

4-Phenyl-2-chinuclidinol

Herbert Bochow und Woldemar Schneider*

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i. Br.,
D-7800 Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Str. 9

Eingegangen am 26. März 1975

Die Reduktion von **6** mit LiAlH_4 liefert den ersten Vertreter eines stabilen Halbaminals der Chinuclidinreihe **15** als Hauptprodukt. Die Struktur von **15** wird spektroskopisch und durch chemische Umsetzungen, die zu weiteren 2-substituierten 4-Phenylchinuclidinen führen, gesichert.

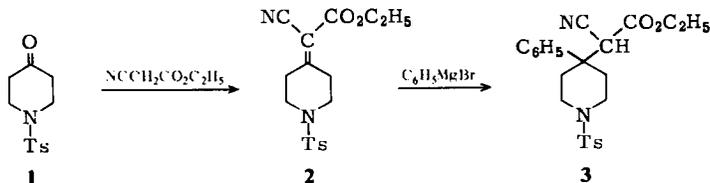
4-Phenyl-2-quinuclidinol

The LiAlH_4 reduction of **6** yields the first example of a stable hemiaminal in the quinuclidine-series **15** as the main product. The structure of **15** is ensured by spectroscopic methods and by chemical reactions, which lead to further 2-substituted 4-phenylquinuclidines.

2-Chinuclidinol oder der im Tautomerengleichgewicht zu erwartende Aminoaldehyd 2-(4-Piperidyl)acetaldehyd sind als solche nicht beständig, sondern reagieren unübersichtlich zu einem Gemisch von di-, tri- und polymeren Folgeprodukten^{1, 2, 3)}.

Im folgenden wurde untersucht, ob der Phenylrest als raumerfüllender Substituent in 4-Stellung einen begünstigenden Einfluß auf eine intramolekulare Amin-Carbonyl-Wechselwirkung ausübt. Zu diesem Zweck sollte 2-(4-Phenyl-4-piperidyl)äthanol (**7**) dargestellt werden, das dann durch eine geeignete oxidative Methode in den entsprechenden Aldehyd übergeführt werden kann.

Der eingeschlagene Syntheseweg ging vom 4-Piperidon aus, das durch Reaktion mit *p*-Toluolsulfonylchlorid zum 1-(*p*-Toluolsulfonyl)-4-piperidon (**1**) umgesetzt wurde. In einer Cope-Kondensation⁴⁾ reagierte **1** mit Cyanessigsäure-äthylester zum 2-Cyan-2-[1-(*p*-toluolsulfonyl)-4-piperidyliden]essigsäure-äthylester (**2**). Im Gegensatz zu 2-Cyan-2-[1-methyl-, 1-benzyl- und 1-benzoyl-4-piperidyliden]essigsäureestern, die mit Grignard-Reagenzien über ihr Magnesiumenolat lediglich Ausgangsprodukt ergaben⁵⁾, setzte sich **2**



¹⁾ W. W. Fleck, Dissertation, Techn. Hochschule Darmstadt 1962.

²⁾ W. L. Meyer und R. G. Olsen, Can. J. Chem. **45**, 1459 (1967).

³⁾ C. A. Grob und A. Sieber, Helv. Chim. Acta **50**, 2531 (1967).

⁴⁾ A. C. Cope, C. M. Hoffmann, C. Wyckoff und E. Hardenberg, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 3452 (1941).

⁵⁾ S. M. McElvain und R. E. Lyle jr., J. Amer. Chem. Soc. **72**, 384 (1950).

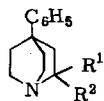
mit Phenylmagnesiumbromid unter 1,4-Addition in guter Ausbeute zu dem 4-phenylsubstituierten Piperidin **3** um, dessen alkalische Hydrolyse mit Kaliumhydroxid in siedendem Äthylenglycol die Säure **4** ergab. In einem Gemisch aus azeotroper Bromwasserstoffsäure/Eisessig konnte **4** durch Kochen unter Rückfluß zum Hydrobromid der (4-Phenyl-4-piperidyl)essigsäure (**5**) verseift werden.

6, der Äthylester von **5**, ergab mit überschüssigem LiAlH_4 in siedendem Tetrahydrofuran den erwarteten Aminoalkohol **7** lediglich in ca. 20proz. Ausbeute; als Hauptprodukt wurde das gut kristallisierende 4-Phenyl-2-chinuclidinol (**15**) erhalten. Analog entstand bei der Reduktion mit LiAlD_4 das 2-Deuterio-4-phenyl-2-chinuclidinol (**16**).

Im IR-Spektrum sowohl der Base **15** (KBr und CHCl_3) als auch von deren Hydrochlorid (KBr) ist keine Carbonylabsorption zu beobachten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Base **15** in CDCl_3 zeigt bei $\delta = 4.70$ ppm ein Multiplett, das einem Proton entspricht. Dieses Signal fehlt im Spektrum von **16**. Im Intervall von $\delta = 1.43$ bis 3.77 ppm erscheinen 2 Multipletts (10H); weitere Multiplettsignale treten bei $\delta = 7.2$ ppm (6H) auf, wobei eines dieser Protonen das der Hydroxylgruppe ist.

Erhebliche Abweichung wies die auf dampfdruckosmometrischem Wege zu 260 bestimmte Molekülmasse gegenüber dem für **15** ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$) berechneten Wert von 203.3 auf. Durch hochaufgelöste Massenspektroskopie konnten die Molekülmasse und die elementare Zusammensetzung jedoch bestätigt werden.

Beim 4-Phenyl-2-chinuclidinol (**15**) handelt es sich – von einigen Indolalkaloiden abgesehen – um das erste beständige Halbaminol mit Chinuclidin-Struktur. Die Bredt-Regel erlaubt in diesem Molekül die Ausbildung des entsprechenden Carbimonium-Ions nicht, was unter den Darstellungsbedingungen die Weiterreaktion zum 4-Phenylchinuclidin (**17**) verhindert. Die bemerkenswerte Reduktion zu **15** kann auf zwei Wegen erfolgt sein. Einmal kann aus **6** primär der Aminoaldehyd **8** entstehen, der dann entweder Ringschluß zu **15** eingeht, oder aber zu **7** weiterreduziert wird. Andererseits ist bekannt, daß Bicyclen mit Halbaminolstruktur aus geeigneten Vorstufen auf reduktivem Wege erhalten wurden⁶⁾. Im vorliegenden Fall könnte daher auch – bedingt durch die Nucleophilie der metallierten sekundären Aminogruppe von **6** – die intermediäre Bildung des mesomeriebehinderten Lactams **18** erfolgt sein, dessen Reduktion zwangsläufig zu **15** führt.

	R ¹	R ²		
	Ts	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	 <p style="text-align: center;">15 - 21</p>	
	H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		
	H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		
	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$		
	H	CH_2CHO		
	Ts	CH_2CHO		
	Ts	CH_2CHNOH		
	COCH_3	CH_2CHO		
	COC_6H_5	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		
	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$		
	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$		

	R ¹	R ²
15	OH	H
16	OH	D
17	H	H
18	O	
19	OCOCH_3	H
20	Cl	H
21	OCH_3	H

⁶⁾ H. Stetter und W. Reinartz, Chem. Ber. **105**, 2773 (1972).

Erstaunlich ist die chemische und physikalische Beständigkeit der Base **15** unter sauren Bedingungen. So verändert Aufkochen in konz. Schwefelsäure oder mehrstündiges Erhitzen in azeotroper Bromwasserstoffsäure die Substanz nicht; beim trockenen Erhitzen über den Schmelzbereich (170–180°C) tritt jedoch Zersetzung ein.

Das Halbamin **15** besitzt die Fähigkeit, sowohl als bicyclisches tertiäres Amin als auch als monocyclisches sekundäres Amin zu reagieren. Versuche, die ringoffene Struktur **8** als Oxim abzufangen, gelangen zwar nicht, dafür konnte mit *p*-Toluolsulfonylchlorid unter Sulfonamidbildung Ringöffnung herbeigeführt werden. Der dabei resultierende [4-Phenyl-1-(*p*-toluolsulfonyl)-4-piperidyl]acetaldehyd (**9**) bildete das kristalline Oxim **10**. Bei der Behandlung von **15** mit Acetanhydrid/Eisessig erfolgte ausschließlich *N*-Acetylierung zum Amidoaldehyd **11**, der infolge schneller Zersetzung jedoch nicht rein isoliert werden konnte. Unter Anwendung stark saurer Bedingungen wurde das *O*-Acetyl-Derivat von **15** synthetisiert. Bei der Reaktion von **15**·HCl mit chlorwasserstoffgesättigtem Acetanhydrid/Eisessig wurde 2-Acetoxy-4-phenylchinuclidin (**19**) gebildet, das als Hydrochlorid isoliert wurde. Alle Versuche, aus diesem die Base freizusetzen, waren erfolglos, da auch bei vorsichtigem Arbeiten sofort Hydrolyse zu **15** eintrat.

Mehrstündiges Kochen von **15**·HCl in überschüss. Thionylchlorid führte zu 2-Chlor-4-phenylchinuclidin-hydrochlorid (**20**·HCl), aus dem sich die Base unzersetzt gewinnen ließ.

Nichtionogene α -Halogenamine sind in der Literatur bisher nur in wenigen Beispielen beschrieben^{7–15}; sie alle verdanken ihre Existenz der Tatsache, daß der Übergang in die Imoniumhalogenid-Form innerhalb des Gültigkeitsbereiches der Bredt-Regel eine Doppelbindung am Brückenkopf erzwingen würde.

Die hohe Stabilität der Base **20** war überraschend. Nach 12stdg. Kochen mit Natriummethylat in Methanol und 72stdg. Kochen mit Kalium-*tert*-butylat in DMSO waren weder Substitutions- noch Eliminierungsprodukte nachweisbar. Mit Silberperchlorat trat jedoch bereits bei Raumtemperatur Solvolyse in Wasser zu **15**, in Methanol zu **21** ein. 2-Methoxy-4-phenylchinuclidin (**21**) hat den Charakter eines Äthers und erleidet beim Kochen in verd. Chlorwasserstoffsäure keine Hydrolyse¹⁶.

Äther des 2-Chinuclidinols wurden bisher von *Grob et al.*³ durch Solvolyse des (2-Chinuclidinyl)phenylketonoxim-tosylats in Phenol und von *Gassman et al.*¹⁷ durch elektrolytische Decarboxylierung von 2-Chinuclidincarbonsäure in methanolischer Natriummethylat-Lösung dargestellt.

Der Aminosäureester **6** wurde mit Benzoylchlorid zum Benzamid **12** umgesetzt, dessen Reduktion mit LiAlH₄ 2-(1-Benzyl-4-phenyl-4-piperidyl)äthanol (**13**) lieferte. Durch

⁷) M. V. Rubtsov und M. I. Dorokhova, Dokl. Akad. Nauk SSSR **88**, 843 (1953) [C. A. **48**, 3975f (1954)].

⁸) H. Stetter, P. Tacke und J. Gärtner, Chem. Ber. **97**, 3480 (1964).

⁹) P. G. Gassman und R. L. Cryberg, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 1355 (1968).

¹⁰) P. G. Gassman und R. L. Cryberg, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 2047 (1969).

¹¹) R. D. Fisher, T. D. Bogard und P. Kovacic, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 7599 (1972).

¹²) P. G. Gassman, R. L. Cryberg und K. Shudo, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 7600 (1972).

¹³) P. G. Gassman, K. Shudo, R. L. Cryberg und A. Battisti, Tetrahedron Lett. **1972**, 875.

¹⁴) R. D. Fisher, T. D. Bogard und P. Kovacic, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 3646 (1973).

¹⁵) H. O. Krabbenhoft, J. R. Wiseman und C. B. Quinn, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 258 (1974).

¹⁶) J. O. Reed und W. Lwowski, J. Org. Chem. **36**, 2864 (1971).

¹⁷) P. G. Gassman und B. L. Fox, J. Org. Chem. **32**, 480 (1967).

katalytische Debenzylierung von **13** · HCl war **7** · HCl zugänglich; dieses wurde in geringerer Ausbeute auch durch Reduktion von **15** mit NaBH₄ erhalten. Die Base **7** reagierte in azeotroper Bromwasserstoffsäure zum Hydrobromid des 2-(4-Phenyl-4-piperidyl)äthylbromids (**14**). Beim Alkalisieren einer methanolischen Lösung des Hydrobromids erfolgte Cyclisierung zum 4-Phenylchinuclidin (**17**). Dieses ließ sich auch auf reaktivem Wege mit Butyllithium aus **20** gewinnen; es erwies sich mit dem von Perrine¹⁸⁾ und Grob et al.¹⁹⁾ beschriebenen Produkt als identisch.

Über weitere Reaktionen von **15** und **20** wird in einer folgenden Mitteilung berichtet werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop der Fa. Reichert (Wien), unkorrigiert. – Siedepunkte: unkorrigiert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer-125. – NMR-Spektren: Varian-T-60 (Tetramethylsilan als innerer Standard, $\delta = 0.00$ ppm). – Massenspektrum: SM 1 B der Fa. Varian-MAT.

1-(p-Toluolsulfonyl)-4-piperidon (**1**): Zu einer Lösung von 153.6 g (1.00 mol) 4-Piperidondihydrochlorid-hydrat und 212.0 g (2.0 mol) Natriumcarbonat in 2000 ml Wasser werden unter gutem Rühren bei 70°C 209.7 g (1.10 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in kleinen Portionen gegeben. Nach 2stdg. Rühren bei 95°C läßt man abkühlen und saugt die festen Bestandteile ab. Das Rohprodukt wird mehrmals mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 232.4 g (92%), Schmp. 129–132°C (Lit.²⁰⁾ 128–131°C).

C₁₂H₁₅NO₃S (253.3) Ber. C 56.90 H 5.97 N 5.53 Gef. C 57.01 H 6.02 N 5.59

2-Cyan-2-[1-(p-toluolsulfonyl)-4-piperidyliden]essigsäure-äthylester (**2**): 159.0 g (0.628 mol) **1** werden mit 79.0 g (0.70 mol) Cyanessigsäure-äthylester unter Zusatz von 12.5 g Ammoniumacetat und 30 ml Eisessig in 1000 ml Benzol 24 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die benzolische Lösung mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt. Aus Äthanol blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 120–122°C. Ausb. 193.2 g (88%). – IR (KBr): CO 1720, CN 2220 cm⁻¹.

C₁₇H₂₀N₂O₄S (348.4) Ber. C 58.61 H 5.79 N 8.04 Gef. C 58.78 H 5.79 N 8.07

2-Cyan-2-[4-phenyl-1-(p-toluolsulfonyl)-4-piperidyl]essigsäure-äthylester (**3**): Zu einer Lösung von 43.5 g (0.24 mol) Phenylmagnesiumbromid in 1600 ml wasserfreiem Äther wird bei 0°C innerhalb von 1 h unter heftigem Umrühren eine Lösung von 34.84 g (0.10 mol) **2** in 250 ml wasserfreiem Benzol getropft; anschließend wird 24 h bei Raumtemp. weitergerührt. Nach Zersetzen mit 2 N H₂SO₄ wird die organische Phase getrocknet und eingengt. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 152°C, Ausb. 35.3 g (83%).

IR (KBr): CO 1735, CN 2235 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.95$ ppm (t, 3H); 2.0–3.9 (m, 8H); 2.37 (s, 3H); 3.54 (s, 1H); 3.91 (q, 2H); 7.1–7.8 (9 arom. H).

C₂₃H₂₆N₂O₄S (426.5) Ber. C 64.77 H 6.15 N 6.57 Gef. C 64.90 H 6.13 N 6.55

¹⁸⁾ T. D. Perrine, J. Org. Chem. **22**, 1484 (1957).

¹⁹⁾ E. Ceppi und C. A. Grob, Helv. Chim. Acta **57**, 2332 (1974).

²⁰⁾ W. N. Speckamp, J. Dijkink, A. W. J. D. Dekkers und H. O. Huisman, Tetrahedron **27**, 3143 (1971).

[4-Phenyl-1-(*p*-toluolsulfonyl)-4-piperidyl]essigsäure (4): 26.4 g (61.9 mmol) **3** werden in 500 ml einer 15proz. Lösung von Kaliumhydroxid in Äthylenglycol 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen werden 3000 ml Wasser zugegeben und mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei die Säure ausgefällt wird. Nach Absaugen wird mehrmals mit Wasser gewaschen und aus Äthanol (90proz.) umkristallisiert. Ausb. 21.7 g (94%), Schmp. 221 °C.

$C_{20}H_{23}NO_4S$ (373.4) Ber. C 64.32 H 6.21 N 3.75 Gef. C 64.28 H 6.26 N 3.76

(4-Phenyl-4-piperidyl)essigsäure-hydrobromid (5 · HBr): 20.0 g (53.6 mmol) **4** werden in einer Mischung von 200 ml azeotroper Bromwasserstoffsäure, 200 ml Eisessig und 10 g Phenol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nachdem ca. die Hälfte des Lösungsmittels i. Vak. abgezogen ist, wird mehrmals ausgeäthert. Nach Abzug des verbleibenden Lösungsmittels wird der rötliche Kristallbrei aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 15.1 g (94%), Schmp. 235 °C.

$[C_{13}H_{18}NO_2]Br$ (300.2) Ber. C 52.01 H 6.04 Br 26.62 N 4.67
Gef. C 51.88 H 6.08 Br 26.60 N 4.72

(4-Phenyl-4-piperidyl)essigsäure-äthylester-hydrochlorid (6 · HCl): 31.7 g (105.6 mmol) **5** · HBr werden mit Äthanol/trockenem Chlorwasserstoffgas verestert. Nach Abzug des überschüss. Äthanolis i. Vak. wird in Eiswasser gelöst, alkalisiert, mehrfach ausgeäthert, getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende basische Rückstand wird bis zur schwach sauren Reaktion mit äthanolischer Salzsäure versetzt. In der Kälte scheiden sich Kristalle vom Schmp. 190 °C ab. Ausb. 26.1 g (87%) Hydrochlorid.

IR des Hydrochlorids (KBr): CO 1717 cm^{-1} . — 1H -NMR der Base ($CDCl_3$): δ = 0.95 ppm (t, 3H); 1.7–3.2 (m, 8H); 2.57 (s, 2H); 3.84 (q, 2H); 7.3 (m, 5 arom. H); NH 2.03.

$[C_{15}H_{22}NO_2]Cl$ (283.8) Ber. C 63.48 H 7.83 Cl 12.49 N 4.93
Gef. C 63.30 H 7.85 Cl 12.52 N 5.02

Reduktion von **6** mit $LiAlH_4$: 4-Phenyl-2-chinuclidinol (**15**) und 2-(4-Phenyl-4-piperidyl)äthanolhydrochlorid (7 · HCl): 14.7 g (59.4 mmol) Base **6** in 100 ml wasserfreiem THF werden unter Eiskühlung und gutem Umrühren innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 4.5 g $LiAlH_4$ in 500 ml wasserfreiem THF getropft. Danach wird erst 24 h bei Raumtemp., dann 2 h bei kochendem Lösungsmittel gerührt. Zur Zersetzung wird unter Eiskühlung die berechnete Menge 15proz. Natriumhydroxid zugegeben. Nach Abgießen der Hauptmenge des organischen Lösungsmittels wird der körnige Niederschlag der Hydroxide noch 2mal mit ca. 200 ml Chloroform ausgewaschen. Die vereinigten Lösungen werden getrocknet und eingeeengt; der wachsartige Rückstand wird aus THF umkristallisiert. Ausb. 9.4 g (78%) **15**, farblose Nadeln vom Schmelzintervall 170–180 °C (Zers.). — Massenspektrum (70 eV): M^+ (80%) m/e = 203.1309 (ber. für $C_{13}H_{17}NO$ 203.1310).

$C_{13}H_{17}NO$ (203.3) Ber. C 76.81 H 8.42 N 6.89 Gef. C 76.64 H 8.32 N 6.95

15-Hydrochlorid: Farblose Plättchen, die sich oberhalb 250 °C zersetzen, ohne zu schmelzen.

$[C_{13}H_{18}NO]Cl$ (239.7) Ber. C 65.14 H 7.57 Cl 14.79 N 5.84
Gef. C 64.83 H 7.54 Cl 14.80 N 5.93

Die Mutterlauge von **15** wird eingeeengt und mit äthanolischer Salzsäure versetzt. In der Kälte fallen hygroskopische Kristalle vom Schmelzintervall 137–142 °C an. Ausb. 2.4 g (17%) 7 · HCl.

1H -NMR der Base **7** ($CDCl_3$): δ = 1.83 ppm (t, J = 7 Hz, 2H); 1.5–3.1 (m, 8H); 3.30 (t, J = 7 Hz, 2H); 7.26 (m, 5 arom. H); NH und OH 2.50 (s, 2H).

$[C_{13}H_{20}NO]Cl$ (241.8) Ber. C 64.58 H 8.34 Cl 14.67 N 5.79
Gef. C 64.44 H 8.32 Cl 14.67 N 5.85

2-Deuterio-4-phenyl-2-chinuclidinol (**16**) wird entsprechend der Vorschrift für **15** aus **6** mit $LiAlD_4$ dargestellt.

15 aus 20: 100 mg (0.45 mmol) Base **20** werden in 50 ml THF/Wasser (1 : 1) unter Zusatz von 200 mg Silberperchlorat 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abzug des THF i. Vak. wird mit verd. Salzsäure angesäuert und vom Silberchloridniederschlag abfiltriert. Die saure wäßrige Lösung wird alkalisiert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Ausb. 87 mg (95%).

7 · HCl aus 13 · HCl: 6.3 g (19.0 mmol) **13 · HCl** werden in Äthanol unter Zusatz von 1 g Pd/C bei Normaldruck bis zur berechneten Wasserstoffaufnahme hydriert. Ausb. 4.5 g (98%).

7 · HCl aus 15: 2.03 g (10.0 mmol) **15** werden in 100 ml Methanol mit 1 g NaBH₄ 30 min unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung gibt man danach tropfenweise 2 N H₂SO₄ bis zur schwach sauren Reaktion zu. Nach Abzug des Lösungsmittels i. Vak. wird in ca. 100 ml Wasser aufgenommen, alkalisiert, mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, getrocknet und eingeeengt; der basische Rückstand wird bis zur sauren Reaktion mit äthanolischer Salzsäure versetzt. Ausb. 1.0 g (41%).

[4-Phenyl-1-(p-toluolsulfonyl)-4-piperidyl]acetaldehyd (9): Zu einer Lösung von 305 mg (1.50 mmol) **15** und 180 mg 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan in 100 ml wasserfreiem Chloroform werden bei Raumtemp. portionsweise 300 mg (1.57 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Anschließend wird 2 h bei 50°C, dann 30 min bei kochendem Lösungsmittel gerührt. Die erkaltete Mischung wird filtriert und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen verbleibt ein kristalliner Rückstand, der mit Äthanol digeriert und abgesaugt wird. Die Kristalle werden mehrmals mit wenig Methanol gewaschen. Ausb. 342 mg (64%), Schmelzintervall 155–163°C.

IR (KBr): CHO 2714 und 1710 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.7–3.5 ppm (m, 8H); 2.40 (s, 3H); 2.53 (d, *J* = 3 Hz, 2H); 7.0–7.9 (m, 9 arom. H); 9.33 (t, *J* = 3 Hz, 1H).

C₂₀H₂₃NO₃S (357.5) Ber. C 67.20 H 6.48 Gef. C 66.07 H 6.50

[4-Phenyl-1-(p-toluolsulfonyl)-4-piperidyl]acetaldehyd-oxim (10): Plättchen vom Schmp. 158°C. — IR (KBr): C=N breit 1615–1650; OH 3280 cm⁻¹.

C₂₀H₂₄N₂O₃S (372.5) Ber. C 64.48 H 6.50 N 7.52 Gef. C 64.24 H 6.41 N 7.75

(1-Acetyl-4-phenyl-4-piperidyl)acetaldehyd (11): 4.06 g (20.0 mmol) **15** werden in 25 ml Acetanhydrid + 25 ml Eisessig 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abzug des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt ein öliger Rückstand, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. — IR (Film): CHO 2715 und 1712; CO–N 1637 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.43 ppm (t, *J* = 3 Hz); 2.65 (d, *J* = 3 Hz).

2-Acetoxy-4-phenylchinuclidin-hydrochlorid (19 · HCl): 2.40 g (10.0 mmol) **15 · HCl** werden in einer mit Chlorwasserstoff gesättigten Mischung aus 25 ml Acetanhydrid und 25 ml Eisessig 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abzug des Lösungsmittels i. Vak. fallen aus Isopropylalkohol Kristalle vom Schmp. 228°C an. Ausb. 1.65 g (59%).

IR (KBr): CO 1765 cm⁻¹. — ¹H-NMR des Hydrochlorids (CD₃OD): δ = 1.9–4.0 ppm (m, 10H); 2.25 (s, 3H); 6.17 (m, 1H); 7.4 (m, 5 arom. H); 4.8 (s, N⁺H).

[C₁₅H₂₀NO₂]Cl (281.8) Ber. C 63.94 H 7.15 Cl 12.58 N 4.97
Gef. C 63.87 H 7.19 Cl 12.70 N 5.01

2-Chlor-4-phenylchinuclidin-hydrochlorid (20 · HCl): 8.4 g (35.0 mmol) **15 · HCl** werden in 100 ml Thionylchlorid 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abzug des überschüss. Lösungsmittels werden zum Rückstand 300 ml Wasser gegeben; die trübe wäßrige Lösung wird filtriert und zur Vervollständigung der Schwefelabscheidung mehrere Tage bei 0°C abgestellt. Die klare Lösung wird alkalisiert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte werden getrocknet und auf ca. 100 ml eingeeengt. Der beim Einleiten von Chlorwasserstoff ausfallende Nie-

derschlag wird aus wenig Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 3.9 g (43 %) gelbliche Kristalle vom Schmelzbereich 235–245°C.

$[C_{13}H_{17}ClN]Cl$ (258.2) Ber. C 60.47 H 6.64 Cl 27.47 N 5.42
Gef. C 60.19 H 6.58 Cl 27.30 N 5.50

2-Chlor-4-phenylchinuclidin (20): Die Base wird aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 20 · HCl mit Äther ausgeschüttelt. Aus n-Hexan/Cyclohexan (1 : 1) Nadeln vom Schmp. 68°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.2–3.9 ppm (m, 10H); 5.20 (t, 1H); 7.3 (m, 5 arom. H).

$C_{13}H_{16}ClN$ (221.7) Ber. C 70.42 H 7.27 Cl 15.99 N 6.32
Gef. C 70.61 H 7.37 Cl 16.07 N 6.26

2-Methoxy-4-phenylchinuclidin (21): 620 mg (2.80 mmol) 20 in 10 ml wasserfreiem Methanol werden bei Raumtemp. langsam zu einer Lösung von 2 g Silberperchlorat in 50 ml wasserfreiem Methanol getropft. Nach 4stdg. Rühren wird das Lösungsmittel weitgehend abgezogen und der Rückstand mit verd. Salzsäure versetzt. Der ausgefallene Silberchloridniederschlag wird abfiltriert, das Filtrat alkalisiert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden getrocknet und eingeengt. Bei der Destillation des Rückstandes fällt eine ölige Flüssigkeit an, die in der Kälte durchkristallisiert. Ausb. 480 mg (79 %), Sdp. 95°C/0.3 Torr, Schmp. 47°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.2–3.3 ppm (m, 10H); 3.40 (s, 3H); 4.13 (m, 1H); 7.3 (m, 5 arom. H).

$C_{14}H_{19}NO$ (217.3) Ber. C 77.38 H 8.81 N 6.45 Gef. C 77.61 H 8.85 N 6.38

(*1-Benzoyl-4-phenyl-4-piperidyl*)essigsäure-äthylester (12): Zu einer Lösung von 8.7 g (35.2 mmol) Base 6 und 4.5 g (40 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan in 200 ml wasserfreiem Äther werden bei Raumtemp. langsam 5.2 g (37 mmol) Benzoylchlorid in 50 ml wasserfreiem Äther getropft. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wird noch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die ätherische Lösung wird mehrmals mit wenig 2 N H₂SO₄, dann mit 2 N NaOH ausgeschüttelt, getrocknet und eingeengt. Aus Äthanol Kristalle vom Schmp. 105°C, Ausb. 11.6 g (94 %).

$C_{22}H_{25}NO_3$ (351.5) Ber. C 75.18 H 7.17 N 3.99 Gef. C 75.09 H 7.18 N 4.01

2-(1-Benzyl-4-phenyl-4-piperidyl)äthanol-hydrochlorid (13 · HCl): 10.0 g (28.4 mmol) 12 werden mit 3.8 g LiAlH₄ in Äther reduziert. Nach der üblichen Aufarbeitung wird der basische Rückstand bis zur schwach sauren Reaktion mit äthanolischer Salzsäure versetzt. Aus Äthanol 8.7 g (92 %) Kristalle vom Schmp. 204–206°C.

$[C_{20}H_{26}NO]Cl$ (331.9) Ber. C 72.38 H 7.90 Cl 10.68 N 4.22
Gef. C 72.22 H 7.92 Cl 10.72 N 4.28

2-(4-Phenyl-4-piperidyl)äthylbromid-hydrobromid (14 · HBr): 2.9 g (14.1 mmol) Base 7 werden mit 50 ml azeotroper Bromwasserstoffsäure und 2 g Phenol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abzug des Lösungsmittels i. Vak. wird der zurückbleibende Kristallbrei aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.9 g (79 %), Schmp. 213°C.

$[C_{13}H_{19}BrN]Br$ (349.1) Ber. C 44.72 H 5.49 Br 45.78 N 4.01
Gef. C 45.02 H 5.51 Br 45.98 N 4.08

4-Phenylchinuclidin-hydrochlorid (17 · HCl): 3.0 g (8.6 mmol) 14 · HBr in 100 ml Methanol werden bei Raumtemp. langsam zu einer Lösung von 4 g Natriumhydroxid in 200 ml Methanol getropft. Dann wird noch 30 min bei Raumtemp., zuletzt 30 min bei Siedetemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Benzol ausgekocht. Der getrocknete Benzolextrakt wird eingeengt und der Rückstand bis zur sauren Reaktion mit methanolischer Salzsäure versetzt. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. >300°C, Ausb. 1.7 g (88 %).

$[C_{13}H_{18}N]Cl$ (223.8) Ber. C 69.79 H 8.12 Cl 15.85 N 6.26
Gef. C 69.70 H 8.17 Cl 15.87 N 6.29

4-Phenylchinuclidin (17): Schmp. 125°C (Sublimation) (Lit.¹⁸⁾ 125°C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.50–2.00 ppm (m, 6 H); 2.77–3.27 (m, 6 H); 7.3 (m, 5 arom. H).

17 aus 20: Zu einer Lösung von 50 mg (0.226 mmol) **20** in 10 ml wasserfreiem Cyclohexan werden bei Raumtemp. 200 mg n-Butyllithium gegeben. Das Gemisch wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzen mit Wasser werden 4 mg (9.5 %) **17** erhalten.

[140/75]