

264. Synthese und absolute Konfiguration von Clemastin und seiner Isomeren

von Anton Ebnöther und Hans-Peter Weber

Sandoz AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, 4002 Basel, Schweiz.

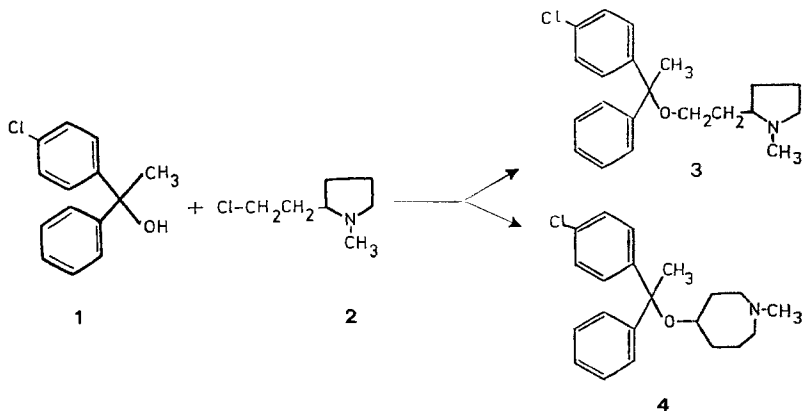
(9. VII 1976)

Synthesis and Absolute Configuration of Clemastine and its Isomers. – *Summary.* Condensation of 4-chloro- α -methylbenzhydrilalkohol (**1**) with 2-(2-chloroethyl)-1-methylpyrrolidine (**2**) gave an isomeric mixture of 2-[2-(*p*-chloro- α -methyl- α -phenylbenzyloxy)ethyl]-1-methylpyrrolidine (**3**) and 4-(*p*-chloro- α -phenylbenzyloxy)-1-methyl-hexahydroazepin (**4**). The separation of the four possible optically active isomers of **3** is described and their absolute configuration established by degradation to (*R*)- and (*S*)-1-methyl-2-pyrrolidineethanol (**6**), respectively, and by an X-ray cristallographic analysis of the quarternary methiodide of the isomer **3-A**. Clemastine (**3-A**) is (+)-(2*R*)-2-[2-(α *R*)-(p-chloro- α -methyl- α -phenylbenzyloxy)ethyl]-1-methylpyrrolidine.

Clemastin (**3-A**) ist der wirksame Bestandteil des seit 1967 im Handel befindlichen Antihistaminicums *Tavegil*. Es besitzt zwei chirale C-Atome. Antipoden von Benzhydriläthern vom Typ des Diphenhydramins¹⁾ mit einem chiralen C-Atom sind schon vereinzelt hergestellt worden [1]. Es zeigte sich, dass bei stark wirksamen Antihistaminica wie z.B. beim 4-Methyldiphenhydramin zwischen den Antipoden grosse Unterschiede in der Wirkungsstärke bestehen. Über die absolute Konfiguration solcher Verbindungen wurde bisher nichts veröffentlicht. Wir berichten nun über die absolute Konfiguration des Clemastins und seiner Isomeren.

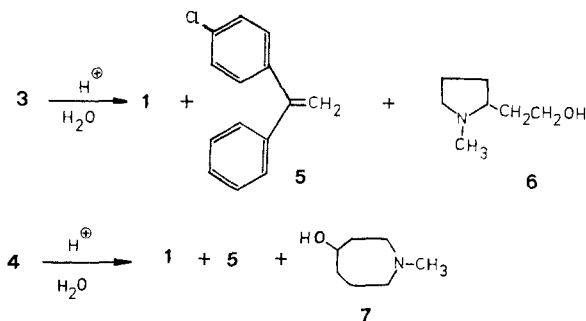
Synthese. – Kondensation von 4-Chlor- α -methylbenzhydrilalkohol (= 1-(4-Chlorphenyl)-1-phenyläthanol; **1**) mit 2-(2-Chloräthyl)-1-methylpyrrolidin (**2**) in Gegenwart von Natriumamid liefert ein Isomerengemisch der Äther **3** und **4** im Verhältnis von ca. 6:1 (vgl. auch [2]), die sich chromatographisch leicht voneinander trennen lassen; beide sind jedoch noch Diastereomerengemische.

Die Konstitutionen von **3** und **4** ergeben sich aus den NMR.-Spektren (CDCl₃), die für **3** eine (O-CH₂)-Gruppe (*t* bei δ 3,3), und für **4** eine (O-CH)-Gruppe (*t* bei δ 3,67)



¹⁾ Kurzbezeichnung für 2-(Diphenylmethoxy)-*N,N*-dimethyl-äthylamin.

zeigen, und aus den Spaltprodukten der sauren Hydrolyse, die sehr leicht erfolgt, mit 1*N*-Salzsäure z. B. schon bei Zimmertemperatur. Dabei entstehen aus **3** 1-Methyl-2-pyrrolidinäthanol (**6**) und aus **4** 1-Methyl-hexahydro-azepin-4-ol (**7**) neben **1** und je nach pH und Temperatur wechselnden Mengen p-Chlor- α -phenylstyrol (**5**).



Die Auftrennung des Diastereomerengemisches **3** in die Komponenten **A**, **B**, **C** und **D** erfolgt über Salze. So lässt sich das Racemat **3-A,B** als Hydrogenfumarat durch Umkristallisieren der Hydrogenfumarate aus Äthanol abtrennen, da es schwerer löslich ist als die Hydrogenfumarate der Isomeren **3-C** und **3-D**, die nicht als Racemat, sondern als Konglomerat nebeneinander kristallisieren: bei einem grösseren Ansatz kristallisierten aus einer Mutterlauge, die nur noch wenig Hydrogenfumarat von **3-A,B** enthielt, spontan zuerst das rechtsdrehende Hydrogenfumarat von **3-C** und, nach Abfiltrieren dieser Fraktion, das linksdrehende Hydrogenfumarat von **3-D** praktisch rein aus. Leider lässt sich diese Spaltung nicht regelmässig reproduzieren. Sie gelingt jedoch fast immer über die Hydrogenmaleinate, die ebenfalls als Konglomerat und nicht als Racemat kristallisieren, wenn aus Äthanol kristallisiert und mit nur einem Hydrogenmaleinat angeimpft wird. Die Ausbeute an den reinen Isomeren **3-C** bzw. **3-D** ist jedoch klein, da *ca.* zehnmal umkristallisiert werden muss.

Die Antipodenspaltung des Racemates **3-A,B** gelingt leicht mit Hilfe von Dibenzyloxyweinsäure. Die physikalischen Daten der Isomeren **3** sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Absolute Konfiguration. – Wie schon erwähnt, werden die Benzhydryläther **3** leicht hydrolytisch gespalten. Gelit man von den optisch aktiven Isomeren aus, so entsteht neben inaktivem 4-Chlor- α -methylbenzhydrylalkohol (**1**) optisch aktives 1-Methyl-2-pyrrolidinäthanol (**6**). Aus **3-A** und **3-C** entsteht dabei (+)-**6**, aus **3-B** und **3-D** dagegen (–)-**6**. (–)-**6** besitzt (*S*)-Konfiguration, da es auch bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus (–)-1-Methyl-5-oxo-2-pyrrolidinessigsäure entsteht, für die *Hardegger & Ott* [3] (*S*)-Konfiguration bewiesen haben. Die absolute Konfiguration im Pyrrolidinteil der vier Isomeren ist damit bekannt.

Eine Röntgenstrukturanalyse des quartären Methyljodids des Isomeren **3-A** (siehe weiter unten) bestätigt die (*R*)-Konfiguration für den Pyrrolidinteil der Molekel und ergibt für den Benzhydrylteil ebenfalls (*R*)-Konfiguration. Für die anderen Isomeren lassen sich daraus die in Tabelle 2 angegebenen Verhältnisse ableiten.

Wie Tabelle 2 zeigt, besitzen die pharmakologisch aktiveren Isomeren **3-A** und **3-D** am benzyliischen C-Atom die gleiche Konfiguration. Für die histaminanta-

Tabelle 1. *Physikalische Daten der Isomeren 3*

	Basen		Hydrogenfumarate			Hydrogenmaleinate	
	$[\alpha]_D^{20a}$ (Äthanol)	Smp.	Sdp. bei 0,02 Torr	$[\alpha]_D^{20a}$ (Methanol)	Smp.	$[\alpha]_D^{20a}$ (Äthanol)	Smp.
3-A, B (Racemat)	–	flüssig	155°	–	161–163°	–	nicht kristallin
3-A (Clemastin)	+33,6	58–61°	155°	+16,9	177–178°	+16,6	131–133°
3-B	–33,7	58–61°	155°	–16,9	177–178°	–16,4	131–133°
3-C	+58,2	flüssig	155°	+32,6	159–160°	–32,9	151–153°
3-D	–58,8	flüssig	155°	–32,8	159–160°	–32,8	151–153°

a) In Grad; $c = 2,0$.

Tabelle 2. *Absolute Konfiguration der Isomeren 3 und histaminantagonistische Wirkung^{a)}*

	absolute Konfiguration		Hemmung der Histamintoxizität ^{b)} ED ₅₀ mg/kg s.c.	Hemmung des Histaminspasmus ^{c)} im Vergleich zu <i>Thenalidin</i> (= 1)
	am benzylischen C-Atom	am C(2) des Pyrrolidinringes		
3-A (Clemastin)	<i>R</i>	<i>R</i>	0,04	ca. +7
3-B	<i>S</i>	<i>S</i>	5,0	ca. –1,5
3-C	<i>S</i>	<i>R</i>	11,0	ca. –6
3-D	<i>R</i>	<i>S</i>	0,28	ca. +5

a) Wir danken Herrn Dr. Römer, Medizinisch-Biologische Forschung, *Sandoz AG*, für die Überlassung dieser Ergebnisse.

b) *Untersuchungen am Meerschweinchen in vitro*. Meerschweinchen erhalten 3 Std. nach subcutaner (s.c.) Vorbehandlung mit der Prüfsubstanz eine sicher letal wirkende Dosis von 20 mg/kg s.c. Histaminhydrochlorid verabreicht. Tiere, die 12 Std. nach der Histaminapplikation noch leben, werden als geschützt bezeichnet. Als ED₅₀ wird diejenige Dosis bezeichnet, die 50% der Versuchstiere vor dem Histamintod schützt.

c) *Untersuchung am isolierten Meerschweinchen-Ileum*. An diesem Testorgan werden durch 5×10^{-8} g/ml Histamindihydrochlorid (Gefässkonzentration) Histaminspasmen ausgelöst. Die Antagonisten werden 5 Min. vor einem neu auszulösenden Spasmus dem Gefäss zugesetzt. Die Antihistamin-Wirkung der Testsubstanz wird im direkten Vergleich mit einer Standardsubstanz (*Thenalidin*) bestimmt und in Relation zur Aktivität der Standardsubstanz angegeben.

gonistische Wirkung ist, wie erwartet, die absolute Konfiguration am benzylischen C-Atom wesentlich. Die absolute Konfiguration der basischen Seitenkette ist dagegen nur von untergeordneter Bedeutung.

Röntgenstrukturanalyse von 3-A-Methyljodid. – 1. *Kristallographische Daten*. Prismatische Kristalle des quartären Methyljodids von **3-A**, C₂₂H₂₉ClINO, $M = 485,8$, wurden aus einer äthanolischen Lösung gewonnen. Raumgruppe $P2_1$, $a = 10,502(3)$, $b = 11,531(3)$, $c = 9,109(3)$ Å, $\beta = 93^\circ 18'(3)$, $V = 1101$ Å³, $d_c = 1,47$ g/cm³, $Z = 2$.

Intensitätsmessungen wurden auf einem CAD4/F-Diffraktometer mit CuK α -Strahlung nach der ($\omega:2\theta$)-Messmethode durchgeführt: $\Delta\omega = 1,0^\circ + 0,6 \cdot \text{tg } \theta$, 6000 Zählimpulse pro Reflex bei $T_{\text{max}} = 120$ s. Im Bereich $1,5 \leq \theta \leq 60^\circ$ wurden 1722 unabhängige Reflexe erfasst, von denen 1659 eine signifikante Intensität aufwiesen ($I \geq 3\sigma(I)$, $\sigma(I) = \sqrt{P+B+0,2(P \cdot B)}$). Reduktion der Messdaten auf absolute Strukturamplituden [4] ergab die folgenden statistischen Mittelwerte: $\bar{B} = 4,5$ Å², $\langle |E| \rangle = 0,905$, $\langle |E^2-1| \rangle = 0,627$, $\langle |E^2| \rangle = 0,996$.

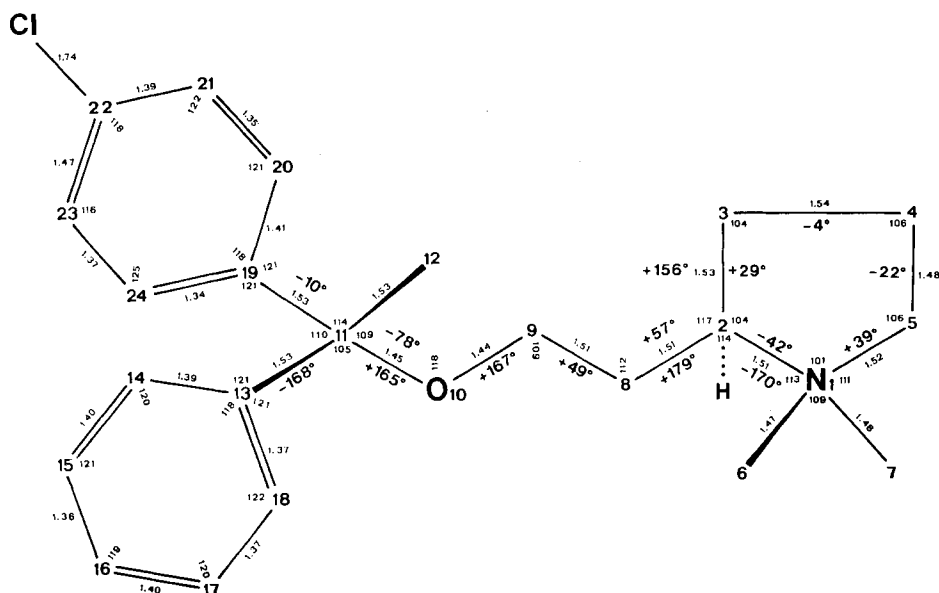


Fig. 1. Numerierung der Atome und die wichtigsten, geometrischen Parameter der Molekel. Die mittlere Standardabweichung von Bindungslängen beträgt $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0,023 \text{ \AA}$, für entsprechende Bindungswinkel $1,5^\circ$ und für Torsionswinkel $1,8^\circ$

Tabelle 3. Zellkoordinaten ($\times 10^4$) mit LS-Standardabweichungen

N(1)	9580 (11)	-274 (9)	2245 (13)
C(2)	8806 (10)	822 (8)	2124 (12)
C(3)	9796 (14)	1782 (14)	2396 (25)
C(4)	11034 (14)	1274 (21)	1856 (33)
C(5)	10735 (11)	48 (22)	1427 (12)
C(6)	9971 (23)	-600 (22)	3769 (18)
C(7)	8903 (26)	-1265 (15)	1545 (24)
C(8)	7675 (11)	846 (10)	3072 (14)
C(9)	6958 (11)	1980 (10)	2915 (13)
O(10)	6729 (8)	2236 (7)	1380 (8)
C(11)	5825 (9)	3150 (9)	967 (13)
C(12)	4474 (12)	2672 (14)	1064 (21)
C(13)	6069 (10)	3415 (9)	-632 (13)
C(14)	6767 (10)	2668 (8)	-1465 (12)
C(15)	6934 (12)	2910 (9)	-2941 (11)
C(16)	6385 (12)	3853 (9)	-3603 (13)
C(17)	5690 (15)	4610 (12)	-2758 (16)
C(18)	5533 (13)	4373 (11)	-1309 (16)
C(19)	6103 (12)	4221 (9)	1916 (14)
C(20)	5117 (10)	4801 (11)	2588 (14)
C(21)	5361 (13)	5763 (10)	3411 (16)
C(22)	6593 (16)	6210 (10)	3604 (14)
C(23)	7616 (13)	5633 (13)	2879 (18)
C(24)	7280 (15)	4697 (11)	2030 (19)
Cl(25)	6953 (6)	7421 (3)	4694 (4)
I(26)	8763 (0)	9996 (0)	7502 (0)

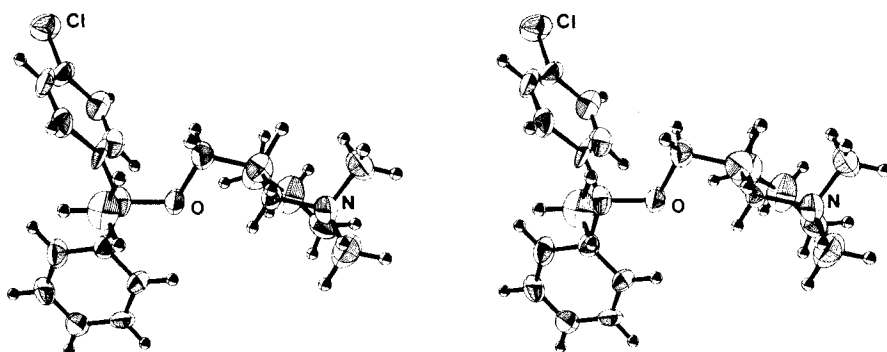


Fig. 2. Stereoskopische Projektion der Molekel. Der Vibrationszustand der schwereren Atome ist durch die 50%-Wahrscheinlichkeitsellipsoide dargestellt; die Wasserstoffatome sind als einheitliche Kugeln mit Radien entsprechend $B = 1 \text{ \AA}^2$ gezeichnet

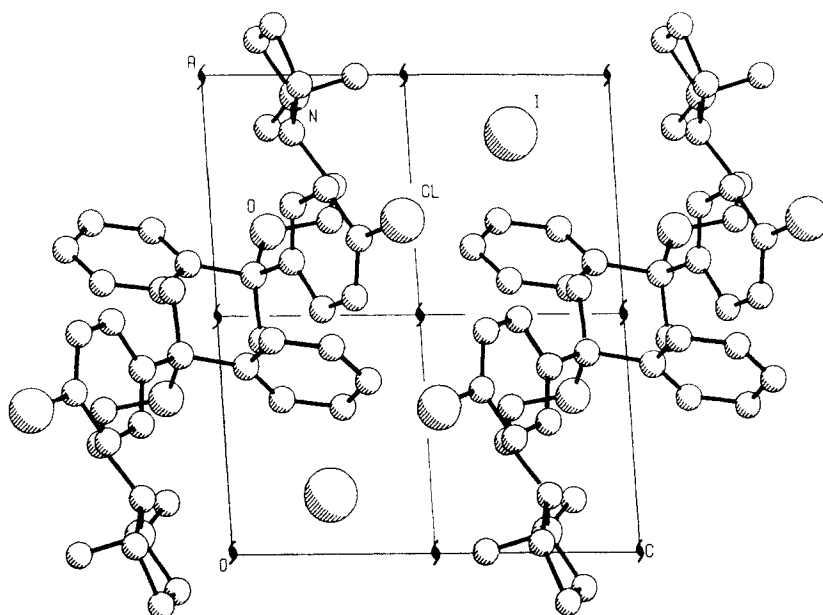


Fig. 3. Packungsdiagramm in der Projektion entlang b

2. *Strukturanalyse und Bestimmung der absoluten Konfiguration.* Die Struktur wurde nach der Schweratommethode gelöst, wodurch die relative Konfiguration der beiden asymmetrischen Zentren der Molekel mit $(2RS, 11RS)$ festgelegt wurde (Numerierung der Atome s. Fig. 1). Die Struktur wurde nun vorerst in der beliebig gewählten $(2R, 11R)$ -Konfiguration ohne Berücksichtigung der anomalen Streueffekte von Chlor- und Jod-Atomen nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS) verfeinert. Zur rechnerischen Bestimmung der absoluten Konfiguration wurden dann zwei R-Faktoren berechnet, diesmal unter Einschluss der anomalen Streuung, der eine für das $(2S, 11S)$ -Enantiomere, wobei ein $R = 0,113$ erhalten wurde, der andere für das $(2R, 11R)$ -Enantiomere, für welches sich ein $R = 0,103$ ergab. Nach *Hamiltons* R-Faktor-Quotiententest [5] ist der Unterschied dieser R-Werte so hoch signifikant, dass auf zusätzliche Messungen von *Friedel*-paaren zur experimentellen Bestimmung der absoluten Konfiguration verzichtet werden

konnte. Die Verfeinerung der korrekten (2*R*, 11*R*)-Struktur mit Wasserstoffatomen in berechneten Lagen führte bei Konvergenz aller Parameter zu einem $R = 0,069$ (351 Parameter, 1722 Strukturamplituden, Gewichtsfunktion nach *Dunitz-Seiler* [6] mit $p = q = 3,0$). Ein Computer-Ausdruck der abschliessenden Strukturfaktorrechnung inklusive aller Parameterdaten kann auf Wunsch zugestellt werden (*H.P.W.*).

3. *Resultate*. – Die Koordinaten mit den LS-berechneten Standardabweichungen sind in der Tabelle 3 zusammengestellt. Die Standardabweichungen ergeben im Mittel ein $\sigma(\text{C-C})$ von 0,023 Å, was in Anbetracht der Varianz der Bindungslängen in den beiden Benzolringen als realistisch erscheint (s. Fig. 1). Die stereoskopische Darstellung der Molekel (Fig. 2) vermittelt einen Eindruck von der Konformation der Verbindung sowie vom Schwingungszustand der Atome. Die Packung der Molekel im Kristallverband ist in Fig. 3 dargestellt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die optischen Drehungen wurden auf einem automatischen Polarimeter *Perkin-Elmer* 141 gemessen; Fehlergrenze $\pm 0,5^\circ$. In den NMR.-Spektren sind die chemischen Verschiebungen in δ -Werten bezüglich internem TMS (= 0 ppm) und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben.

Sämtliche in Tabelle 1 und im exper. Teil beschriebenen Verbindungen sind durch Mikroanalysen (Fehlergrenze: $\pm 0,3\%$) belegt.

2-[2-(*p*-Chlor- α -methyl- α -phenylbenzyloxy)äthyl]-1-methylpyrrolidin (**3**) und 4-(*p*-Chlor- α -methyl- α -phenylbenzyloxy)-1-methyl-hexahydroazepin (**4**). 8,2 g (0,21 mol) Natriumamid, 150 ml Xylol und 46,5 g (0,2 mol) 4-Chlor- α -methylbenzhydrilalkohol (**1**) wurden 4 Std. auf 85° erwärmt, worauf die Ammoniakentwicklung aufgehört hatte. Dann wurde eine Lösung von 29,5 g (0,2 mol) 2-(2-Chloräthyl)-1-methylpyrrolidin (**2**) in 50 ml Xylol zugetropft und 16 Std. auf 100° erwärmt. Nach Erkalten wurde zuerst mit Wasser, dann mit Weinsäure-Lösung ausgeschüttelt. Die sauren Extrakte wurden unter Kühlung mit Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt, die ausgefallenen Basen in Äther aufgenommen und nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Abdampfen des Lösungsmittels destilliert, wobei die Apparatur zuerst kurz mit Ammoniak gespült wurde, Sdp. $155\text{--}160^\circ/0,02$ Torr: 55 g (80%) fast farbloses Öl, das nach DC. und NMR.-Spektrum ein Gemisch von ca. 85% **3** und ca. 15% **4** ist. DC. (Kieselgel, Benzol/Äthanol/ NH_4OH 85:15:1): R_f (**3**) = 0,48; R_f (**4**) = 0,3. 45 g Isomerengemisch wurden an 1 kg Kieselgel chromatographiert. Mit Methylchlorid, das 3–5% Äthanol enthielt, wurden zuerst 30,5 g reines **3** eluiert, Sdp. $155\text{--}157^\circ/0,02$ Torr. – NMR. (CDCl_3): 1,83 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 3,30 (t, $J = 6,5, 2\text{H}$).

Nach mehreren Mischfraktionen wurden mit Methylchlorid/Äthanol 1:1 3,5 g **4**, das nur noch ca. 5% **3** enthielt, eluiert. Bei nochmaliger Chromatographie wurde **4** rein erhalten, Sdp. (Kugelrohr) $160^\circ/0,02$ Torr. – NMR. (CDCl_3): 1,80 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 3,67 (br. t, $J = 5, 1\text{H}$).

Auftrennung des Isomerengemisches 3. 26,3 g Isomerengemisch **3** und 8,8 g Fumarsäure wurden in 250 ml Äthanol warm gelöst. Das in der Kälte kristallisierende Hydrogenfumarat wurde nochmals aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt ca. 14,2 g Hydrogenfumarat vom Smp. $155\text{--}158^\circ$, in dem das Racemat **3-A, B** stark angereichert war. Es wurde noch 4mal aus Äthanol umkristallisiert, worauf der Smp. ($161\text{--}163^\circ$) konstant blieb. Ausbeute: ca. 7 g Hydrogenfumarat des Racemates **3-A, B**.

Die Mutterlaugen der zwei ersten Kristallisationen wurden eingedampft und in die Basen (15,1 g) übergeführt. Letztere wurden in 60 ml 2-Propanol gelöst und mit 5 g Maleinsäure versetzt, worauf rasch ein Gemisch der Hydrogenmaleinate der Isomeren **3-C** und **3-D** kristallisierte (ca. 11 g). Dieses wurde aus 30 ml Äthanol umkristallisiert, wobei mit dem Hydrogenmaleinat des reinen Isomeren **3-C** angeimpft wurde: ca. 3 g Salz, in dem das rechtsdrehende Isomere **3-C** stark angereichert war. Aus der Mutterlauge erhielt man nach Animpfen mit dem Hydrogenmaleinat des Isomeren **3-D** ein mit dem linksdrehenden Isomeren **3-D** stark angereichertes Präparat. Beide Salze wurden aus Äthanol bis zu konstanten Smp. und Drehungen umkristallisiert (ca. $8\times$): je 1–1,5 g reines Hydrogenmaleinat von **3-C** bzw. **3-D** vom Smp. $151\text{--}153^\circ$ und $[\alpha]_D^{20} = \pm 32,8^\circ$ ($c = 2,0$, Äthanol) (vgl. Tabelle 1).

*Antipodenspaltung von (2R,2S)-2-[2-((α R, α S)-p-Chlor- α -methyl- α -phenylbenzyloxy)äthyl]-1-methylpyrrolidin (Racemat **3-A, B**). Zur Lösung von 15 g **3-A, B** und 16,5 g (-)-Dibenzoyl-L-weinsäure-monohydrat in 40 ml Äthanol wurden 120 ml Äther gegeben, worauf die Kristallisation einsetzte. Nach 2 Std. wurde abfiltriert (13,5 g) und zuerst aus Äthanol/Äther 1:1, dann 2mal aus Äthanol umkristallisiert, worauf die Drehung konstant blieb. Smp. 130–132° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = 49,5^\circ$ ($c = 1,5$, Methanol), Ausbeute 9,6 g (30%). 9,0 g Dibenzoyltartrat wurden in Chloroform gelöst und die Lösung 3mal mit Natriumcarbonatlösung durchgeschüttelt. Das nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Eindampfen des Lösungsmittels zurückbleibende ölige Isomere **3-A** kristallisierte nach längerem Stehen. Es wurde 2mal aus Hexan umkristallisiert, Smp. 58–61°, $[\alpha]_D^{20} = +33,6^\circ$ ($c = 2,0$, Äthanol).*

Das aus der Base hergestellte Hydrogenfumarat schmolz nach Kristallisation aus Methanol bei 177–178° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +16,9^\circ$ ($c = 2,0$, Methanol).

Die Mutterlauge der ersten Kristallisation der Antipodenspaltung wurde eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und durch Ausschütteln mit Natriumcarbonat in die Base übergeführt. Diese (8,2 g Öl) wurde in 50 ml Methanol gelöst und mit 2,7 g Fumarsäure versetzt. Das kristallisierende Hydrogenfumarat wurde 3mal aus Methanol umkristallisiert, Smp. 177–178° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -16,8^\circ$ ($c = 2,0$, Methanol), Ausbeute 5,6 g (28%).

Das aus dem Hydrogenfumarat hergestellte Isomere **3-B** schmolz nach Kristallisation aus Hexan bei 58–61°, $[\alpha]_D^{20} = -33,7^\circ$ ($c = 2,0$, Methanol).

Hydrolyse der Verbindungen 3 und 4. 50 g (-)-(2S)-2-[2-((α S)-p-Chlor- α -methyl- α -phenylbenzyloxy)äthyl]-1-methylpyrrolidin-hydrogenfumarat (Isomere **3-B**) wurden mit 600 ml Wasser 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde das ausgeschiedene Öl (Gemisch von ca. 87% 4-Chlor- α -methyl-benzhydriylalkohol (**1**) und ca. 13% p-Chlor- α -phenylstyrol (**5**), NMR- und UV-spektroskopisch bestimmt) in Äther aufgenommen, die wässrige Phase i.V. eingedampft, der dickflüssige Rückstand mit 30proz. Kaliumhydroxidlösung verrieben und die Lösung mehrmals mit Methylchlorid/Äther 1:1 ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand destilliert: 12,5 g (-)-(S)-1-Methyl-2-pyrrolidinäthanol ((-)-**6**), Sdp. 92–93°/13 Torr, $n_D^{20} = 1,4702$, $[\alpha]_D^{20} = -58,3^\circ$ ($c = 1,0$, Aceton).

(-)-(S)-1-Methyl-2-pyrrolidinäthanol [(-)-**6**] aus (-)-(S)-1-Methyl-5-oxo-2-pyrrolidinessigsäure. Zur Suspension von 4 g Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei 25° die warme Lösung von 5,4 g (-)-1-Methyl-5-oxo-2-pyrrolidinessigsäure²⁾ (Smp. 119–122°, $[\alpha]_D^{20} = -53,6^\circ$ ($c = 1,0$, Wasser)) in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Anschliessend wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und darauf das Gemisch bei 5° vorsichtig mit 9 ml ges. Natriumsulfatlösung zersetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und 3mal mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Der nach Eindampfen der vereinigten Filtrate verbleibende Rückstand wurde destilliert: 3,1 g (70%) (-)-**6**, Sdp. 90–91°/12 Torr, $n_D^{20} = 1,4703$, $[\alpha]_D^{20} = -58,4^\circ$ ($c = 1,0$, Aceton).

(+)-(2R)-2-[2-((α R)-p-Chlor- α -methyl- α -phenylbenzyloxy)äthyl]-1,1-dimethylpyrrolidinium-jodid. Zur Lösung von 3 g **3-A** in 10 ml Aceton wurden 1 ml Methyljodid und nach 20 Min. 5 ml Äther gegeben, worauf das Salz kristallisierte. Es wurde aus Aceton/Äther (feine Nadeln, Smp. 127–130°, Schmelze erstarrt und schmilzt wieder bei ca. 165°), dann aus wenig Aceton umkristallisiert: dicke Stäbchen vom Smp. 165–168° (Zers.) und $[\alpha]_D^{20} = +13,0^\circ$ ($c = 2,0$, Äthanol).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. J. Jarrowisse & M. T. Regnier, Ann. pharm. Franc. 9, 321 (1951); C. van der Stelt, A. J. Heus & W. Th. Nauta, Arzneimittel-Forsch. 19, 2010 (1969); A. F. Harms, W. Hesppe, W. Th. Nauta, R. F. Rekker, H. Timmerman & J. de Vries, 'Drug Design VI', ed. E. J. Ariens, Academic Press, New York 1975, S. 55.
- [2] A. Ebnöther & E. Jucker, Helv. 47, 745 (1964).
- [3] E. Hardegger & H. Ott, Helv. 38, 312 (1955).
- [4] A. J. C. Wilson, Nature 150, 151 (1948).
- [5] W. C. Hamilton, Acta crystallogr. 18, 502 (1965).
- [6] J. D. Dunitz & P. Seiler, Acta crystallogr. B29, 589 (1973).

²⁾ Hardegger & Ott [3] geben für ihr Präparat vom Smp. 120° eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -43,7^\circ$ an.