

195. Untersuchungen in der Chinuclidin-Reihe.

2. Mitteilung.

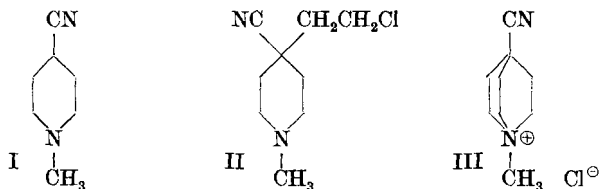
4-Chinuclidin-carbonsäure

von C. A. Grob und E. Renk¹⁾.

(11. VIII. 54.)

In der ersten Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurde über ein Verfahren zur Herstellung des 1-Methyl-4-cyano-piperidins (I) sowie zur C-Alkylierung dieser Verbindung in 4-Stellung berichtet. Wir beschreiben nun die Anwendung dieser Alkylierungsreaktion auf die Synthese der 4-Chinuclidin-carbonsäure (V) und ferner einige Reaktionen dieser noch unbekanntenen Verbindung, welche zudem in das kürzlich von R. Lukeš & M. Ferles³⁾ auf anderem Wege hergestellte 4-Methyl-chinuclidin (Xa) übergeführt wurde.

Der Aufbau des Chinuclidingerüsts aus 1-Methyl-4-cyano-piperidin (I) erfolgte in zwei Schritten, nämlich C-Alkylierung mit 1,2-Dichloräthan in Gegenwart von Phenylnatrium zu II und nachfolgender Ringschluss zu 1-Methyl-4-cyano-chinuclidinium-chlorid (III). Die Ausbeute an diesem quaternären Salz betrug ca. 30%, bezogen auf umgesetztes 1-Methyl-4-cyano-piperidin (I). Ungefähr die Hälfte dieser Verbindung konnte jeweils zurückgewonnen werden, obwohl sie den Anzeichen nach mit Phenylnatrium praktisch vollständig in das entsprechende Anion übergeführt wurde. Hauptreaktion ist demnach eine durch dieses Anion hervorgerufene 1,2-Eliminierung von HCl aus dem 1,2-Dichloräthan. Eliminierungen dieser Art sind schon öfters bei Alkylierungen mittels 1,2-Dihalogeniden beobachtet worden⁴⁾. Bei Verwendung von 1,2-Bromchloräthan war die Ausbeute an Chinuclidiniumsalz III noch geringer, was in Anbetracht der grösseren Abspaltungstendenz von HBr verständlich ist.



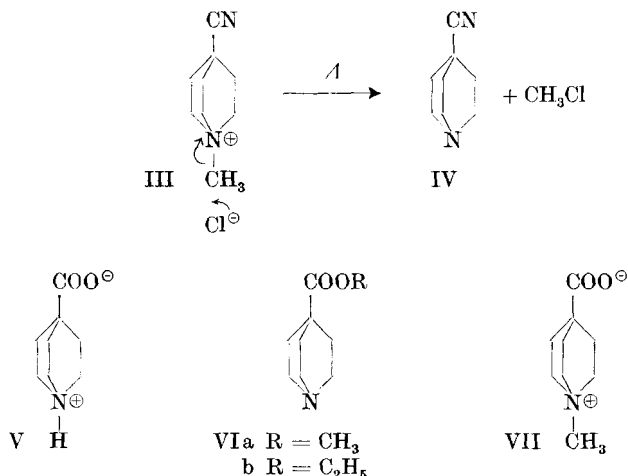
¹⁾ Auszug aus der Dissertation E. Renk, welche demnächst erscheint.

²⁾ C. A. Grob & E. Renk, Helv. **37**, 1672 (1954).

³⁾ Collection Czechoslov. Chem. Commun. **18**, 818 (1953).

⁴⁾ J. Hine & W. H. Brader, Am. Soc. **75**, 3964 (1953). Dasselbst weitere Literatur.

Beim Erhitzen des äusserst hygroskopischen Chinuclidiniumsalzes III auf 260 bis 270° im Vakuum wurde unter Abspaltung von Methylchlorid in glatter Reaktion 4-Cyano-chinuclidin (IV) gebildet. Dieses Resultat zeigt, dass der bimolekulare, nucleophile Angriff durch Chloridion an der Methylgruppe und nicht etwa an einem der drei Brücken-Kohlenstoffatome erfolgt. Im letzteren Falle wäre das Piperidinderivat II zurückgebildet worden.



Alkalische Hydrolyse des Nitrils IV lieferte die gesuchte 4-Chinuclidin-carbonsäure, welche über das Hydrochlorid in die freie, etwas hygroskopische Aminosäure verwandelt wurde. Diese ist bei 370° noch nicht geschmolzen und liegt sehr wahrscheinlich in der Zwitterionen-Form V vor. Sie kann oberhalb 260° unter vermindertem Druck unverändert sublimiert werden. Die Aminosäure V wird mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt, welches mit Alkoholen die entsprechenden Ester VI liefert. Die Hydrolyse des 1-Methyl-4-cyano-chinuclidinium-chlorides (III) mit einem Äquivalent wässrigem Natriumhydroxyd führte zum äusserst hygroskopischen, kristallisierbaren γ -Betain VII.

Es ist nun seit langem bekannt, dass sich Betaine thermisch verändern lassen, wobei je nach der Entfernung der alkylierten Ammonio-Gruppe¹⁾ von der Carboxylgruppe verschiedene Produkte entstehen können²⁾.

Beim Erhitzen des Betains oberhalb 250° trat eine Reaktion ein, und es entstand in guter Ausbeute eine isomere Base. Mit wässrigem Natriumhydroxyd wurde diese in das Salz einer Aminosäure

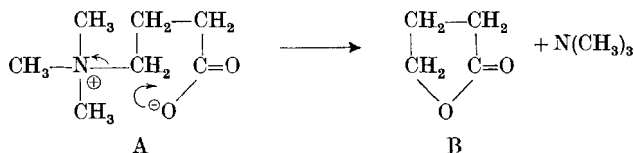
¹⁾ Neuer Nomenklaturvorschlag für den $-\text{NR}_3^+$ -Rest von *J. F. Bunnett & R. E. Zahler*, *Chem. Reviews* **49**, 291 (1951), ferner *Am. Soc.* **75**, 642 (1953).

²⁾ *R. Willstätter*, *B.* **35**, 584 (1902); *R. Kuhn & F. Giral*, *B.* **68**, 387 (1935).

übergeführt, welche beim Ansäuern die ursprüngliche Base lieferte. Da sie zudem keine Methoxygruppe enthielt, wurde klar, dass das thermische Umlagerungsprodukt des Betains VII als Lacton IX der 1-Methyl-4-(β -oxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure zu formulieren sei. Im Einklang damit wies das IR.-Spektrum der neuen Base die für ein Fünfringlacton charakteristische Bande bei $5,68 \mu$ auf¹⁾. Beim Erhitzen des Betains VII wandert demnach ein Brücken-Kohlenstoffatom und nicht die Methylgruppe.

Das alleinige Entstehen des Spiro-lactons IX schliesst nun einen intermolekularen Verlauf der Umlagerungsreaktion aus. In diesem Falle wären nämlich in Analogie zum oben erwähnten thermischen Zerfall des 1-Methyl-4-cyano-chinuclidinium-chlorides (III) durch nucleophilen Angriff einer zweiten Betainmolekel VII entweder 4-Carbomethoxy-chinuclidin (VIa) oder aber höhermolekulare Piperidinderivate entstanden, letztere durch Angriff an einem der drei Brücken-Kohlenstoffatome. Da ein solcher Reaktionsverlauf nicht beobachtet werden konnte, muss die Umlagerung intramolekular verlaufen sein.

In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, dass *Willstätter* beim Erhitzen des einfacher gebauten γ -Betains A auf 210° unter Abspaltung von Trimethylamin in guter Ausbeute Butyrolacton (B) erhielt²⁾. Diese Reaktion lässt sich in Analogie zur bekannten Lactonisierung von γ -Halogensäuren als intramolekulare Verdrängung (displacement) der Trimethylammonio-Gruppe durch den Carboxylat-sauerstoff deuten³⁾:



Im vorliegenden γ -Betain VII aber ist eine intramolekulare Verdrängungsreaktion analog $A \rightarrow B$ a priori durch den starren Bau der Molekel vereitelt. Somit muss die Loslösung einer der drei Brücken vom Stickstoffatom ohne Unterstützung des Carboxylatanions erfolgt sein, d. h. es muss sich intermediär das Zwitterion VIII gebildet und nach Drehung der ursprünglichen Brücke um ca. 180° zum Spirolacton IX entladen haben:

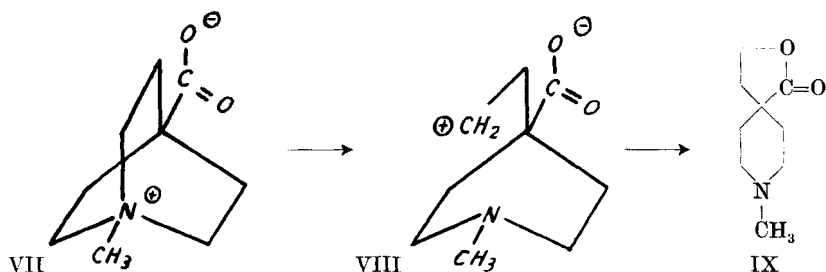
Die bevorzugte Wanderung einer Brücke des γ -Betains VII ist verständlich, wenn man bedenkt, dass die Umwandlung dieses aus

¹⁾ Das IR.-Spektrum wurde von Herrn Dr. P. Zoller in CS_2 -Lösung aufgenommen.

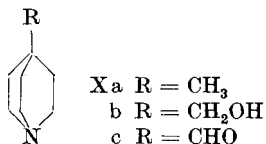
²⁾ R. Willstätter, B. 35, 584 (1902).

³⁾ Die relativ hohe Reaktionstemperatur lässt schliessen, dass die Trimethylammonio-Gruppe eine weniger gute Abgangsgruppe darstellt als etwa die Halogene.

lauter Wannenformen bestehenden bicyclischen Systems in das Spirolacton IX mit einem Nachlassen innerer Spannung¹⁾ verbunden



sein muss. Das Chinuclidinderivat VII besitzt sechs gegenständige (eclipsed²⁾) Wasserstoffatom-Paare, deren Zahl sich im Übergangszustand der Spaltung wesentlich verringert, was die relative Geschwindigkeit dieses Vorganges erhöhen wird. Umgekehrt wird die nicht unerhebliche innere Spannung des Chinuclidin-Systems dafür verantwortlich sein, dass die Geschwindigkeit des Ringschlusses von II zu III im Vergleich zu analogen Piperidin-Ringschlüssen³⁾ bemerkenswert gering ist.



Um die Struktur der hergestellten, in 4-Stellung substituierten Chinuclidine zu stützen, wurde die 4-Chinuclidin-carbonsäure (VI) auf eindeutigem Wege in 4-Methyl-chinuclidin (Xa) übergeführt. Reduktion von VIb mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte 4-Oxymethyl-chinuclidin (Xb), welches mit Dichromat in den als Semicarbazon-hydrochlorid isolierten 4-Chinuclidinaldehyd (Xc) übergeführt wurde. *Wolff-Kishner*-Reduktion dieses Semicarbazons lieferte 4-Methyl-chinuclidin (Xa). Die Eigenschaften der daraus bereiteten Derivate stimmten mit den von *R. Lukeš & M. Ferles*⁴⁾ gefundenen gut überein.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ *C. W. Beckett, K. S. Pitzer & R. Spitzer, Am. Soc.* **69**, 2488 (1947).

²⁾ Siehe die Übersicht dieser sterischen Wechselwirkungen bei *C. K. Ingold*, „Structure and Mechanism in Organic Chemistry“, *G. Bell & Sons Ltd.*, London 1953, S. 52.

³⁾ Diese erfolgen entweder bei wesentlich tieferer Temperatur (siehe z. B. *A. W. D. Avison & A. L. Morrison, Soc.* **1950**, 1471) oder bedürfen kürzerer Reaktionszeiten (siehe *H. Kägi & K. Miescher, Helv.* **32**, 2489 (1949)).

⁴⁾ *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **18**, 818 (1953).

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$, darüber $\pm 3^{\circ}$.

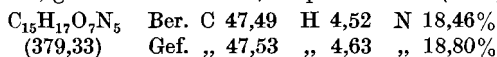
1-Methyl-4-cyano-chinuclidinium-chlorid (III). In einem mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer versehenen Schlifffkolben wurde in einer Stickstoffatmosphäre nach der früher beschriebenen Methode¹⁾ aus 4,0 g (0,174 Atome) Natrium-sand und 9,7 g (0,086 Mol) Chlorbenzol in 50 ml abs. Benzol eine Suspension von Phenyl-natrium bereitet.

Zu dieser Suspension liess man bei $5-7^{\circ}$ eine Lösung von 10,0 g (0,08 Mol) 1-Methyl-4-cyano-piperidin (I)¹⁾ in 30 ml abs. Benzol im Laufe von 20 Min. zutropfen. Das Reaktions-gemisch wurde dann 30 Min. bei 20° gerührt und erneut auf 5° abgekühlt. Im Verlaufe von 5 Min. wurden dann 7,2 g (0,073 Mol) 1,2-Dichloräthan zutropft, wobei durch Kühlen mit einer Eis-Kochsalz-Mischung die Temperatur im Kolben unterhalb 10° gehalten wurde. Anschliessend wurde noch 10 Min. bei 10° und weitere 45 Min. bei 20° gerührt. Die dickflüssige, braunschwarze Masse wurde zur Zerstörung von wenig unverbrauchtem Natrium unter Kühlung zunächst mit 3 ml Methanol und dann mit 40 ml Wasser versetzt.

Das gesamte Reaktionsgemisch wurde von wenig schmierigem Material abfiltriert die Schichten im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Schicht noch dreimal mit je 30 ml Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte wurden vereinigt, kurz über Pottasche getrocknet, filtriert und auf dem Dampfbad durch Herausdestillieren von ca. 15 ml Benzol von den letzten Resten Wasser befreit.

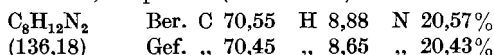
Anschliessend wurde die Benzollösung unter Rückfluss gekocht, wobei sich allmählich das kristalline Chinuclidiniumsalz III ausschied. Nach 5 Std. wurde von 1,63 g dieses schwach bräunlich gefärbten Salzes abfiltriert. Weiteres Kochen während 4 Std. und dann 6 Std. lieferte noch 0,75 g bzw. 0,16 g des quaternären Salzes, total 2,54 g (17% bezogen auf eingesetztes Nitril I, 31% bezogen auf umgesetztes Nitril).

Das äusserst hygroskopische Salz III bildete nach der Kristallisation aus Iso-propanol farblose Nadeln, Smp. $290-293^{\circ}$ (unkorr.) unter Sublimation. Beim Versetzen des Salzes mit äthanolischer Pikrinsäure fiel das *Pikrat* aus, welches aus Methanol kristallisiert wurde. Gelbe, glänzende Blättchen, Smp. $246-262^{\circ}$ (Zers.)²⁾.



Die obige benzolische Mutterlauge wurde vorsichtig eingedampft und der Rückstand bei 0,03 mm destilliert. Bei einer Badtemperatur $60-100^{\circ}$ destillierten 4,5 g (45%) 1-Methyl-4-cyano-piperidin, welches bei erneuter Destillation bei 13 mm durch seinen Sdp. $84-90^{\circ}$, und als *Pikrat*, Smp. $245-247^{\circ}$ (Zers.)¹⁾, identifiziert wurde. Bei einer Badtemperatur $120-160^{\circ}$ destillierten 2,13 g (15%), Sdp. $92-120^{\circ}$, 1-Methyl-4-benzoyl-piperidin (Smp. des *Pikrates* $204-206^{\circ}$ ¹⁾), welchem etwas Diphenyl beigemischt war. Die höhersiedenden Fraktionen stellten Gemische dar und wurden nicht weiter untersucht.

4-Cyano-chinuclidin (IV). 2,0 g rohes, im Hochvakuum getrocknetes 1-Methyl-4-cyano-chinuclidinium-chlorid (III) wurden in einem Kugelrohr unter 13 mm auf $260-270^{\circ}$ erhitzt, wobei sich farblose Nadeln an den kalten Stellen des Rohres absetzten. Diese wurden in Chloroform aufgenommen, die Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand lieferte bei der Sublimation bei 13 mm und 110° Badtemperatur 1,26 g (86%) 4-Cyano-chinuclidin (IV) in Form langer, farbloser Nadeln. Diese lösten sich in Wasser (die Lösung reagierte phenolphthalein-alkalisch) und in Äther. Nach Kristallisation aus Pentan lange, dünne Nadeln, Smp. 135° (unter Subl.).



¹⁾ C. A. Grob & E. Renk, *Helv.* **37**, 1672 (1954).

²⁾ Im Kupferblock bestimmt. Das weiter unten beschriebene, auf indirektem Wege erhaltene, reine *Pikrat* schmilzt bei $261-262^{\circ}$.

Das *Pikrat* wurde in Äthanol hergestellt. Aus Methanol feine, gelbe Nadeln, Smp. 286—289° unter Zers. (unkorr.).

$C_{14}H_{15}O_7N_5$	Ber. C 46,03	H 4,14	N 19,17%
(365,30)	Gef. „ 46,07	„ 4,31	„ 19,25%

Mit einer Lösung von Methyljodid in Aceton bildet IV sofort ein schwerlösliches *Methojodid*. Aus Äthanol feine, farblose Nadeln, welche sich oberhalb 310°, ohne zu schmelzen, verflüchtigen. Das aus dem Methojodid hergestellte gelbe *Pikrat* schmolz nach der Kristallisation aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser bei 261—262° unter Zers. und war mit dem oben beschriebenen 1-Methyl-4-cyano-chinuclidinium-pikrat identisch.

$C_{15}H_{17}O_7N_5$	Ber. C 47,49	H 4,52	N 18,46%
(379,33)	Gef. „ 47,84	„ 4,58	„ 18,45%

4-Chinuclidin-carbonsäure (V). 0,30 g 4-Cyano-chinuclidin (IV) wurden mit 5 ml 5-proz. wässriger NaOH-Lösung 14 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei anfänglich eine starke Ammoniakentwicklung eintrat. Die abgekühlte wässrige Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde achtmal mit je 10 ml heissem abs. Äthanol extrahiert. Die Extrakte hinterliessen beim Eindampfen 0,43 g rohes Hydrochlorid der Säure V. Nach Kristallisation aus abs. Äthanol dünne, farblose Nadeln, welche sich im Kapillarrohr bei ca. 320° verfärben und bei 360° noch nicht geschmolzen sind.

$C_8H_{14}O_2NCl$	Ber. C 50,13	H 7,36	N 7,33%
(191,64)	Gef. „ 49,85	„ 7,34	„ 7,22%

Das aus dem Hydrochlorid mit äthanolischer Pikrinsäure gebildete *Pikrat* bildet hellgelbe Nadeln, Smp. 286—289° (Zers.).

$C_{14}H_{16}O_9N_4$	Ber. C 43,75	H 4,20%
(385,30)	Gef. „ 44,01	„ 4,38%

Zur Herstellung der freien 4-Chinuclidin-carbonsäure wurden 67 mg des Hydrochlorides in 2,5 ml Wasser gelöst und 2 Std. mit 80 mg Silberoxyd geschüttelt. Nach der Filtration wurde eingedampft und der Rückstand durch Behandlung mit wenig Tierkohle in Methanol entfärbt. Nach Kristallisation aus Äthanol bildet die freie Aminosäure farblose Blättchen, die sich im Kapillarrohr bei 340° verfärben, bei 370° noch nicht geschmolzen sind. Die Substanz ist hygroskopisch und liefert deshalb abweichende Analysenwerte. Sie lässt sich bei 260—280° unter 14 mm unzersetzt und rückstandslos sublimieren. Das Sublimat liefert das obige *Pikrat*, Smp. 286—289° (Zers.).

4-Carbomethoxy-chinuclidin (VIa). 0,3 g 4-Chinuclidin-carbonsäure-hydrochlorid wurden mit 4 ml reinstem Thionylchlorid 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt und die Lösung eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit 10 ml abs. Methanol 4 Std. gekocht und die Lösung erneut eingedampft. Der Rückstand wurde in heissem Äthanol aufgenommen und filtriert. Beim Abkühlen schieden sich 0,28 g (87%) 4-Carbomethoxy-chinuclidin-hydrochlorid aus. Aus Äthanol farblose Blättchen, Smp. 288—292° unter Zers. (Kupferblock).

$C_9H_{16}O_2NCl$	Ber. C 52,55	H 7,84	N 6,81%
(205,67)	Gef. „ 52,48	„ 7,66	„ 6,61%

Aus dem Hydrochlorid wurde auf üblichem Wege die freie Base hergestellt. Aus Pentan verästelte Nadeln, Smp. 48—49° unter Subl. Das *Pikrat* der Base kristallisierte aus Methanol in Form langer, gelber Nadeln, Smp. 214—216°. Mit Methyljodid in Aceton lieferte die Base ein *Methojodid*: farblose, verfilzte Nadeln, Smp. 271—274°.

Lacton der 1-Methyl-4-(β -oxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure (IX). 1,6 g (0,0086 Mol) 1-Methyl-4-cyano-chinuclidinium-chlorid (III) wurden mit einer Lösung von 0,40 g (0,01 Mol) Natriumhydroxyd in 6 ml Wasser 5 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei eine starke Ammoniakentwicklung einsetzte. Die wässrige Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand dreimal mit je 10 ml abs. Äthanol extrahiert. Nach dem Eindampfen der Äthanol-extrakte hinterblieben 1,35 g des kristallinen, sehr hygroskopischen Betains VII, welches direkt im Kugelrohr bei 14 mm zwischen 250 und 260° pyrolysiert wurde. Dabei destillierte ein gelbes Öl heraus, welches in Form von Nadeln erstarrte und mit Äther herausgelöst wurde.

Nach dem Eindampfen des Äthers hinterblieben 1,15 g (79%) des Lactons IX, welches aus Pentan kristallisiert wurde. Lange, farblose Nadeln, Smp. 83° unter Subl.

$C_9H_{15}O_2N$	Ber. C 63,88	H 8,93	N 8,28%
(169,20)	Gef. „ 64,09	„ 8,82	„ 8,44%

Durch Kochen mit wässrigem NaOH wird der Lactonring geöffnet. Beim Ansäuern mit verd. HCl wird das Lacton in Form seines Hydrochlorides zurückgewonnen. Das gleiche Hydrochlorid entsteht durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in eine ätherische Lösung des Lactons. Aus Isopropanol farblose Prismen, Smp. 258–260° unter Subl.

$C_9H_{16}O_2NCl$	Ber. C 52,46	H 7,84	N 6,81%	Mol.-Gew. 169,20 ¹⁾
(205,67)	Gef. „ 52,55	„ 7,74	„ 7,07%	„ 157; 160

Lacton-Titration¹⁾: Das Lacton IX wurde mit 0,5-n. wässrig-äthanolischer KOH 15 Std. unter Rückfluss erhitzt und mit 0,1-n. Schwefelsäure unter Berücksichtigung der tertiären Aminogruppe zurücktitriert.

Das Lacton liefert mit äthanolischer Pikrinsäurelösung ein *Pikrat*. Aus Methanol feine, gelbe Nadeln, Smp. 249–250°. Das in Aceton hergestellte *Methojodid* wurde aus Methanol-Äther kristallisiert: farblose Blättchen, Smp. 245–247°.

4-Carbäthoxy-chinuclidin (VIb). 1,20 g 4-Cyano-chinuclidin (IV) wurden mit 20 ml 5-proz. wässriger NaOH-Lösung 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde darauf mit 30 ml gereinigtem $SOCl_2$ übergossen und unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde das überschüssige $SOCl_2$ im Vakuum entfernt, zweimal je 5 ml abs. Benzol zugegeben und ganz zur Trockne verdampft. Das so erhaltene Gemisch von Säurechloridhydrochlorid und NaCl wurde mit 60 ml abs. Äthanol 6 Std. gekocht. Nun wurde wieder zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit konz. K_2CO_3 -Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über K_2CO_3 und Abdestillieren des Äthers blieben 1,55 g (96%) 4-Carbäthoxy-chinuclidin als nahezu farbloses Öl zurück. Der Ester kristallisierte auch nach längerem Stehen über KOH und H_2SO_4 nicht.

Das *Hydrochlorid* wurde durch Einleiten von HCl-Gas in eine ätherische Lösung des Esters erhalten. Aus Isopropanol farblose, quadratische Blättchen, Doppel-Smp. 255–256°, 298–299°, Zers. (Kupferblock, unkorrt.).

$C_{10}H_{18}O_2NCl$ (219,69)	Ber. C 54,67	H 8,25%	Gef. C 54,80	H 8,22%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Pikrat: aus Äthanol gelbe Stäbchen, Smp. 188–189°.

4-Oxymethyl-chinuclidin (Xb). Zu einer Lösung von 0,50 g $LiAlH_4$ in 20 ml abs. Äther wurden unter Rühren 1,60 g 4-Carbäthoxy-chinuclidin, gelöst in 15 ml abs. Äther, im Laufe von 5 Min. zuge tropft, wobei sich ein voluminöser Niederschlag bildete. Unter kräftigem Rühren wurde noch 4 Std. unter Rückfluss gekocht und dann unter Eiskühlung überschüssiges $LiAlH_4$ mit 5 ml Wasser vorsichtig zersetzt. Nach Zugabe von 30 ml 50-proz. KOH-Lösung wurde die wässrige, durch einen flockigen Niederschlag getrübbte Lösung 40 Std. mit Äther im Extraktionsapparat nach *Kutscher-Stuedel* extrahiert. Die ätherische Lösung, aus der bereits das in Äther schlecht lösliche 4-Oxymethyl-chinuclidin teilweise auskristallisierte, wurde eingedampft und der kristalline Rückstand bei 90°/9 mm sublimiert. Auf diese Weise wurden 1,10 g (89%) 4-Oxymethyl-chinuclidin erhalten. Aus Chloroform-Pentan lange, dünne, farblose Nadeln, Smp. 138° unter Subl.

$C_8H_{15}ON$	Ber. C 68,04	H 10,71	N 9,92%
(141,19)	Gef. „ 68,15	„ 10,79	„ 10,17%

Das *Pikrat* kristallisierte aus Isopropanol in feinen, verfilzten gelben Nadeln vom Smp. 261–264° unter Zers.

Semicarbazon des 4-Chinuclidin-aldehyd-hydrochlorides (Xc). Eine Lösung von 0,60 g 4-Oxymethyl-chinuclidin und 0,45 g Kaliumdichromat in 20 ml Eisessig wurde 45 Min. bei 80° gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 2,5 ml konz. HCl zugegeben und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit 10 ml

¹⁾ Durch Lactontitration nach *M. Furter*, *Helv.* **21**, 601 (1938).

50-proz. KOH-Lösung versetzt und die grüne Lösung mit total 100 ml Äther extrahiert. Nach Trocknen über K_2CO_3 und Abdestillieren des Äthers blieben 0,35 g einer teilweise kristallisierten Substanz zurück. Diese wurde mit 0,28 g Semicarbazid-hydrochlorid in 4 ml Wasser gelöst und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die wässrige Lösung wurde darauf im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand in heissem Äthanol gelöst. Beim Abkühlen schieden sich 0,23 g (22,5%) des Semicarbazons ab. Das in der Mutterlauge befindliche Öl konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Zur Analyse wurde dreimal aus Äthanol umgelöst. Smp. 284–287° unter Zers. nach vorherigem Sintern (Kupferblock)¹⁾.

$C_9H_{17}ON_4Cl$	Ber. C 46,45	H 7,36	N 24,08%
(232,70)	Gef. „ 46,64	„ 7,18	„ 23,86%

4-Methyl-chinuclidin (Xa). Eine Lösung von 1,0 g Natrium in 12 ml abs. Äthanol wurde mit 0,48 g 4-Chinuclidin-aldehyd-semicarbazon-hydrochlorid versetzt und im Einschussrohr 15 Std. auf 165° erhitzt. Dann wurde Wasser und 10 ml konz. HCl zugegeben und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der kristalline, farblose Rückstand wurde mit 50 ml 50-proz. NaOH-Lösung versetzt und das Gemisch mit Wasserdampf destilliert, wobei 50 ml Destillat aufgefangen wurden. Nach Zugabe von konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft; Rückstand 0,39 g farblose Kristalle. Weitere Wasserdampfdestillation lieferte nur noch Spuren von Amin. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit 15 ml konz. K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde über K_2CO_3 getrocknet und über eine mit *Raschig*-Ringen gefüllte Kolonne vorsichtig eingedampft.

Der piperidinartig riechende Rückstand lieferte die folgenden Derivate (die Smp. wurden im Kupferblock bestimmt und sind nicht korrigiert; die in Klammern angegebenen Smp. sind die von *Lukeš & Ferles*²⁾ gefundenen und sind ebenfalls nicht korrigiert):

Pikrat: Aus Äthanol lange, gelbe Nadeln, Smp. 292–294° (291°).

$C_{14}H_{18}O_7N_4$	Ber. C 47,45	H 5,12	N 15,81%
(354,32)	Gef. „ 47,59	„ 4,83	„ 15,56%

1,4-Dimethyl-chinuclidinium-jodid: Aus Äthanol farblose Blättchen, Smp. 264–265° unter Zers. (265°).

1,4-Dimethyl-chinuclidinium-pikrat: Aus obigem Methojodid mit äthanolischer Pikrinsäurelösung. Lange, gelbe Nadeln aus Äthanol, Smp. 257–258° unter Zers. (254–255°).

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Herr *E. Thommen*) ausgeführt.

SUMMARY.

Consecutive C- and N-alkylation of 1-methyl-4-cyano-piperidine (I) with 1,2-dichloro-ethane affords 1-methyl-4-cyano-quinuclidinium chloride (III). Upon heating this salt is converted into 4-cyano-quinuclidine (IV), from which 4-quinuclidine-carboxylic acid is obtained after hydrolysis.

Pyrolysis of the corresponding γ -betain VII is accompanied by a remarkable skeletal rearrangement to the spiro lactone IX.

Conversion of 4-quinuclidine-carboxylic acid to the known 4-methyl-quinuclidine (Xa) provides evidence for the assumed structure.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Ein Oxydationsversuch mit Chromsäureanhydrid in Eisessig gab kein besseres Resultat.

²⁾ *R. Lukeš & M. Ferles*, Collection Czechoslov. Chem. Commun. **18**, 818 (1953).