

NEUES ZUR STERISCHEN MESOMERIEHINDERUNG BEI LACTAMEN VOM TYP DES α -CHINUCLIDONS

VON H. PRACEJUS,^{*}¹ M. KEHLEN,² H. KEHLEN
und H. MATSCHINER.

Aus dem Institut für organische Katalyseforschung, Rostock, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, den Instituten für organische, physikalische und anorganische Chemie der Universität Halle/Saale und dem analytischen Laboratorium des VEB Leuna-Werke "Walter Ulbricht"

(Received 22 March 1965)

Zusammenfassung—Aus einem Vergleich der mesomeriebehinderten Chinuclidone I-III mit den ähnlich gebauten, aber mesomeriefähigen bicyclischen Lactamen V-VII werden Rückschlüsse auf den Anteil des Mesomerieeffektes an typischen Eigenschaften der Carbonamid-Funktion gezogen. Insbesondere werden die Basizitäten, die IR- und UV-Spektren, die Dipolmomente, die elektrophilen Reaktivitäten, das polarographische Verhalten und der H-D-Austausch an den aciden C-H-Bindungen diskutiert.

Abstract—A comparison of the quinuclid-2-ones (I-III) not capable of mesomeric interactions, with the structurally similar, mesomeric bicyclic lactams (V-VII) emphasizes the effect of mesomerism on the typical properties of the carbonamide function. The basicities, the IR and UV spectra, the dipole moments, the electrophilic reactivities, the polarographic behaviour and the H-D exchange of the acidic C—H bonds are discussed.

Einige neuere Arbeiten, unter denen die kritische Betrachtung von Dewar und Schmeising³ hervorgehoben sei, haben in den letzten Jahren die Diskussion um den quantitativen Anteil der Mesomerie am Zustand konjugierter Moleküle neu aufleben lassen. Für diese Diskussion sind experimentelle Untersuchungen an formal konjugierten, aus sterischen Gründen jedoch mesomeriebehinderten Strukturen von besonderem Interesse. Ein Vergleich solcher Systeme mit ähnlich gebauten, aber mesomeriefähigen Verbindungen erlaubt nämlich die sicherste Unterscheidung des Mesomerie-Effektes von Induktions- und Hybridisierungseffekten.

Die von uns entdeckten α -Chinuclidone (I-III)^{1,4} eröffneten erstmals die Möglichkeit, in den Kreis derartiger Untersuchungen auch die Carbonamidfunktion einzubeziehen.



I: $R_1 = R_2 = H$; $R_3 = CH_3$
II: $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_3 = H$
III: $R_1 = H$; $R_2 = R_3 = CH_3$
IV: $R_1 = R_2 = R_3 = H$

V: $R_1 = R_2 = H$
VI: $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$
VII: $R_1 = R_2 = CH_3$

* Gegenwärtige Anschrift: Institut f. organische Chemie, Universität Halle/Saale.

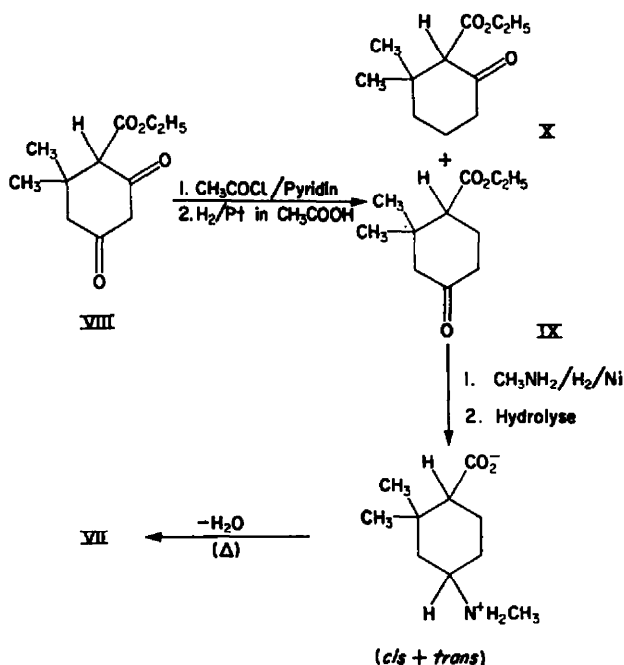
¹ Teilweise der Habilitationsschrift, Univ. Halle/Saale, entnommen (1962).

² Teilweise der Dissertation, Univ. Halle/Saale, entnommen (1965).

³ M. J. S. Dewar und H. N. Schmeising, *Tetrahedron* 5, 166 (1959); *Ibid.* 11, 96 (1960).

⁴ H. Pracejus, *Chem. Ber.* 92, 988 (1959).

Der sterische Bau der Amidgruppe in I-IV schliesst eine Mesomeriestabilisierung praktisch völlig aus^{5,6}, während alle anderen elektronischen Wechselwirkungen zwischen dem N-Atom und den ihm benachbarten sp^2 - und sp^3 -C-Atomen voll zur Geltung kommen. Um sicher zu gehen, dass der dieser Arbeit zugrunde liegende Vergleich der Chinuclidone mit "normalen" Säureamiden nicht durch Ringspannungseffekte verfälscht ist, haben wir 3 weitere Lactame vom Bicyclo-[2.2.2]-octan-Typ (V-VII) dargestellt und untersucht, die sich von I-IV im wesentlichen nur durch die mesomeriefähige Position des N-Atoms unterscheiden. Von diesen echten Lactamen waren V und VI bekannt.⁷ Verbindung VII gewannen wir durch reduktive Methylinierung und thermische Cyclisierung eines Gemisches von 4- und 6-Keto-2,2-dimethylcyclohexancarbonsäureester (IX + X), das in geringer Ausbeute bei der Hydrierung des Monoacetyllderivates von Dimedoncarbonsäureester (VIII) entstand:



Synthese und Konfigurationszuordnung der Chinuclidone (I-III) sind bereits in anderem Zusammenhang^{1,4,8} beschrieben worden, während wir auf den Grundkörper (IV) am Schluss dieser Arbeit noch einmal zurückkommen.

Es liegt auf der Hand, dass die Unterdrückung der Amidmesomerie in I-IV sowohl die Eigenschaften des N-Atoms als auch die der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe und der ihr benachbarten CH_2 -Gruppe beeinflussen muss. Am N-Atom äußert sich dies in einer starken *Basizitätserhöhung* beim Übergang von den normalen Amiden zu den Chinuclidonen (Tabelle 1).

⁵ R. Lukeš, *Coll. Trav. Chim. Czech.* **10**, 148 (1938); sowie F. S. Fawcett, *Chem. Revs.* **47**, 219 (1950).

⁶ B. M. Wepster in W. Klyne und P. B. D. de la Mare, *Progress in Stereochemistry* Vol. 2; S.99, London (1958).

⁷ W. Schneider und P. Dillmann, *Chem. Ber.* **96**, 2377 (1963); und dort zitierte Arbeiten.

⁸ H. Pracejus, *Chem. Ber.* im Druck.

TABELLE 1. pK_a -WERTE EINIGER AMIDE, CHINUCLIDONE UND CHINUCLIDINE

Verbindung	pK_a	Temp	Lit.
Dimethylformamid	0.0 ^a		9
N,N-Dimethylacetamid	+0.1 ^a		10
N-Acetylpiperidin	+0.4 ^a		10
2-Azabicyclo-[2,2,2]-octanon-3 (V)	+0.5 ^a	22°	^a ,4
2-Methyl-2-azabicyclo-[2,2,2]-octanon-3 (VI)	+1.0 ^b	22°	^a
2,2-Dimethyl-chinuclidon-6 (I)	+5.33	21°	^a
exo-2,2,6-Trimethyl-chinuclidon-7 (II)	+5.60	22°	^a
endo-2,2,6-Trimethyl-chinuclidon-7 (III)	+5.60	22°	^a
Chinuclidin	+10.65	22°	11
exo-2,2,6-Trimethylchinuclidin	+11.3	22°	^a

Anmerkungen: ^a: diese Arbeit, ^b gemessen in Eisessig und empirisch auf die H_2O -Skala umgerechnet; ^c gemessen in Nitromethan und empirisch auf die H_2O -Skala umgerechnet.

Da das N-Atom in den letzteren sp^3 -, in mesomeriefähigen Amiden hingegen annähernd sp^2 -hybridisiert ist, könnte man auch dessen mit wachsendem s-Charakter zunehmende Elektronegativität für die geringe Basizität der Amide verantwortlich machen¹².

Der sp^2 -Zustand am Amid-N-Atom ist jedoch mit den üblichen theoretischen Auffassungen nur als Folge mesomerieartiger Wechselwirkungen zwischen N-Atom und Carbonylgruppe zu verstehen, sodass auch diese Betrachtungsweise wieder auf den M-Effekt zurückführt.

Die absolute Grösse des basizitätsmindernden M-Effektes lässt sich aus einem Vergleich der in Tabelle 1 verzeichneten pK_a -Werte nicht herleiten, weil nach der heute gut begründeten Auffassung¹⁸⁻¹⁹ normale Amide und Lactame bevorzugt am O- und nicht—wie die Chinuclidone—am N-Atom protoniert werden. Auf jeden Fall reduziert der (—)-M-Effekt der C=O-Gruppe die N-Basizität um $\geq 4 pK_a$.

⁹ R. Huisgen und H. Brade, *Chem. Ber.* **90**, 1432 (1957).

¹⁰ R. L. Adelman, *J. Org. Chem.* **29**, 1837 (1964).

¹¹ V. Prelog, zitiert bei B. M. Wepster, *Rec. Trav. Chim.* **71**, 1171 (1952).

¹² Der pK_a -Wert des N,N-Dimethylhydroxylamins liegt z.B. um ~ 3.4 Einheiten über dem des Acetonoxims [vgl. Landolt-Börnstein, Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik, 6. Aufl., II. Band, 7. Teil, S. 911, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960], der des α -Mesityläthylamins um ~ 2.4 Einheiten über dem des entsprechenden Ketamins [eigene Messungen].

¹³ A. R. Katritzky und R. A. Y. Jones, *Chem. & Ind.* 722 (1961) sowie dort zitierte Arbeiten.

¹⁴ M. J. Janssen, *Spectrochim. Acta* **17**, 475 (1961).

¹⁵ W. Kutzelnigg und R. Mecke, *Chem. Ber.* **94**, 1706 (1961); sowie *Spectrochim. Acta* **18**, 549 (1962).

¹⁶ R. Stewart und L. Z. Muenster, *Chem. & Ind.* 1906 (1961).

¹⁷ B. J. Suchorukow, A. J. Finkelschtein, E. N. Silberman, A. F. Kulikowa u. V. J. Galina, *J. Phys. Chem. Russ.* **35**, 1600 (1961).

¹⁸ J. R. Fox, P. L. Levins und R. W. Taft, Jr., *Tetrahedron Letters* 249 (1961).

¹⁹ J. H. Ottenheim, W. van Raayen, J. Smidt, M. P. Groenewege und T. A. Veerkamp, *Rec. Trav. Chim.* **80**, 1211 (1961).

Einheiten, was nach $R \cdot T \cdot 2,3 \cdot \Delta pK_a = -\Delta G_{\text{mesom.}} \approx -\Delta H_{\text{mesom.}}$ ²⁰ einer Amid-Mesomerie-energie von $\geq 5,4$ kcal/Mol entspricht. Aus NMR-Messungen von Rogers und Woodbrey²¹ lassen sich für verschiedene N, N-Dimethylalkanamide $\Delta H_{\text{mesom.}}$ -Werte von ca. 10 kcal/Mol ableiten.

Der (—)I-Effekt der dem N-Atom direkt benachbarten Carbonylgruppe ist früher verschiedentlich stark über-,^{22,23} aber auch unterschätzt²⁴ worden. Aus einem Vergleich von II und III mit 2, 2, 6-Trimethylchinclidin ergibt sich, dass dieser Effekt die N⁺-H-Acidität um 5,7 pK-Einheiten erhöht. Ähnliches dürfte für die OH-Acidität der Carbonsäuren und für die C-H-Acidität der Ketone gelten.

Der Chinclidon-Stickstoff lässt sich nicht nur leicht protonieren, sondern auch methylieren: II bildet mit Methyljodid bereits in verdünnter, ätherischer Lösung ohne Schwierigkeiten ein Methojodid.

TABELLE 2. CARBONYLVALENZSCHWINGUNG UND DIPOLMOMENT VON CHINUCLIDONEN UND EINIGEN VERGLEICHVERBINDUNGEN

Verbindung	$\nu_{\text{C=O}}$ in cm^{-1} u. Lsgm.	Lit	μ in D u. Lsgm.	Lit.
2,2-Dimethylchinclidon-6, (I)	1762, CCl_4	^{a,b}	4,00, CCl_4	^a
I-Hydrochlorid (fest)	1799, KBr	4	—	—
exo-2,2,6-Trimethylchinclidon-7, (II)	1756, CCl_4	^a	3,97, CCl_4	^a
II-Hydrochlorid	1818, CHCl_3	^a	—	—
II-Methojodid, ^c	1827, CHCl_3	^a	—	—
endo-2,2,6-Trimethylchinclidon-7, (III)	1764, CCl_4	^a	3,93, CCl_4	^a
			3,76, C_6H_6	^a
Chinucidon-2, (IV), ^c	~ 1750 , CCl_4	^a	—	—
2-Azabicyclo-[2,2,2]-octanon-3, (V)	1695, CCl_4	^{a,d}	4,24, Dioxan	26
2-Methyl-2-azabicyclo-[2,2,2]-octanon-3, (VI)	1678, CCl_4	^{a,d}	4,31, CCl_4	^a
2,5,5-Trimethyl-2-azabicyclo-[2,2,2]-octanon-3, (VII)	1678, CCl_4	^a	4,30, CCl_4	^a
N-Methylpiperidon-2	1658, CCl_4	^a	4,01, Dioxan	26
N,N-Dimethylacetamid	1674, i-Octan	10	3,72, C_6H_6	27
Bicyclo-[2,2,2]-octanon-2	1731, CCl_4	28	—	—
Cyclohexanon	1715, CCl_4	25	2,75, CCl_4	29

^a: diese Arbeit, vgl. auch l.c.¹; ^b in l.c.⁴ wurde für I irrtümlich $\lambda_{\text{C=O}}$ 5,76 anstelle von 5,66 μ angegeben. ^c wurde bisher nicht völlig rein isoliert. ^d für V^{25,26} und VI⁷ sind in der Literatur etwas niedrigere $\nu_{\text{C=O}}$ -Werte angegeben, die wir trotz Nacheichung unseres IR-Gerätes nicht reproduzieren konnten.

²⁰ L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond* (2. Aufl.) S. 204 (1952).

²¹ M. T. Rogers und J. C. Woodbrey, *J. Phys. Chem.* **66**, 540 (1962).

²² W. W. Bates und M. E. Hobbs, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 2151 (1951).

²³ E. Spinner, *Spectrochim. Acta* **15**, 95 (1959).

²⁴ G. Briegleb, *Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. Physik. Chem.* **53**, 350 (1949).

²⁵ H. K. Hall, Jr. und R. Zbinden, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 6428 (1958).

²⁶ C. M. Lee und W. D. Kumler, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 4593 (1961).

²⁷ H. B. Thompson und L. A. La Planche, *J. Phys. Chem.* **67**, 2230 (1963).

²⁸ R. Zbinden und H. K. Hall, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 1215 (1960).

²⁹ K. L. Wolf, *Z. Phys. Chem. [B]* **3**, 137 (1929).

Die Carbonylgruppe der Chinuclidone unterscheidet sich von derjenigen mesomeriefähiger Amide sowohl in physikalischer als auch in chemischer Hinsicht beträchtlich. So zeigen die in Tabelle 2 angeführten IR-Daten, dass eine Unterdrückung des vom N-Atom ausgehenden (+)-M-Effektes die Wellenzahl der C=O-Valenzschwingung bei vergleichbaren sterischen Voraussetzungen um $\sim 80\text{ cm}^{-1}$ erhöht. Diese Verschiebung entspricht ca. 12% der Frequenzdifferenz zwischen normalen C—O-Einfach- und C=O-Doppelbindungen. Parallel dazu sinkt die integrale Extinktion der Carbonylbande auf etwa die Hälfte ab. Beide Befunde bringen den verminderten Doppelbindungscharakter und die erhöhte Polarität der C=O-Bindung in den Amidien klar zum Ausdruck.

Daneben ist in den $\tilde{\nu}_{\text{C=O}}$ -Werten auch ein durch Ringspannungen verursachter Anteil von ca. 20 cm^{-1} enthalten. Der Einfluss der Methylgruppen auf $\tilde{\nu}_{\text{C=O}}$ ist gering.

Gegenüber vergleichbaren Ketonen, wie Bicyclo-[2.2.2]-octanon-2, absorbieren die Chinuclidone ca. 30 cm^{-1} höherfrequent, wofür der (–)-I-Effekt des N-Atoms verantwortlich zu machen ist. Besonders gross wird dieser Effekt, wenn das N-Atom eine positive Ladung erhält: Das Hydrochlorid von II, das im Gegensatz zu denen von I und III in Lösung noch ausreichend stabil ist, gibt in Chloroform eine einzelne, sehr scharfe C=O-Bande bei 1818 cm^{-1} .

Da der Hammettsche σ_m -Wert einer R_3N^+ -Gruppierung mit $+0.912\frac{1}{2}$ mal so hoch ist wie der eines Cl-Atoms ($+0.37$)³⁰ und $\tilde{\nu}_{\text{C=O}}$ für Acetylchlorid bereits bei 1802 cm^{-1} liegt, könnte man zunächst für Chinuclidonium- und andere Carbonamidiumsalsen^{31,32} noch wesentlich höhere Carbonylfrequenzen erwarten.³³ Den Grund für die Angleichung der beiden I-Effekte im Falle einer direkten Nachbarschaft zur C=O-Gruppe sehen wir darin, dass die σ -Werte für einen relativ grossen Abstand zwischen Substituent und funktioneller Gruppe definiert sind und die Abstandsabhängigkeit einer Pol-Dipol-Wechselwirkung ($E \sim r^{-3}$) geringer ist als die einer Dipol-Dipol-Wechselwirkung ($E \sim r^{-4}$). Daneben mag auch der von Cook³² betonte Einfluss kleiner Valenzwinkel-Deformationen eine Rolle spielen.

Die Dipolmomente zahlreicher Säureamide und Lactame sind heute mit grosser Genauigkeit bekannt.^{22,23,34} Es besteht jedoch bisher keine Einmütigkeit über die Frage, ob die gemessenen Werte lediglich als Vektorsumme der "normalen" C=O- und C—N-Momente zu deuten sind,²³ oder ob eine mesomeriebedingte Ladungstrennung einen wesentlichen Anteil an ihnen hat.³⁵

Aus Tabelle 2 geht nun hervor, dass die Dipolmomente der Chinuclidone (I-III) zwar kaum von denen acyclischer oder monocyclischer N, N-Dialkylamide abweichen, jedoch um $0.3\text{--}0.4\text{ D}$ unter denen der mesomeriefähigen, bicyclischen Analoga V, VI und VII liegen. Dabei ist zu bedenken, dass sich dem C=O-Dipol der Chinuclidone das atomare Dipolmoment des sp^3 -hybridisierten N-Atoms ($\sim 0.7\text{ D}$,³⁶ nach vektorieller Addition $\sim 0.4\text{ D}$) überlagert, während dieses Moment dem $\sim \text{sp}^2$ -hybridisierten N normaler Amide wegen der symmetrischen Anordnung des p-Orbitals

³⁰ E. S. Gould, *Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie* S. 265. Weinheim/Bergstr. (1962).

³¹ R. Gompper und P. Altreuther, *Z. Analyt. Chem.* **170**, 205 (1959).

³² D. Cook, *Canad. J. Chem.* **40**, 2362 (1962).

³³ H. W. Thompson und D. A. Jameson, *Spectrochim. Acta* **13**, 236 (1958).

³⁴ D. Šnobl und L. Lehar, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **23**, 172 (1958).

³⁵ W. D. Kumler, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 261 (1952).

³⁶ D. C. McKean und P. N. Schatz, *J. Chem. Phys.* **24**, 316 (1956).

fehlen sollte, Diese Überlegung scheint für eine geringe, aber merkliche Beteiligung der dipolaren Grenzform am Grundzustand der ungestörten Amidfunktion zu sprechen. Allerdings sind wir uns dessen bewusst, dass die unzureichende Kenntnis des Einflusses von Hybridisierungsänderungen am N-Atom und anderer Faktoren erhebliche Fehlerquellen in sich birgt, die zum mindesten eine quantitative Auswertung unserer Daten z. z. unmöglich machen.

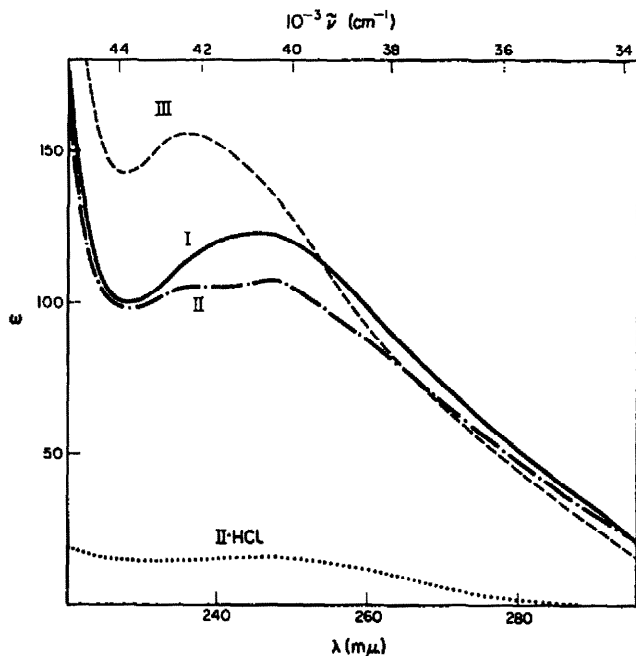


Abb. 1 UV-Spektrum von I, II und III in Cyclohexan sowie von II·HCl in H₂O.

Das erste UV-Maximum der Chinuclidone (Abb. 1) liegt mit 236 mμ (III), 246 mμ (I) bzw. 247 mμ (II) etwa in der Mitte zwischen den sehr intensiven und kurzwelligen $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergängen der Säureamide und den längerwelligen "verbotenen" $n \rightarrow \pi^*$ -Übergängen der Ketone. Aufgrund der mässigen Intensität und einer bei II ange deuteten Feinstruktur vermuten wir, dass die Chinuclidon-Absorptionen $n \rightarrow \pi^*$ -Übergängen zuzuordnen oder als Überlagerungen von $\pi \rightarrow \pi^*$ mit $n \rightarrow \pi^*$ -Übergängen aufzufassen sind.

Eine Hydrochloridbildung vermindert bei II den Extinktions-koeffizienten ϵ von 107 auf 16, ohne dass sich die Lage des Maximums merklich gegenüber der freien Base verschiebt. Dass den normalen Säureamiden Absorptionsbanden oberhalb 210 mμ völlig fehlen, dürfte wiederum mit der starken Mesomeriestabilisierung des Grundzustandes zusammenhängen.

Die Aufhebung der Amidmesomerie in den Chinuclidonen spiegelt sich auch in einer beachtlichen Reaktivitätssteigerung wieder. Über die grosse Hydrolyse- und Alkoholysegeschwindigkeit des 2, 2-Dimethyl-6-chinuclidoniumkations ($k_1 = 72 \cdot 10^{-5}$ bzw. $1, 6 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ bei 20°) wurde bereits berichtet. Hier sei ergänzt, dass diese nicht etwa mit Pitzer- oder van der Waals-Spannungen des Ringsystems in Zusammenhang gebracht werden darf. Die Hydrochloride der zweifellos weit stärker gespannten

Trimethylchinuclidone II und III reagieren nämlich mit Wasser viel langsamer als I·HCl. Das weist darauf hin, dass die Hydrolyse von I nach dem normalen AAC2-Mechanismus und nicht nach einem AAC 1-Mechanismus abläuft, der durch Ringspannungen jeder Art begünstigt werden müsste. Der AAC 2-Hydrolyse von II·HCl und III·HCl überlagert sich eine N^{\ominus} -Alkyl-Spaltung (umgekehrte Ritter-Reaktion), die sich an der abnormen pH-Abnahme ($pH \rightarrow 2$ in $3 \cdot 10^{-2} M$ Lösungen) und am Auftreten eines Lactams ($\tilde{\nu}_{C=O}$ 1610 cm^{-1} in D_2O) im Hydrolysat erkennen lässt. Wegen dieser Komplikation können wir keine genauen Angaben über die Gesch-

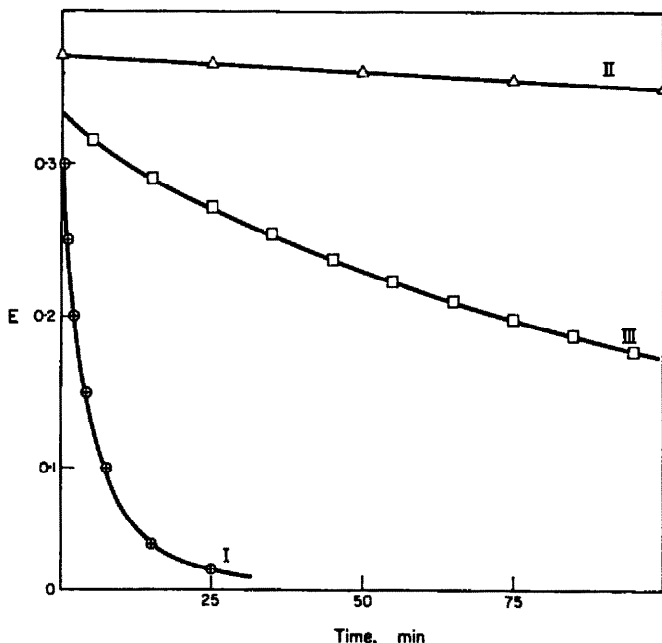


Abb. 2 Kinetik der basekatalysierten Methanolysen von I, II und III bei $\sim 30^\circ$. Anfangskonzentration: 0.10 M I, II oder III und 0.01 M NaOH in NaCl-gesättigtem CH_3OH . Dargestellt ist die Extinktion der Chinuclidon-Carbonylbande als Funktion der Zeit.

windigkeitskonstanten machen, doch deuten die Geschwindigkeiten der $[\alpha]_D$ - und pH-Änderungen eine Reaktivitätsabstufung $I \cdot HCl > III \cdot HCl > II \cdot HCl$ an. V hydrolysiert in $5N$ HCl ca. 400 mal langsamer als I·HCl in Wasser, obgleich die sterische Behinderung der Carbonylgruppe durch die gem. Dimethylgruppierung hier wegfällt. Zweifellos liegt das an der bevorzugten Bildung des reaktionsträgeren O-protonierten Kations von V, denn die N-protonierte Form sollte durch Wasser rascher als I·HCl gespalten werden.

In $0.01N$ methanolischer NaOH erleiden die Chinuclidone (I-III) eine rasche Solvolysen. Die IR-spektroskopische Verfolgung dieses Vorganges zeigte, dass dabei eine Esterfunktion entsteht, und dass das Verhältnis der Methanolysen-Geschwindigkeiten bei 30° etwa $250\text{ (I)} : 15\text{ (III)} : 1\text{ (II)}$ beträgt. (Abb. 2). Die relative Reaktions-trägheit von II beruht zweifellos auf dem das $C=O$ zusätzlich abschirmenden Einfluss der exo- CH_3 -Gruppe an $C_{(6)}$.

Den verzögernden Einfluss einer 6-endo- CH_3 -Gruppe, wie er im Verhalten von III zum Ausdruck kommt, hatten wir nicht erwartet. Vermutlich beruht er auf einer

inneren Versteifung des Chinuclidin-Skeletts, welche verhindert, dass einzelne Atome im Übergangszustand den starken sterischen Spannungen etwas ausweichen. Unter den der Abb. 2 zugrunde liegenden Bedingungen solvolysiert I $> 10^4$ mal rascher als VII in Wasser bei 100-fach höherer Alkali-Konzentration. Obgleich diese Zahlen keinen Anspruch auf Präzision erheben,³⁷ führen sie die Größenordnung des reaktivitätsmindernden M-Effektes der ungestörten Carbonamidfunktion drastisch vor Augen.

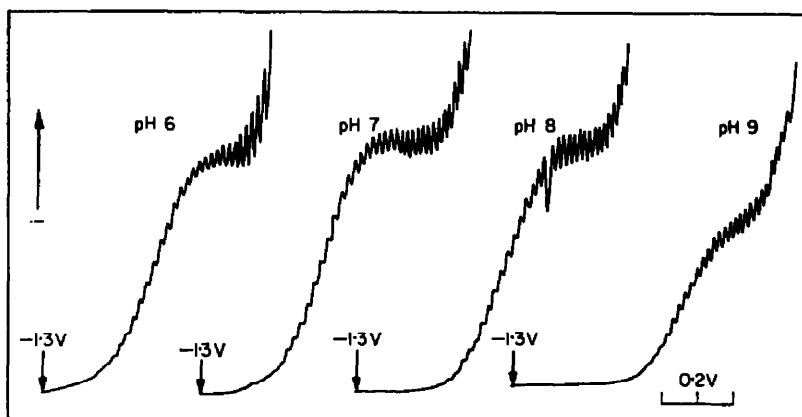


Abb. 3 Polarogramme von I ($5 \cdot 10^{-4}$ M) in gepufferten Lösungen mit 0.1 M LiCl als Grundelektrolyt.

In diesem Zusammenhang sei an eine Hypothese von Holley³⁸ erinnert, derzufolge die Wirkung hydrolysierender Enzyme auf einer sterischen Mesomeriehemmung des adsorbierten Substrates beruhen könnte. Wenngleich heute andere Mechanismen der Substrataktivierung gut bekannt sind und bevorzugt werden,³⁹ scheint uns eine Beteiligung des von Holley vorgeschlagenen Mechanismus am komplexen Gesamtgeschehen der fermentativen Hydrolyse durchaus möglich zu sein.

Polarographische Untersuchungen rundeten das Bild vom Zustand der Chinuclidon-CO-Funktion ab. Während bekanntlich normale Amide und Lactame polarographisch nicht reduzierbar sind, zeigten die Polarogramme von I, II und III bei pH 7 rein diffusionsbedingte Wellen mit Halbstufenpotentialen ($E_{1/2}$) von -1630 mV (I), -1685 mV (III) und -1690 mV (II) gegen die gesättigte Kalomel-Elektrode. Die pH-Abhängigkeit der Stufenhöhe (Abb. 3 und 4) lässt darauf schließen, dass die unter diesen Bedingungen reduzierbare Spezies das jeweilige Chinuclidonium-Kation ist, dessen Gleichgewichtskonzentration mit steigendem pH zunächst langsam und dann sehr rasch abnimmt. Zugleich verschiebt sich $E_{1/2}$ mit steigendem pH zu negativeren Werten ($dE_{1/2}/dpH \approx -60$ mV/pH). Bei hohem pH wird der Sättigungsstrom in zunehmendem Masse kinetisch kontrolliert, während unterhalb pH 5 die Wasserstoff-Abscheidung in den Vordergrund tritt.

³⁷ Von exakteren Messungen haben wir angesichts des relativ großen Material- und Zeitaufwandes abgesehen.

³⁸ R. W. Holley, *Science, Washington* 117, 23 (1953).

³⁹ M. L. Bender, F. Kézdy und C. R. Gunter, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 3714 (1964).

Es ist bemerkenswert, dass die Carbonylgruppe⁴⁰ der Chinuclidonium-Ionen wesentlich leichter reduzierbar ist als diejenige gesättigter, ungeladener Ketone, die erst bei Potentialen von ca. -2, 2 V angegriffen werden.⁴¹

In den Chinuclidonen wirkt sich die grosse Reaktivität der C=O-Gruppe auch auf die Acidität der beiden benachbarten C-H-Bindungen aus. Wir konnten zeigen, dass das relativ schwer hydrolysierbare *exo*-Trimethylchinuclidon II bei 28° in 0.1 M NaOD-D₂O-Lösung während 4 Std. etwa $1,8 \pm 0.1$ H-Atome/Molekül gegen

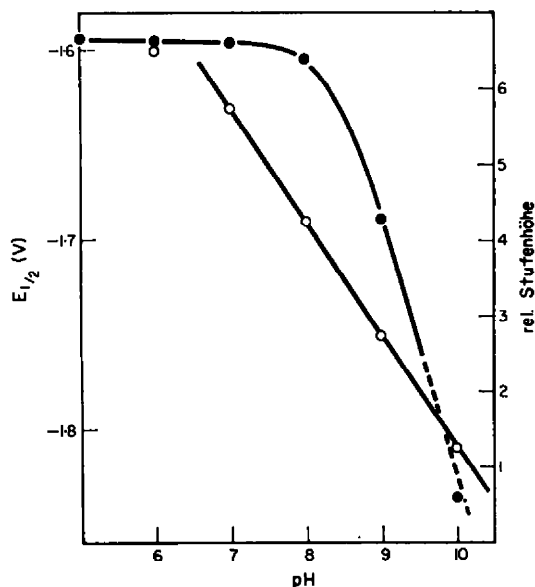


ABB. 4 $E_{1/2}$ (—○—○—○—, linker Ordinatenmassstab) und Grenzstrom (—●—●—, rechter Ordinatenmassstab) der polarographischen Reduktion von $5 \cdot 10^{-4}$ M I als Funktion des pH-Wertes.

D-Atome austauscht. Zum Vergleich sei angeführt, dass der Methylester der optisch aktiven α -Methylbuttersäure durch 6-stündige Einwirkung von konz. NH_3 bei 100° aminolysiert, aber nicht wesentlich racemisiert wird.⁴²

Obgleich mit dem Vorstehenden die Auswirkungen der sterischen Mesomeriehinderung auf das Verhalten der Carbonamidfunktion überzeugend demonstriert sein dürften, wäre es reizvoll gewesen, die Untersuchungen auf das unsubstituierte Chinuclidon-2 (IV) auszudehnen. Im Verlaufe von nunmehr 55 Jahren scheinen jedoch alle Bemühungen, in 6- und 7-Stellung unsubstituierte Vertreter dieser

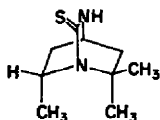
⁴⁰ Wir halten es für sehr wahrscheinlich, dass der elektrochemische Primärakt die Carbonylgruppe betrifft, obgleich nach Untersuchungen von P. Zuman und V. Horák [Coll. Czech. Chem. Comm. 26, 176 (1961)] auch eine reduktive Spaltung der C-N⁺-Bindung diskutabel wäre. Da beide Reaktionen eine Ringspaltung zur Folge haben und letztlich identische Produkte liefern würden, ist eine sichere Unterscheidung allerdings sehr schwierig.

⁴¹ M. Březina und P. Zuman, Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie S. 682, Leipzig (1956).

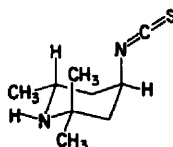
⁴² H. I. Taverne, Rec. Trav. Chim. 71, 1171 (1952).

Verbindungsklasse darzustellen, vergeblich gewesen zu sein.^{5,43-46} Die Angabe von Jachontow und Rubzow,⁴⁷ dass α -Chinuclidon (IV) in 60 Proz. Ausbeute durch Cyclisierung von Piperidyl-(4)-acetylchlorid-hydrochlorid mit K_2CO_3 in Chloroform zugänglich sei, können wir nicht bestätigen. Es ist sehr zweifelhaft, ob das von ihnen beschriebene, im Vakuum nicht flüchtige und offenbar gegen Alkali relativ beständige Präparat wirklich IV darstellt. In unserem Arbeitskreis⁴⁸ erbrachte die eben zitierte Reaktion neben geringen Mengen chloroformlöslicher und schwerflüchtiger Produkte Spuren eines bei 30°/0.5 Torr flüchtigen und bei ca. +10° erstarrenden Öls, das wir aufgrund seiner schwachen Basizität, seines IR-Spektrums ($\bar{\nu}_{C=O} \approx 1750\text{cm}^{-1}$), seiner starken UV-Absorption bei ca. 255 m μ und seiner grossen Hydrolyseempfindlichkeit für das echte Chinuclidon IV halten. Die auf diesem Wege zugänglichen Mengen sind allerdings so gering, dass eine Reinigung und Analyse des Präparates nicht gelang. Da die Dehydrochlorierung des Säurechlorids mit Trimethylamin in Äther keine besseren Resultate zeitigte, haben wir von einer weiteren Untersuchung des α -Chinuclidons abgesehen.

Ausser den in der vorliegenden Arbeit genannten α -Chinuclidonen sind uns bisher keine Verbindungen mit einem analogen Strukturelement bekannt geworden. Zeitweilig wurde zwar einem Oxydationsprodukt des Hetisins^{49a} sowie dem Tetrodotoxin^{50a} eine 1-Azabicyclo-[2.2.2]-octanon-2—Teilstruktur zugeschrieben, doch wurden diese Strukturvorschläge inzwischen revidiert.^{49b,50b} Wir fanden ferner eine alte Angabe von Harries⁵¹ korrekturbedürftig, derzufolge das aus 2,2,6-Trimethylpiperidyl-(4)-dithiocarbamidsäure und $HgCl_2$ gebildete Produkt vom Schmp. 78° ein bicyclisches Thiolactam der Formel XI sein soll. Der pK_a -Wert dieser Verbindung



XI



XII

(9.17) sowie die IR-Spektren der freien Base und ihres Hydrochlorids (Schmp. 255), die durch ein intensives und feinstrukturiertes Bandensystem zwischen 2050 und 2150 cm^{-1} geprägt sind, sprechen vielmehr für die monocyclische Isothiocyanat-

⁴³ P. Rabe, *Liebigs Ann.* **365**, 353 (1909).

⁴⁴ R. Lukeš und M. Ferles, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **24**, 1297 (1959).

⁴⁵ W. v. E. Doering und J. D. Chanley, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 586 (1946).

⁴⁶ H. K. Hall, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 6412 (1958).

⁴⁷ L. N. Jachontow und M. W. Rubzow, *J. allg. Chem. Russ.* **27**, 72 (1957).

⁴⁸ E. Lohse, Diplomarbeit, Univ. Halle/Saale (1959) und D. Muth, Diplomarbeit, Univ. Halle/Saale (1961).

⁴⁹ A. J. Solo und S. W. Pelletier, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 4439 (1959);

⁵⁰ A. J. Solo und S. W. Pelletier, *J. Org. Chem.* **27**, 2702 (1962).

⁵¹ T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi und Y. Hirate, *Tetrahedron Letters* 2105 (1963).

⁵² R. B. Woodward und J. Z. Gongontas, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 5030 (1964) und dort zitierte Arbeiten.

⁵³ C. Harries, *Liebigs Ann.* **294**, 336 (1896).

Struktur XII.⁵² Die auffallende Reaktionsträgheit der $N=C=S$ -Gruppierung könnte mit einer axialen, sterisch abgeschirmten Orientierung zusammenhängen.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Präparate.⁵³

d,1-2,2-Dimethylchinuclidon-6

Verbindung I wurde nach l.c.⁴ dargestellt und vor der Verwendung frisch sublimiert, F. 51°.

d,1-*exo*- und *d*,1-*endo*-2,2,6-Trimethylchinuclidon-7

Verbindung II und III wurden wie die optisch aktiven Formen⁸ aus *d*,1-*cis*-2,2,6-Trimethylpiperidyl-4-essigsäurehydrochlorid (F. 260–275°⁵⁴) bzw. aus dem *trans*-Isomeren (F. 195–205°⁵⁴) gewonnen und durch 2-malige Destillation bei $\sim 10^{-4}$ Torr und 80–100° Badtemperatur gereinigt. II: farbloses, bei 0° kristallin erstarrendes Öl, $K_p \cdot 0.0001 \sim 55\text{--}60^\circ$;⁵⁵ III: F. 32–34°, $K_p \cdot 0.0001 \sim 55\text{--}60^\circ$.⁵⁶ Die IR-Spektren von II und III in CCl_4 waren mit denen der früher dargestellten optisch aktiven Formen⁸ in jeder Hinsicht identisch. Eine Lösung von (+)-II in absol. Äther schied nach Zusatz von überschüssigem CH_3J relativ rasch das mikrokristalline, ganz schwach gelblich verfärbte *Methojodid* ab, das nach dem Waschen mit absol. Äther und Vakuumtrocknung bei 127–132° unter Zers. schmolz und nur sehr wenig in Chloroform löslich war. Auf eine weitere Reinigung wurde wegen der zu erwartenden Labilität des Methojodids verzichtet.

2-Azabicyclo-[2.2.2]-octanon-3 (V)

p-Aminobenzoesäure (25 g) wurden an einem RuO_2 -Katalysator (0.8 g) in wässriger Suspension (150 ml) bei 90°/100 at innerhalb von 2 Std. hydriert. 2 Ansätze dieser Art lieferten bei der Aufarbeitung 36 g *cis*-Hexahydro-*p*-aminobenzoesäure, deren Lactamisierungsprodukt nach der Vakuumdestillation und einmaligem Umkristallisieren bei 201° (Einschlussküvette) schmolz. Ausbeute: 26.3 g = 58% d.Th.

2-Methyl-2-azabicyclo-[2.2.2]-octanon-3 (VI)

Nach l.c.⁷ wurden 12.5 g V mit 4 g $NaNH_2$ und 19 g CH_3J umgesetzt. Das bei 140° im Ölpumpenvakuum (~ 2 Torr) destillierte N-Methyl-lactam (7.15 g = 51.5% d. Th., F. 54–66°) wurde mehrmals aus Methylcyclohexan und Äther umkristallisiert und bei 60°/1 Torr resublimiert, F. 66–69°.

d,1-2,5,5-Trimethyl-2-azabicyclo-[2.2.2]-octanon-3 (VII)

(a) 2,2-Dimethylcyclohexandion-4,6-carbonsäureäthylester (VIII) wurde nach bekannten Vorschriften⁶⁶ aus Mesityloxid und Malonester gewonnen. Das bisher nur ölig beschriebene Produkt kristallisierte nach längerem Stehen bei 0° durch (rascher beim Animpfen). Es konnte durch gründliches Verreiben mit Äther oder Petroläther fast farblos erhalten werden. Ausbeute: 76% d. Th., F. 72–73°.

Eine Probe wurde zur Analyse bei 142–144°/0.5 Torr destilliert (Gef: C, 62.30; H, 7.45; O, 30.27; Ber: für $C_{11}H_{18}O_4$ C, 62.25; H, 7.54; O, 30.21%).

(b) 4- und 6-Keto-2,2-dimethylcyclohexancarbonsäureäthylester (IX und X). Acetylchlorid (10.6 g; 0.135 Mol) wurden unter Rühren und Kühlung zu einer Lösung von 19 g (0.089 Mol) VIII in 16 g Pyridin zuge tropft. Nach 2-tägigem Stehen wurde der entstandene Kristallbrei mehrmals gut mit absol. Äther durchgeschüttelt, der Extrakt mit 1 N Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. destilliert. Bei 125–130°/0.4 Torr gingen 16 g eines hellgelben Öles über.

⁵² W. Janka, Diplomarbeit, Univ. Halle/Saale (1961).

⁵³ Alle über 40° liegenden Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt und sind korrigiert.

⁵⁴ Beide Hydrochloride waren aus reinen Esterhydrochloriden gewonnen und zweimal aus CH_3OH /Aceton umkristallisiert. Die Unschärfe der Schmelzpunkte hängt möglicherweise mit dem Konglomerat-Charakter dieser racemischen Modifikationen zusammen, vgl. dazu l.c.⁸

⁵⁵ Wegen der kleinen verarbeiteten Mengen nicht sehr genau.

⁵⁶ U. Steiner und B. Wilhalm, *Helv. Chim. Acta* 35, 1752 (1952); und dort zitierte Arbeiten.

(Gef: C, 60-96; H, 7-24; Ber: für $C_{18}H_{18}O_8$ C, 61-40; H, 7-14% $\nu_{C=O}$ 1680, 1740 und 1770 cm^{-1}). Dieses nicht einheitliche Acetylderivat (58 g) wurde unter Normalbedingungen in Eisessig mit PtO_2 (0.5 – 2.0 g) hydriert. Nach Aufnahme von 5.7 l H_2 (corr.) wurde filtriert und i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert. Neben höhersiedenden Anteilen wurde in stark schwankender Ausbeute (9 – 23 g) eine Fraktion vom Siedebereich $75-85^\circ/0.5$ Torr erhalten, die im wesentlichen aus einem Gemisch von IX und X besteht (Gef: C, 66-46; H, 9-08; Ber: für $C_{11}H_{18}O_8$ C, 66-60; H, 9-09%).

Das derart gewonnene Material (31.6 g) wurde in 150 ml Äther gelöst und 10 mal mit 1 N sowie 10 mal mit 6 N NaOH unter Eiskühlung ausgeschüttelt. Dabei färbte sich der Äther vorübergehend intensiv gelb, entfärbte sich aber beim Nachwaschen mit Wasser wieder. Nach der Trocknung über Na_2SO_4 wurde die Lösung destilliert, wobei 18.3 g eines farblosen Öls (Kp. $87-90^\circ/0.7$ Torr; n_D^{20} 1.4622) anfielen.

Da das Produkt trotz der intensiven Alkalibehandlung noch β -Ketoester zu enthalten schien (violette $FeCl_3$ -Reaktion!), wurde eine Probe (0.85 g) 4 Std. mit 5 ml halbkonz. HCl unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab neben harzigem Material 0.2 g 3,3-Dimethylcyclohexanon (aus X), 0.11 g unverseiften Ester sowie 0.1 g 2,2-Dimethylcyclohexanon-4-carbonsäure [aus IX; Kp. $\sim 92-94^\circ/0.1$ Torr; 2,4-Dinitrophenylhydrazon: F. $189-192^\circ$ (aus CH_3OH -Wasser), Gef: C, 51-49; H, 5-57; N, 15-68; Ber: für $C_{18}H_{18}N_4O_8$ C, 51-42; H, 5-18; N, 15-99%]. Versuche, IX oder ähnliche in 4-Stellung substituierte 2,2-Dimethylcyclohexancarbonsäurederivate durch Kondensation von Mesityloxid mit Formylessigester oder durch selektive Dehydratisierung von 4,6-Dihydroxy-2,2-dimethylcyclohexancarbonsäureester aufzubauen, schlugen fehl.⁸

Verbindung VII

Das IX/X-Gemisch (17.1 g; n_D^{20} 1.4622) wurde zusammen mit 50 g Methylamin in 150 ml CH_3OH gelöst und bei $60-80^\circ/100$ at über 25 g Raney-Ni hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Kontaktes wurde die Lösung bei $<50^\circ/30$ Torr eingedampft, mit halbkonz. HBr stark angesäuert, kurz aufgekocht und zweimal ausgeäthert. Die wässrige Phase wurde i. Vak. eingedampft, 3 Std. mit 100 ml 48% ig. HBr gekocht und erneut eingedampft. Das zurückbleibende Aminosäurehydrobromid wurde in Wasser gelöst, mit überschüssigem Ag_2O mehrere Std. geschüttelt, filtriert und das Filtrat mit H_2S von Ag^+ - und Ni^{++} -Resten befreit. Nach Verkochen des H_2S und Filtration wurde die Aminosäure i. Vak. eingedampft, getrocknet und in einem kleinen Destillationskolben unter Normaldruck 15 Min. auf $190-220^\circ$ (Metallbad) erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde sodann bei 12 Torr abdestilliert (Badtemp. gegen Ende bis 300°), in Äther aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und 2 mal i. Vak. destilliert. Man erhielt 696 mg (4.8% d. Th., bezogen auf IX + X) eines neutral reagierenden, fast farblosen, öligen Lactams vom Kp. $67-69^\circ/1$ Torr, das nach nochmaliger Feinfraktionierung (Kp. $59-60^\circ/\sim 0.5$ Torr, n_D^{20} 1.4900) für Analyse und Messungen verwandt wurde (Gef: C, 71-36; H, 9-89; N, 8-51; Ber: für $C_{10}H_{17}NO$ C, 71-81; H, 10-25; N, 8-38%). Das IR-Spektrum zeigte neben der Lactambande bei 1678 cm^{-1} weitere Banden weder im Doppelbindungs- noch im NH- und OH-Bereich. Im Gaschromatogramm liess sich eine Spur ($<5\%$) einer langsamer wandernden, destillativ nicht abtrennbaren Verunreinigung erkennen.

B. Messungen

Die in Tabelle 1 angeführten pK_s -Werte wurden durch potentiometrische pH-Messungen (Messverstärker MV 11, Fa. Grahnert und Clamann, Dresden) an halbneutralisierten 0.02 – 0.10 M Lösungen der Basen ermittelt. In wässrigem Medium diente dazu eine hochohmige Jenaer Glaselektrode, in Eisessiglösung eine Chloranil-Elektrode—jeweils kombiniert mit einer gesättigten Kalomelektrode. Zur Messung und Umrechnung von pK -Werten in Eisessig vgl. l.c.⁹ und dort zitierte Arbeiten.

Der Messfehler betrug im Falle von I, II und III maximal ± 0.05 , im Falle von V, VI und 2,2,6-Trimethylchinclidin ca. ± 0.1 pK -Einheiten.

Die der Tabelle 2 zugrunde liegenden IR-Spektren wurden mit dem Zeisschen Spektralphotometer UR 10 bei einer Registriergeschwindigkeit von 50 K/Min. gemessen. Die $C=O$ -Banden wurden durchweg mit kleinerer Geschwindigkeit (12 K/Min) reproduziert (NaCl-Prisma). Der Maximalfehler in den τ -Angaben beträgt $\pm 5\text{ cm}^{-1}$.

Die UV-Spektren wurden mit dem Spiegelmonochromator VSU 1 (VEB Carl Zeiss, Jena) aufgenommen. Spaltbreite 20 μ ; im kurzwelligen Bereich bis 60 μ ; $c = 1 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-2}$ M.

Zur Messung der *Dipolmomente* diente das Dipolmeter DM 01 der Fa. Wissenschaftlich-Technische Werkstätten, Weilheim/Obb., mit der zugehörigen Messzelle DFL 1 (Messfrequenz 2 MHz). Das Gerät wurde nach Mecke und Joeckle⁵⁷ mit reinstem Cyclohexan und Benzol geeicht. Das verwendete CCl_4 wurde mit Cl_2 im Licht nachchloriert, gewaschen und in einer Umlaufapparatur über P_2O_5 getrocknet. Es zeigte bei 20° DK-Werte zwischen 2-2368 und 2-2371 (Lit.⁵⁷ 2-2368 \pm 0-0002). Zur Messung wurden verdünnte Lösungen (Molenbruch 0-0005-0-01) der frisch i. Vak. destillierten oder sublimierten Substanzen I, II, III, VI und VII in CCl_4 bzw. von III in Benzol mit getrocknetem Stickstoff von unten in die Messzelle hineingedrückt. Nach der Bestimmung von ϵ wurde n_D^{20} auf 4 Dezimalen genau ermittelt. Jede Verbindung wurde bei 3-4 verschiedenen Konzentrationen gemessen. Der Auswertung liegt das Verfahren von Guggenheim⁵⁸ zugrunde; ϵ und $(n_D^{20})^2$ erwiesen sich für jede Substanz als befriedigend lineare Funktionen des Molenbruches. Der durch die ϵ - und n_D -Messung bedingte zufällige Fehler beträgt maximal ± 0.05 D, systematische, durch mögliche Substanzverunreinigungen bedingte Fehler dürften ebenfalls ± 0.05 D nicht überschreiten. Der aus der Verwendung von n_D anstelle von $n_{\lambda \rightarrow \infty}$ verursachte Fehler ist verschwindend gering. Kleine Lösungsmiteileinflüsse sollten sich wegen der Ähnlichkeit der untersuchten Verbindungen auf alle beobachteten μ -Werte annähernd gleich auswirken.

Die *Polarogramme* sind mit dem ungarischen Polarographen "Radelkin" (Typ OH-101) geschrieben. Bei 0V und 50 cm Behälterhöhe (h) hatte die Kapillare der Hg-Tropfelektrode in 0.1 M KCl-Lösung eine Ausflussgeschwindigkeit von 1.8 mg/sec. und eine Tropfzeit von 4.2 sec. Die Empfindlichkeit betrug $2 \cdot 10^{-7}$ A/mm ($2 \cdot 10^{-5}$ A bei Vollauschlag). Alle Proben wurden sofort nach dem Auflösen in einem Kaloussek-Gefäß gegen die gesättigte Kalomelektrode gemessen. Zwischen pH 6 und pH 8 war der Grenzstrom bis zur Sättigungskonzentration ($c \approx 1 \cdot 10^{-3}$ M bei II) proportional der Substratkonzentration und $E_{1/2} \sim \sqrt{h}$.

C. Hydrolyseversuche

(1) Säurehydrolyse von V

Reinstes V (1.290 g; 10.3 mMol) wurde in 5 ml 10 N HCl gelöst, mit H_2O auf 10 ml aufgefüllt und nach 22 stdg. Stehen bei Raumtemperatur ($\sim 22^\circ$) mit H_2O verdünnt, mit festem K_2CO_3 auf pH ~ 9 eingestellt und nicht umgesetztes Lactam erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und i. Vak. sublimiert, wobei 1.110 g (8.80 mMol) reines V zurückgewonnen wurde. Setzt man voraus, dass in 5 N HCl praktisch das gesamte V als Kation vorliegt und dass dieses mit dem Wasser pseudounimolekular reagiert, so ergibt sich $k_{220} = 1/t \cdot \ln(c_0/c) \approx (1/7,92 \cdot 104) \cdot 2,3 \log(10,3/8,8) \approx 2 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$.

(2) Alkalihydrolyse von VII

Verbindung VII (47 mg; 0.28 mMol) wurde in 3.00 ml einer 1.66 N Lösung von KOH in 90% ig. $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ gelöst. Eine Hälfte dieser Mischung wurde sofort i. Vak. auf 0.5-0.7 ml eingengt und 5 mal mit je 0.4 ml CCl_4 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und mit CCl_4 auf 4.00 g aufgefüllt. Im Maximum der IR-Carbonylbande ($\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ 1678 cm^{-1}) zeigte diese Lösung eine Extinktion von 0.43 ($d = 1.5 \cdot 10^{-2}$ cm). Die 2. Hälfte wurde nach 24-tägigem Stehen bei 20-25° analog aufgearbeitet. Unter gleichen Bedingungen betrug die Extinktion dieses CCl_4 -Extraktes 0.47. Der in dieser Zeit hydrolysierte Anteil von VII lag also innerhalb der Fehlergrenze des Verfahrens ($\sim \pm 10-20\%$). Ein analog in der Siedehitze angesetzt Versuch ergab nach 16 Std. einen Umsatz von $\sim 50\%$.

(3) Alkalikatalysierte Methanolyse von I, II und III

Chinuclidon (0.10 mMol) wurde in 1.00 ml einer NaCl-gesättigten, 0.010 N Lösung von NaOH in CH_3OH (p.a.) rasch aufgelöst und sofort in eine NaCl-Küvette ($d = 1.16 \cdot 10^{-2}$ cm) überführt. Im Maximum der jeweiligen Chinuclidon-Carbonylbande (z. B. 1766 cm^{-1} für I in CH_3OH) wurde die

⁵⁷ R. Mecke und R. Joeckle; *Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem.* 66, 255 (1962).

⁵⁸ E. A. Guggenheim, *Trans. Faraday Soc.* 45, 714 (1949); und 47, 573 (1951); vgl. auch J. W. Smith, *Ibid.* 46, 394 (1950).

Extinktion bei konstanter Wellenzahl kontinuierlich als Funktion der Zeit registriert. Alle Versuche wurden 2-3 mal wiederholt, wobei sich eine befriedigende Reproduzierbarkeit ergab. Anstelle der Chinuclidon-Bande erschien im Spektrum eine neue Doppelbande bei 1723 und 1745 cm^{-1} , deren Zuwachs etwa der Abnahme der Chinuclidon-Bande entsprach. Das Endspektrum der Messlösung von I war 1 Std. nach Reaktionsbeginn in jeder Hinsicht identisch mit dem einer gleichkonzentrierten Lösung von authentischem 2,2-Dimethylpiperidyl-4-essigsäuremethylester.

D. Versuch zum H-D-Austausch an II

Verbindung II (172 mg) wurde in 0.5 ml absol. Dioxan gelöst und mit 8.5 ml reinem $\text{D}_2\text{O} + 1.0$ ml N/10 NaOD in D_2O aufgefüllt. Nach 4 stündigem Stehen bei Raumtemperatur (ca. 28°) wurde die Mischung 5 mal mit je 1 ml CCl_4 extrahiert. Die vereinigten und über Na_2SO_4 gut getrockneten Extrakte lieferten bei der Destillation im Ölpumpenvakuum (Bad $\leq 100^\circ$) 110 mg einer Chinuclidon-Fraktion (n_D^{20} 1.4862), deren IR-Spektrum zwischen 1400 und 3700 cm^{-1} mit dem der nichtdeutierten Verbindung praktisch identisch war. Unterhalb 1400 cm^{-1} fand sich neben einigen Intensitätsänderungen und geringfügigen Bandenverschiebungen eine neue, mittelstarke Bande bei 1130 cm^{-1} anstelle einer mittelstarken bei 1110 und einer schwächeren bei 1153 cm^{-1} . Im Verbrennungswasser dieses Produktes wurden massenspektrometrisch 10.5 ± 0.5 Atom-% D gefunden (Ber: für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{D}_2\text{NO}$ 11.8 Atom-% D).

Für die Aufnahme der IR-Spektren sei Herrn Dr. A. Kolbe und für tüchtige experimentelle Mitarbeit Frau M. Böhme sehr herzlich gedankt. Zu besonderem Dank ist die eine von uns (M. K.) Herrn Dr. Rennhack verpflichtet, der die Ausführung der präparativen Arbeiten im analytischen Laboratorium der Leuna-Werke großzügig ermöglicht und gefördert hat. Die Deuterium-Analysen wurden im Institut für stabile Isotope, Leipzig, angefertigt, wofür wir Herrn Dipl.-Chem. W. Rolle auch an dieser Stelle unseren Dank sagen möchten.