren. Auch in den bicyclischen Verbindungen **5** und **6** dürften Wechselwirkungen zwischen den CH<sub>3</sub>-Gruppen in 2- und 6-Stellung den *endo*-Formen eine zusätzliche, nichtklassische Ringspannung aufzwingen. Eine Anwendung der Konformationsregel auf die Verbindungen **2**, **4**, **5** und **6** führt zu übereinstimmenden Aussagen, die dem Reaktionsschema auf S. 2898 entnommen werden können.

Unabhängig hiervon ergab sich ein zweiter Hinweis auf die Richtigkeit der derart abgeleiteten Konfigurationen aus den IR-Spektren der bicyclischen Stereoisomeren von **5** und **6**. Im C—H-Valenzschwingungsbereich fand sich nämlich bei *endo*-**5** und *endo*-**6** eine zusätzliche, abnorm hochfrequente Bande bei ca. 3000/cm, die den *exo*-Isomeren fehlte (Abbild.). Nach *de Vries* und *Ryason*<sup>7)</sup> sowie *Kivelson* u. a.<sup>8)</sup> treten



Ausschnitt aus den IR-Spektren von *exo*-**5**, *endo*-**5**, *exo*-**6** und *endo*-**6** in ca. 0.1 m CCl<sub>4</sub>-Lösung.  
Die sterisch bedingte, hochfrequente C—H-Bande ist durch einen Pfeil markiert

\*<sup>1)</sup> H. Pracejus, M. Kehlen, H. Kehlen und H. Matschiner, Tetrahedron [London], im Druck.

<sup>2)</sup> N. L. Allinger, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3443 (1957) und dort zitierte ältere Arbeiten.

<sup>3)</sup> H. van Bekkum, A. van Veen, P. E. Verkade und B. M. Wepster, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **80**, 1310 (1961).

<sup>4)</sup> L. de Vries und P. R. Ryason, J. org. Chemistry **26**, 621 (1961).

<sup>5)</sup> D. Kivelson, S. Winstein, P. Bruck und R. L. Hansen, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2938 (1961); vgl. auch E. M. Arnett und J. M. Bollinger, J. Amer. chem. Soc. **86**, 4729 (1964).

solche Banden in gesättigten polycyclischen Ringsystemen stets dann auf, wenn zwei C—H-Bindungen abnorm stark gegeneinander gepreßt werden. Ein derartiger Effekt ist in der Tat in den *endo*-Formen von **5** und **6** wegen des kleinen (2)CH<sub>3</sub>-(6)CH<sub>3</sub>-Abstandes zu erwarten, nicht hingegen bei den *exo*-Isomeren. Außer dieser Beobachtung bestätigt auch die an anderer Stelle zu behandelnde Reaktivitätsabstufung der Chinclidone **5** unsere Konfigurationszuordnungen.

Bemerkenswert erscheint der Befund, daß bei der Cyclisierung der aus *cis*- und *trans*-**4** hervorgehenden Bromide unter gleichen Bedingungen das energiereichere *endo*-2.2.6-Trimethyl-chinclidin in wesentlich größerer Ausbeute (61%) entstand als das stabilere *exo*-Isomere (28.7%). Wahrscheinlich hängt das damit zusammen, daß die Abstoßung zwischen den beiden axialen CH<sub>3</sub>-Gruppen in *trans*-**4** das für die Cyclisierung erforderliche Umklappen der Sessel- in die Bootform erleichtert<sup>9)</sup>. Darüber hinaus mag die sterische Behinderung des im Übergangszustand der S<sub>Ni</sub>-Reaktion vorübergehend 5-bindig werdenden C-Atoms 7 sich ungünstig auf die Bildung von *exo*-**6** auswirken.

Für die Ausführung der IR-Messungen sei Herrn Dr. A. Kolbe, für tatkräftige experimentelle Mitarbeit Frau M. Böhme herzlich gedankt.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>10)</sup>

**d,l-1-Benzoyl-2.2.6-trimethyl-piperidon-(4)**<sup>11)</sup>: 70.5 g (0.5 Mol) frisch dest. **2.2.6-Trimethyl-piperidon-(4)** (Sdp.<sub>10</sub> 81—83°, gewonnen nach I. c.<sup>12)</sup>) wurden mit 88 ccm (0.63 Mol) absol. Triäthylamin und 57.7 ccm (0.5 Mol) reinem Benzoylchlorid versetzt. Man ließ die Mischung an einem durch ein CaCl<sub>2</sub>-Rohr verschlossenen Rückflußkühler stehen, bis unter Gelbfärbung und Kristallabscheidung eine starke Erwärmung einsetzte (ca. 15 Min.). Während der Hauptreaktion kühlte man den Kolben durch gelegentliches Eintauchen in kaltes Wasser und erwärmt nach dem Abklingen der Hauptreaktion noch 1 Stde. auf dem Wasserbad. Der kompakte Kristallkuchen wurde zerrieben, mehrmals gründlich mit Wasser und Äther durchgearbeitet und bei 50° getrocknet. Man erhielt als Hauptfraktion 102 g und aus den äther. Mutterlaugen weitere 2 g praktisch reiner *N*-Benzoylverbindung (zusammen 85%), Schmp. 154—156°.

Eine Vergrößerung des Ansatzes ohne spezielle Vorkehrungen zur Abführung der Reaktionswärme ist nicht zu empfehlen.

**1-Benzoyl-2.2.6-trimethyl-piperidyliden-(4)-cyanessigsäure-äthylester** (*Stereoisomerengemisch*): 24.53 g (0.10 Mol) **1-Benzoyl-2.2.6-trimethyl-piperidon-(4)**, 11.70 g (0.103 Mol) Cyanessigester, 2.3 g Ammoniumacetat, 5.1 ccm Eisessig und 25 ccm absol. Benzol wurden gemischt und auf einem Infrarotstrahler 5—6 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei man den Rücklauf über einen Wasserabscheider führte (Methode von Cope u. a.<sup>13)</sup>). Insgesamt schieden sich ca. 4 ccm Wasser ab. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit 300 ccm Benzol, wusch

<sup>9)</sup> H. Friebolin, S. Kabuss, W. Maier und A. Lüttringhaus, Tetrahedron Letters [London] 1962, 683 und dort zitierte Literatur.

<sup>10)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch bestimmt und sind korrigiert.

<sup>11)</sup> In Anlehnung an eine Vorschrift von F. S. Kipping und T. Greasley, J. chem. Soc. [London] 125, 2611 (1924).

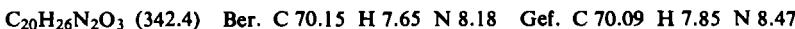
<sup>12)</sup> A. T. King, F. A. Mason und S. B. Schryver, Engl. Pat. 101739 (1916); vgl. auch C. Harries, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 521 (1896) und dort zitierte Arbeiten.

<sup>13)</sup> A. C. Cope, C. M. Hofmann, C. Wyckoff und E. Hardenbergh, J. Amer. chem. Soc. 63, 3452 (1941).

mit Wasser, verd.  $\text{NaHCO}_3$  und verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , trocknete kurz über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engte auf ca. 50 ccm ein. Bei  $+15^\circ$  kristallisierten innerhalb eines Tages 8.3 g farblosen Materials, Schmp.  $159-168^\circ$ . Die Mutterlauge wurde mit trockenem Benzol auf 300 ccm verdünnt und über eine Säule mit 100 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert. Dann dampfte man auf dem siedenden Wasserbad so weit wie möglich ein (zuletzt i. Vak.), setzte 100 ccm Äther zu und ließ erneut 1 Tag bei  $15-20^\circ$  stehen. Es kristallisierten 20.0 g ebenfalls farblosen Materials, Schmp. ca.  $123-130^\circ$ . Aus der Endmutterlauge konnten noch ca. 2 g leicht gelblicher Kristalle erhalten werden, so daß die Gesamtausbeute 30.3 g (89 %) betrug.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (340.4)	Ber. C 70.56 H 7.11 N 8.23
Mittelfaktion	Gef. C 70.21 H 7.21 N 8.63
Nachfraktion	Gef. C 70.33 H 6.88

*1-Benzoyl-2,2,6-trimethyl-piperidyl-(4)-cyanessigsäure-äthylester (Stereoisomerengemisch):* 68.0 g (0.20 Mol) des vorstehenden ungesättigten Esters (Gemisch aus allen 3 Fraktionen) wurden in 700 ccm absol., peroxidfreiem Dioxan gelöst und bei Normalbedingungen über 1 g  $\text{PtO}_2$  katalytisch hydriert. Die berechnete Menge  $\text{H}_2$  wurde innerhalb von 12–24 Std. aufgenommen. Nach dem Absaugen des Pt wurde die Lösung i. Vak. eingedampft. In praktisch quantitativer Ausbeute hinterließ ein sehr zähes, gelbliches Öl, von welchem eine Probe zur Analyse i. Hochvak. bei  $200^\circ$  (Badtemp.) destilliert wurde.



Die Hydrierung gelang auch über einem Ni-Mg-Mischoxalatkontakt (0.14 g Ni/g Substanz) bei Normaldruck und  $60^\circ$  innerhalb von 5 Std. (vgl. I. c.<sup>14)</sup>).

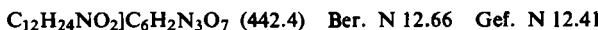
*2,2,6-Trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (Stereoisomerengemisch) (d,l-2):* Das vorstehend beschriebene, durch Hydrierung von 0.20 Mol Ester gewonnene Rohprodukt wurde mit 700 ccm Wasser und 170 g KOH versetzt und die Mischung bei Normaldruck langsam auf 450–500 ccm eingeengt. Die resultierende klare Lösung wurde im Autoklaven 20 Std. auf ca.  $200^\circ$  erhitzt und das Hydrolysat, wie für die entsprechende Dimethylverbindung beschrieben<sup>4)</sup>, aufgearbeitet. Aus 6 Parallelansätzen dieser Art wurden Ausbeuten von je 25–31 g (60–73 %) an destilliertem, leicht gelb gefärbtem Ester erhalten. 127 g so gewonnenen Rohesters wurden i. Vak. über eine 25-cm-Vigreux-Kolonne mit Dephlegmator rektifiziert, wobei man als Hauptfraktion 121 g Stereoisomerengemisch vom Sdp.  $90-94^\circ/2.5$  bis 3 Torr erhielt;  $n_D^{20}$  1.4566,  $d_4^{20}$  0.9552  $\pm$  0.0003.



Für alle weiteren Arbeiten mit diesem Aminoester und seinen Salzen wurden stets absolute Lösungsmittel verwendet.

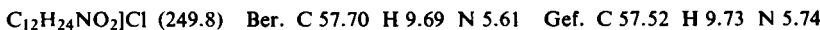
#### *d,l-cis-2,2,6-Trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (cis-2)*

a) *Pikrat:* Zur Isomerentrennung wurden 85.2 g (0.40 Mol) des vorstehenden *Aminoesters* mit einer warmen Lösung von 91.6 g (0.40 Mol) reiner *Pikrinsäure* in 260 ccm Äthanol vermischt und nach dem Einsetzen der Kristallisation noch 5 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man isolierte als Hauptfraktion 59.2 g und aus der Mutterlauge weitere 13.2 g an grobkristallinem, gelbem Pikrat vom Schmp. ca.  $150-160^\circ$ . Beide Anteile wurden gemeinsam 8 mal fraktioniert aus Äthanol (ca. 3 ccm pro g Substanz) umkristallisiert. Dabei erhielt man 29.3 g des *d,l-cis-Esterpikrates* in reiner Form, Schmp.  $168-170^\circ$ . Die Mutterlauen dieser 8 Kristallisationen lieferten weitere 12.1 g des gleichen Materials.



<sup>14)</sup> *H. Pracejus, K. Kellner* und *G. Kraus*, Mber. dtsch. Akad. Wiss. Berlin 6, 593 (1964); s. auch *K. Kellner*, Diplomarbeit, Universität Halle (Saale) 1963.

b) *Hydrochlorid*: 26.5 g (60 mMol) des reinen *cis-Esterpikrates* wurden feinst gepulvert, in 900 ccm Äther suspendiert und unter heftigem Rühren mit 40 ccm äther. 3 n HCl versetzt. Nach 5 stdg. Rühren ließ man die Mischung über Nacht stehen, saugte den kristallinen Niederschlag ab und wusch ihn mehrmals mit Äther. Ausb. 14.6 g (97.5%) an leicht gelblich verfärbtem Hydrochlorid, Schmp. 138–145°. Dieses Produkt wurde zweimal aus 50 ccm Äthanol + 250 ccm Äther unter Zusatz von 5 ccm äther. 3 n HCl umkristallisiert, wobei man 12.4 g (82.7%) an farblosem *d,l-cis-Esterhydrochlorid* erhielt, Schmp. 138–141°\*).



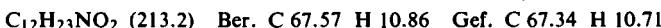
c) *Freie Base*: 10.0 g (40.0 mMol) des vorstehenden *d,l-cis-Esterhydrochlorids* wurden in 30 ccm Äthanol gelöst und bei 0 bis +10° mit einer Lösung von 0.42 g (40 mg-Atom) Na in 30 ccm Äthanol versetzt. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei 0° wurde die Lösung unter Wasserausschluß durch eine G-4-Fritte gesaugt und der NaCl-Niederschlag mit etwas Äthanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde bei 100–200 Torr über eine Vigreux-Kolonne eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 8.25 g (96.7%) an *d,l-trans-Ester*, Sdp.<sub>2.5</sub> 93–94°,  $n_D^{20}$  1.4547,  $d_4^{20}$  0.9501.

*d,l-trans-2.2.6-Trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (trans-2)*

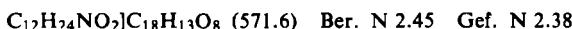
a) Aus den vereinigten Mutterlaugen des *cis-Pikrates* (s. oben) wurden neben einer Mittelfraktion 53 g einer leicht löslichen Nachfraktion (Schmp. 120–126°) aus angereichertem *trans-Pikrat* gewonnen, die wie oben beschrieben in das Hydrochlorid übergeführt wurde. Viermaliges Umkristallisieren des rohen Salzes aus Äthanol/Äther (je 3.3 + 6.6 ccm pro g Substanz, anfangs unter Zusatz von etwas absol. HCl) lieferte das reine *d,l-trans-Hydrochlorid* in einer Ausbeute von 35%, bez. auf das eingesetzte Rohpikrat. Schmp. 179–184°\*).



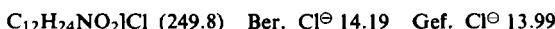
b) *Freie Base*: Der *trans-Ester* wurde wie das *cis*-Isomere aus dem reinen *trans-Hydrochlorid* in Freiheit gesetzt. Ausb. 95–96%, Sdp.<sub>2.5</sub> 94–95°,  $n_D^{20}$  1.4575,  $d_4^{20}$  0.9599 ± 0.0002.



*Racematspaltung von cis-2*: 4.26 g (20 mMol) des *racemischen cis-Esters* wurden zu einer Lösung von 22.6 g (60 mMol) (*R*)*(−)-Dibenzoylweinsäure* in 6 ccm Äthanol + 70 ccm Äther gegeben. Die Mischung wurde bis zur völligen Homogenisierung geschüttelt und dann mindestens 2 Wochen bei 0° zur Kristallisation stehengelassen. Das ausgeschiedene *Dibenzoylhydrogentartrat* wurde abgesaugt und mit Äthanol/Äther und dann mit Äther gewaschen. Ausb. durchschnittlich 3.5–4.0 g, Schmp. ca. 118–130°,  $[\alpha]_D^{24}$ : −68.4° (c = 1; Äthanol).

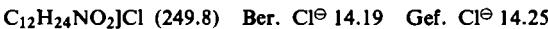


Dieses Salz wurde mit 2 ccm Äthanol + HCl-Gas + 180 ccm Äther zerlegt, wobei in 85 bis 92-proz. Ausbeute das entsprechende *Hydrochlorid* erhalten wurde, Schmp. ca. 160–170°,  $[\alpha]_D$ : +1.0 bis +1.4° (c = 2; Äthanol). Das aus 3 derartigen Ansätzen gewonnene rohe Hydrochlorid wurde vereinigt und je einmal aus 20, 12 bzw. 9 ccm Äthanol/Äther (1:3) umkristallisiert, wobei man ca. 2.5 g (33%, bez. auf *d,l-cis-2*) an *(+)-cis-Esterhydrochlorid* erhielt, Schmp. 172–173°,  $[\alpha]_D^{24}$ : +1.1° (c = 4; Äthanol). Die optische Reinheit läßt sich besser anhand des Schmp. als anhand der sehr geringen spezifischen Drehung kontrollieren.



\* Die Unschärfe der Schmelzpunkte der *cis*- und *trans*-Esterhydrochloride röhrt wahrscheinlich daher, daß es sich um racemische Konglomerate handelt. Bei der Entnahme sehr kleiner Proben muß man mit geringen Abweichungen von der eutektischen Zusammensetzung des Antipodengemisches rechnen.

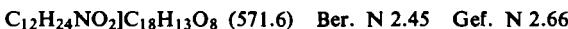
In die Dibenzoyltartratmutterlauge leitete man unter Kühlung einen kleinen Überschuß an Chlorwasserstoff ein und verdünnte mit Äther auf 500 ccm. Bei 0° kristallisierten 2.65 bis 3.0 g des *unreinen (–)-cis-Hydrochlorids*, Schmp. 135–168°. Das aus 3 derartigen Ansätzen gewonnene Material wurde vereinigt und 5 mal aus Äthanol/Äther (anfangs 2:1, zuletzt 1:3) umkristallisiert. Ausb. an reinem (*–)-cis-Esterhydrochlorid* 1.75 g (23.4%, bez. auf *d.l-cis-Ester*), Schmp. 170–172°,  $[\alpha]_D^{24}$ : –1.1° (c = 4; Äthanol).



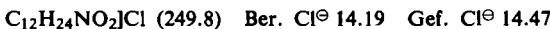
Die vereinigten Mutterlaugen lieferten die Hauptmenge des fehlenden Esterhydrochlorids in weitgehend racemischer Form zurück. Dieses wurde erneut der Racematspaltung zugeführt.

Aus 2.50 g (10 mMol) des (*–)-cis-Esterhydrochlorids* wurde in der oben beschriebenen Weise die *Base* in Freiheit gesetzt und i. Vak. destilliert. Ausb. 1.88 g (88.2%), Sdp.<sub>2</sub> 91–92°,  $n_D^{20}$  1.4546,  $[\alpha]_D^{20}$ : +7.19° (homogen) bzw.  $[\alpha]_D^{21}$ : +5.06° (c = 1; Äthanol).

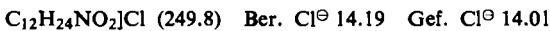
*Racematspaltung von trans-2:* Der *d.l-trans-Ester* (4.26 g = 20 mMol) wurde wie der *cis-Ester* mit (*R*)(*–)-Dibenzoylweinsäure* kombiniert. Nach 4tätigem Stehenlassen bei 0° hatten sich 4.03 g Salz abgeschieden, Schmp. ca. 124–130°,  $[\alpha]_D^{26}$ : –68.8° (c = 1; Äthanol). Eine aus Äthanol/Äther umkristallisierte Probe dieses (*–)-trans-Ester-(R)(–)-dibenzoylhydrogen-tartrates* zeigte Schmp. 128–135° und  $[\alpha]_D^{25}$ : –68.9°.



Die Hauptmenge wurde mit 4 ccm Äthanol + HCl-Gas + 300 ccm Äther zerlegt, wobei 1.69 g Hydrochlorid,  $[\alpha]_D^{26}$ : –3.9° (c = 2; Äthanol) anfielen. Das aus 3 derartigen Ansätzen gesammelte Hydrochlorid wurde je einmal aus 30 bzw. 26 ccm Äthanol/Äther (1:1) umkristallisiert. Man erhielt 3.1 g (41.5%) an reinem (*–)-trans-Esterhydrochlorid*, Schmp. 218.5 bis 219.5°,  $[\alpha]_D^{23}$ : –5.46° (c = 4; Äthanol).



Die Dibenzoyltartratmutterlauge wurde i. Vak. eingedampft und der glasige Rückstand mit 6 ccm Äthanol + HCl-Gas + 230 ccm Äther zerlegt. Es resultierten 2.9 g Hydrochlorid,  $[\alpha]_D^{25}$ : +2.2°. Das aus 3 Ansätzen gesammelte rohe Hydrochlorid wurde je einmal aus 90, 40 bzw. 30 ccm Äthanol/Äther (1:1) umkristallisiert. Ausb. 3.8 g (50.7%) an reinem (*+-trans-Esterhydrochlorid*, Schmp. 218–219.5°,  $[\alpha]_D^{23}$ : +5.44° (c = 4; Äthanol).



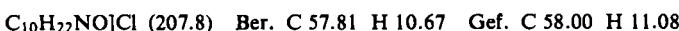
Aus den vereinigten Mutterlaugen gewann man die Hauptmenge des fehlenden Hydrochlorids in fast racemischer Form zurück und führte es erneut der Racematspaltung zu.

4.00 g (16 mMol) des reinen (*–)-trans-Esterhydrochlorids* wurden in der oben beschriebenen Weise mit *NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>* zerlegt. Bei der Destillation erhielt man 3.24 g (95%) an reinem (*–)-trans-2*, Sdp.<sub>2</sub> 92.5–93.5°,  $n_D^{20}$  1.4576,  $[\alpha]_D^{20}$ : –10.52° (homogen) bzw.  $[\alpha]_D^{20}$ : –8.9° (c = 1; Äthanol).

(*+-β-[cis-2.2.6-Trimethyl-piperidyl-(4)]-äthanol*) [*(+)-cis-4*]: Eine Lösung von 1.824 g (8.56 mMol) (+)-*cis-2* in 25 ccm absol. Äther wurde unter Rühren zu 45 ccm einer LiBr-haltigen, äther. 0.04 m *LiAlH<sub>4</sub>*-Lösung getropft. Die Mischung hielt man 1½ Stdn. im Sieden und zersetzte mit Wasser. Das Al(OH)<sub>3</sub> wurde durch Zugabe von 10n NaOH in Lösung gebracht und die wäßrige Phase 24 Stdn. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, eingedampft und der ölige Rückstand durch Erwärmen im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Ausb. praktisch quantitativ. Eine Probe wurde zur Analyse einer Hochvakuum-Kurzwegdestillation unterworfen, Sdp. ca. 60°/10<sup>–3</sup> Torr,  $n_D^{20}$  1.4821,  $[\alpha]_D^{20}$ : +4.7° (c = 1; absol. Äthanol).



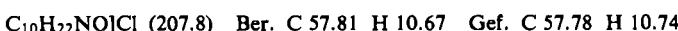
Das *Hydrochlorid* dieses *Aminoalkohols* schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther bei 218° und zeigte  $[\alpha]_D^{20}$ : -3.8° (c = 1; absol. Äthanol).



(-)- $\beta$ -[*trans*-2.2.6-*Trimethyl-piperidyl-(4)*]-äthanol [(-)-*trans*-4]: 2.662 g (12.5 mMol) (-)-*trans*-2 wurden mit LiAlH<sub>4</sub> in Äther 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Die Hochvakuumsublimation des Rohproduktes bei 70–80° lieferte 2.073 g (96.6%) (-)-*trans*-4, Schmp. 50–53°,  $n_D^{20}$  1.4861 (unterkühlt),  $[\alpha]_D^{20}$ : -16.1° (c = 1.2; absol. Äthanol).



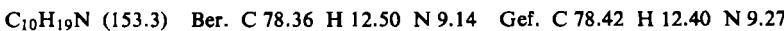
Das aus Äthanol/Äther umkristallisierte *Hydrochlorid* zeigte Schmp. 195–196° und  $[\alpha]_D^{20}$ : -10.4° (c = 1.1, absol. Äthanol).



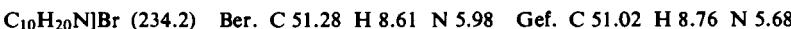
(+)-*exo*-2.2.6-*Trimethyl-chinuclidin* [(+)-*exo*-6]: 1.35 g (7.9 mMol) des rohen (+)-*cis*-4 wurden in 16 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0.46 ccm (4.85 mMol) PBr<sub>3</sub> in 4 ccm Benzol versetzt. Nach 2 stdg. Erwärmen der Mischung auf dem Dampfbad zersetzte man mit Wasser und extrahierte die Benzolschicht noch dreimal mit wenig Wasser. Die vereinigten wäßrigen Hydrobromidlösungen (ca. 100 ccm) wurden filtriert und bei 80° unter Röhren und Rückflußkühlung tropfenweise mit 46 ccm 0.25 n NaOH versetzt (23 ccm in den ersten 5 Min., der Rest innerhalb der nächsten 45 Min.). Nach weiterem 2 stdg. Röhren bei 70–80° wurden 32 ccm 0.5 n NaOH zugefügt und von der Mischung ca. 100 ccm bei Normaldruck abdestilliert. Aus dem Rückstand trieb man die Reste an flüchtigen Basen mit Dampf über. Die vereinigten Destillate wurden nach der Neutralisation mit verd. Bromwasserstoff-säure i. Vak. eingedampft und der Rückstand (1.27 g) zweimal aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 531 mg (28.7%) (+)-*exo*-6-*Hydrobromid*, Schmp. 305–310° (Einschlußküvette, sintert bereits wesentlich tiefer),  $[\alpha]_D^{19}$ : +65.8° (c = 1; absol. Äthanol).



Aus 467 mg dieses Salzes wurde die *Base* mit 5n NaOH in Freiheit gesetzt und mehrfach ausgeäthert. Die Ätherextrakte wurden zuerst über KOH, danach über Na getrocknet, eingeengt und i. Vak. bei 400 Torr destilliert (Badtemp. 150–160°). Ausb. 250 mg (81.8%), Sdp.<sub>760</sub> 188° (Mikrobestimmung nach Siwoloboff),  $n_D^{20}$  1.4741,  $[\alpha]_D^{23}$ : +110° (c = 0.5; absol. Äthanol).



(-)-*endo*-2.2.6-*Trimethyl-chinuclidin* [(-)-*endo*-6]: 1.71 g (10 mMol) reines (-)-*trans*-4 wurden wie das *cis*-Isomere (s. oben) bromiert und cyclisiert. Das rohe (-)-*endo*-6-*Hydrobromid* (2.03 g, Schmp. ~273–283°) wurde dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert, wobei man 1.43 g (61%) des reinen Hydrobromids erhielt. Schmp. 303–306° (Einschlußküvette),  $[\alpha]_D^{20}$ : -89.1° (c = 1; absol. Äthanol).



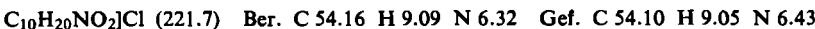
Aus 938 mg dieses *Hydrobromids* wurden 556 mg (90.8%) der *freien Base* gewonnen, Sdp.<sub>760</sub> 195° (Mikrobestimmung nach Siwoloboff),  $n_D^{20}$  1.4791,  $[\alpha]_D^{23}$ : -144.2° (c = 0.9; absol. Äthanol),  $[\alpha]_D^{23}$ : -26.45° (unverdünnt, l = 0.20 dm), pK<sub>a</sub> 11.3 ± 0.2 (Mittel aus 5 potentiometrischen pH-Bestimmungen an halbneutralisierten wäßrigen Lösungen der Base).

(+)-*cis*-2.2.6-*Trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-hydrochlorid* [(+)-*cis*-3]: 2.498 g (10 mMol) (+)-*Hydrochlorid* von (-)-*cis*-2 wurden mit 20 ccm konz. Salzsäure (p. a.) 2 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann i. Vak. eingedampft. Von dem i. Vak. über Natronkalk getrockneten, farb-

losen und kristallinen Rückstand (2.216 g = 100 %,  $[\alpha]_D^{20}$ : +4.0°, in Wasser) wurde eine Probe aus Methanol/Aceton (1:10) umkristallisiert. Schmp. 296—302° (Einschlußküvette),  $[\alpha]_D^{20}$ : +4.0° ( $c = 2$ ; Wasser).



(+)-trans-2.2.6-Trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-hydrochlorid [(+)-trans-3]: Aus 2.479 g (+)-trans-2-Hydrochlorid wurden, wie vorstehend beschrieben, 2.20 g (100%) (+)-trans-3 ( $[\alpha]_D^{20}$ : +4.1°, in Wasser) gewonnen, welches nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Aceton (1:20) Schmp. 213—214° (Einschlußküvette) und  $[\alpha]_D^{20}$ : +4.4° ( $c = 2$ ; Wasser) zeigte.



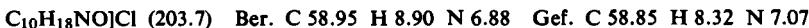
(-)-exo-2.2.6-Trimethyl-chinuclidon-(7)[(-)-exo-5]: 1.997 g trockenes und fein pulverisiertes (+)-cis-3 wurden mit 10 ccm  $\text{SOCl}_2$  4 Stdn. auf 60° erwärmt. Das beim Eindampfen der klaren Lösung i. Vak. auskristallisierende Säurechlorid wurde i. Vak. über Natronkalk und  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Ausb. 2.135 g (98.6%), Schmp. 202—205° (Zers.) (Einschlußküvette).



Aus diesem Säurechlorid wurde das Chinuclidon (-)-exo-5 ähnlich dem Dimethylanalogen (vgl. 1. c.<sup>4)</sup>) durch 24stdg. Rühren der absolut-ätherischen Suspension mit 2.7 Äquivv. Triäthylamin und etwas Quarzsand bereitet. Ausb. 39—50%, Schmp. ca. 30°, Sdp.<sub>1</sub> ca. 65°,  $n_D^{20}$  1.4860 (unterkühlt),  $[\alpha]_D^{20}$ : -16 ± 1° ( $c = 0.5$ —1, in Cyclohexan).



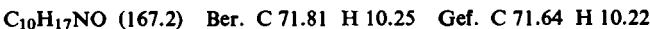
Das Hydrochlorid von (-)-exo-5 wurde durch Überleiten von Chlorwasserstoff über die absolut-ätherische Lösung der Base gewonnen. Schmp. 140—142° (Einschlußküvette),  $[\alpha]_D^{20}$ : -12° ( $c = 0.6$ ; Wasser).



(+)-endo-2.2.6-Trimethyl-chinuclidon-(7) [(+)-endo-5]: Feinst gepulvertes, reines (+)-trans-3 wurde in einem auf ca. 60° vorgewärmten Kolben mit der 10-fachen Gewichtsmenge an siedendem  $\text{SOCl}_2$  übergossen und unter Umschwenken möglichst rasch in Lösung gebracht. Nach ca. 5—10 Min. begann die Kristallisation des in  $\text{SOCl}_2$  schwerlöslichen Säurechlorids. Die Mischung wurde insgesamt 2 Stdn. auf 60—70° gehalten und sodann durch Überleiten eines getrockneten Luftstromes vom  $\text{SOCl}_2$  befreit. Wenn das Säurechlorid zu früh auskristallisiert und einen Teil noch nicht gelösten Ausgangsmaterials einschließt, wiederholt man die Prozedur nach dem Trocknen und Pulverisieren des Rohproduktes. Das nahezu quantitativ anfallende Säurechlorid-hydrochlorid wurde i. Vak. über Natronkalk und  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Schmp. 194—199° (Zers.; Einschlußküvette).



Das Chinuclidon (+)-endo-5 wurde hieraus wie das vorstehend beschriebene exo-Isomere gewonnen. Ausb. 72%, Schmp. ca. 25°, Sdp.<sub>1</sub> ca. 60°,  $n_D^{20}$  1.4883 (unterkühlt),  $[\alpha]_D^{20}$ : +30.6 ± 1° ( $c = 1$ ; Cyclohexan).



Die N-Analyse nach Dumas gab stark schwankende und stets zu hohe Werte (9.16 bis 11.23%). Im Azotometergas konnte Methan nachgewiesen werden, welches unter den üblichen Bedingungen offenbar nur schwer verbrannt wird.

Das Hydrochlorid von (+)-endo-5 zeigte Schmp. 124—129° (Einschlußküvette) und  $[\alpha]_D^{20}$ : +73° ( $c = 0.7$ ; frisch bereitete Lösung in Wasser). [108/65]