

kohol: Ergocristin. Aus Aceton Prismen. Smp. 160—175°. $[\alpha]_D^{20} = -176^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform). *Keller'sche* Farbreaktion: violettblau, im Lauf von 10 sec Umschlag nach grün. *Van Urk'sche* Farbreaktion: intensiv blau. — III. mit Chloroform + $\frac{1}{2}\%$ Alkohol: Dihydro-ergocristin. Aus Aceton 6-eckige Platten. Smp. 180°. $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin). *Keller'sche* Farbreaktion: violettblau. *Van Urk'sche* Farbreaktion: intensiv blau.

Die Ausbeute an Ergocristin und Ergocristinin zusammen betrug 1,1 g, diejenige an Dihydro-ergocristin 0,7 g.

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung: Dr. W. Schöniger) ausgeführt, und die Spektren in unserer spektralanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. G. Leemann) aufgenommen.

Zusammenfassung.

Es werden Herstellung und Eigenschaften von 2-Halogen-Derivaten der Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Reihe beschrieben.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel.

227. 2-Dehydro-chinuclidin und einige 3-Substitutionsprodukte.

Untersuchungen in der Chinuclidinreihe.

5. Mitteilung

von C. A. Grob, A. Kaiser¹⁾ und E. Renk.

(12. X. 57.)

Das 1-Aza-bicyclo-[2,2,2]-2-octen (Ia), im weiteren Dehydro-chinuclidin genannt, verdient in Anbetracht seiner eigenartigen stereo-elektronischen Verhältnisse²⁾³⁾ besonderes Interesse. Wenn man von den aromatischen Benzochinuclidinen⁴⁾⁵⁾ absieht, so stellt die kürzlich von uns beschriebene 2-Dehydro-chinuclidin-3-carbonsäure⁶⁾ (Ib) den ersten synthetisch zugänglichen Vertreter dieser Reihe dar⁷⁾.

Für eine Untersuchung, über welche bereits kurz berichtet worden ist³⁾, sind nun in ähnlicher Weise, d. h. durch Dehydratisierung entsprechender 3-Hydroxychinuclidine (II), das Dehydrochinuclidin (Ia) selbst, sowie eine Reihe seiner 3-Substitutionsprodukte aufgebaut worden.

¹⁾ Vgl. Dissertation A. Kaiser, Basel 1957.

²⁾ B. M. Wepster, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 1159, 1171 (1952).

³⁾ C. A. Grob, A. Kaiser & E. Renk, Chemistry & Ind. **1957**, 598.

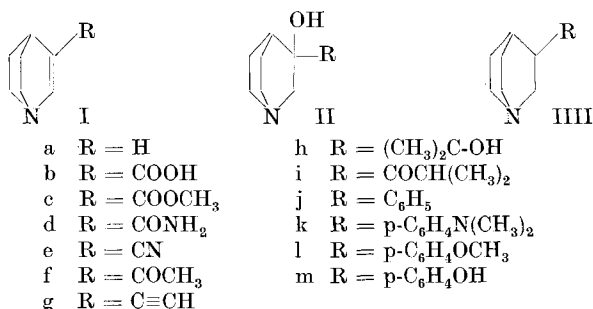
⁴⁾ J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. **420**, 190 (1919).

⁵⁾ S. M. H. van der Krogt & B. M. Wepster, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **74**, 161 (1955).

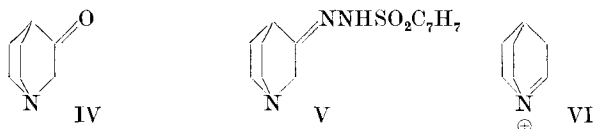
⁶⁾ C. A. Grob & E. Renk, Helv. **37**, 1689 (1954).

⁷⁾ Gewisse Abwandlungsprodukte von China-Alkaloiden enthalten möglicherweise ein Dehydrochinuclidin-Gerüst, nämlich ψ -Chinidin (vgl. R. B. Turner & R. B. Woodward, in "The Alkaloids" von R. H. F. Manske & H. L. Holmes, Bd. **3**, S. 21. Academic Press Inc., New York 1953) sowie Apochinamin (vgl. C. C. J. Culvenor, L. J. Goldsworthy, K. S. Kirby & R. Robinson, J. chem. Soc. **1950**, 1485).

Die Herstellung von Dehydrochinuelidin (Ia) wurde zunächst durch Dehydratisierung des bekannten 3-Chinuelidols (IIa)⁸⁾ versucht. Erhitzen mit Thionylchlorid ergab aber nur geringe Mengen der gesuchten Verbindung Ia, die offensichtlich direkt aus dem zunächst gebildeten Chlorosulfitester entsteht⁶⁾⁹⁾. Hauptprodukt war 3-Chlorchinuelidin (III, R = Cl), das HCl-Abspaltungsversuchen mit Kaliumbutylat in siedendem t-Butanol widerstand und bei der hydrierenden Dechlorierung Chinuelidin (IIIa) lieferte. Diese Hinderung der bimolekularen Eliminierung ist, wie bei ähnlich gebauten bicyclischen Verbindungen¹⁰⁾, auf die für eine coplanare trans-Eliminierung ungünstige Konstellation zurückzuführen. Hingegen konnte 3-Tosyloxychinuelidin (III, R = p-CH₃C₆H₄SO₃), das eine bessere Abgangsgruppe enthält, mit Natriumäthylat in siedendem Äthanol in guter Ausbeute in Dehydrochinuelidin (Ia) übergeführt werden.



Die Basen-induzierte Spaltung des p-Toluolsulfonylhydrazons V des 3-Chinuelidons (IV) nach der Methode von *Bamford & Stevens*¹¹⁾ lieferte ein praktisch untrennbares Gemisch gleicher Teile des erwarteten Dehydrochinuelidins (Ia) und Chinuelidins (IIIa). Letzteres dürfte durch Spaltung von V zum Hydrazon des Chinuelidons und anschließende Reduktion nach *Wolff-Kishner* entstanden sein.



Die Pyrolyse von 3-Acetoxychinuelidin (III, R = CH₃COO) bei 520° führte zwar zur Abspaltung von Essigsäure, doch konnte aus dem entstandenen dunklen Basengemisch kein Dehydrochinuelidin (Ia) isoliert werden.

⁸⁾ L. H. Sternbach & S. Kaiser, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2215 (1952).

⁹⁾ R. Paul & S. Tchelitcheff, Bull. Soc. chim. France **1954**, 982.

¹⁰⁾ J. Hine et al., J. Amer. chem. Soc. **77**, 594 (1955).

¹¹⁾ W. R. Bamford & T. S. Stevens, J. chem. Soc. **1952**, 4735.

Wie zu erwarten war, liess sich die zur Synthese von Enaminen aus tertiären Aminen bewährte Dehydrierung mit Mercuriacetat¹²⁾ nicht auf Chinuclidin übertragen. Diese Reaktion verläuft sehr wahrscheinlich über ein Salz¹²⁾, welches im vorliegenden Fall eine Doppelbindung am Brückenkopf aufweisen würde (vgl. VI) und daher praktisch ausgeschlossen werden kann. Diese strukturelle Einschränkung bestimmt das anormale Verhalten des Enamins Ia, das im Gegensatz zu gewöhnlichen Enaminen durch Säuren und Basen nicht hydrolysiert wird und die für Enamine charakteristische Absorption bei ca. 230 m μ ¹⁴⁾ nicht aufweist.

Dehydrochinuclidin (Ia) nimmt bei der Hydrierung leicht ein Mol Wasserstoff auf, wobei Chinuclidin entsteht. Bromwasserstoff wird addiert unter Bildung von 3-Bromchinuclidin (III, R = Br), das bereits durch Umsetzung von 3-Chinuclidol (IIa) mit HBr bei 180° erhalten worden ist⁸⁾. Dass das Ringsystem bei diesen Reaktionen erhalten bleibt, geht aus der reduktiven Debromierung zu Chinuclidin hervor¹³⁾. Brom greift die Doppelbindung in Ia bei 20° nicht an.

Von den 3-Substitutionsprodukten des Dehydrochinuclidins (Ia) seien zunächst solche erwähnt, die sich von der genannten 3-Carbonsäure Ib bzw. deren Methylester Ic ableiten. Letzere Verbindung wurde in das 3-Amid Id übergeführt, welches durch Dehydratisierung mittels Phosphorpentoxyd in Triäthylamin 3-Cyano-dehydrochinuclidin (Ie) ergab. Aus der gesättigten Chinuclidin-3-carbonsäure (IIIb)⁶⁾ wurde über das Säurechlorid das Amid IIIc und daraus in analoger Weise das Nitril IIIe hergestellt.

Versuche zur direkten Herstellung des ungesättigten Nitrils Ie aus 3-Hydroxy-3-cyanochinuclidin (IIe)⁶⁾ durch Dehydratisierung mit Thionylechlorid boten grosse Schwierigkeiten, ebenso die bei ähnlichen Cyanhydrinen bewährte Pyrolyse der Acetoxyverbindung¹⁵⁾ von IIe. Negativ verliefen Versuche zur Dehydratisierung des 3-Hydroxy-3-acetyl-chinuclidins (II f), das durch Hydratisierung des bekannten 3-Hydroxy-3-äthynyl-chinuclidins (II g)¹⁶⁾ mit einem Mercurisulfat-imprägnierten Kunstharz¹⁷⁾ erhalten wurde. Dasselbe gilt für die Wasserabspaltung aus dem Äthynylcarbinol IIg selbst, das zudem allen

¹²⁾ N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer & V. W. Gash, J. Amer. chem. Soc. **77**, 439 (1955).

¹³⁾ N. J. Leonard & D. M. Locke, J. Amer. chem. Soc. **77**, 437 (1955).

¹⁴⁾ Analoge Derivate des Bicyclo-[2.2.2]-octans können unter Umständen Umlagerungen zu Derivaten des Bicyclo-[3.2.1]-octans erleiden; vgl. M. S. Newman & Y. T. Yu, J. Amer. chem. Soc. **74**, 507 (1952); W. von Doering & M. Farber, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1514 (1949).

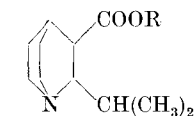
¹⁵⁾ S. Der, Experientia **10**, 60 (1954); J. C. Westfahl & T. L. Gresham, J. Amer. chem. Soc. **77**, 936 (1955).

¹⁶⁾ G. R. Clemo & E. Hoggarth, J. chem. Soc. **1941**, 476; J. Ernest, Collection Czechoslov. chem. Comm. **15**, 322 (1950).

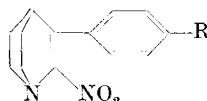
¹⁷⁾ M. S. Newman, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4740 (1953). Der Dowex-Katalysator wurde mit der zehnfachen Menge HgO behandelt.

Versuchen zur Umwandlung in das ungesättigte Keton If mittels einer *Rupe*-Reaktion¹⁸⁾ widerstand. Dieses Resultat verdeutlicht die Erschwerung der Carboniumion-Bildung am C-3 in saurem Milieu durch den elektrostatischen Effekt des Ammonium-Stickstoffatoms¹⁸⁾.

Bei der Umsetzung des Dehydrochinuelidin-3-carbonsäure-methylesters (Ic) mit Methylmagnesiumjodid entstand das tertiäre Carbinol Ih, welches bei der Hydrierung in das gesättigte Carbinol IIIh überging. Die Reaktion des ungesättigten Esters Ic mit Isopropylmagnesiumbromid führte nicht zu dem in Betracht der sterischen Hinderung erwarteten Keton Ii, sondern zu einem gesättigten Ester, dessen Zusammensetzung einer 1,4-Addition der *Grignard*-Verbindung an Ia zu 2-Isopropyl-3-carbomethoxy-chinuelidin (VIIa) entsprach.



VII a) R = CH₃
b) R = H



VIII a) R = H
b) R = NO₂

Die Reaktion von 3-Chinuelidin (IV) mit Phenylmagnesiumbromid lieferte 3-Hydroxy-3-phenylchinuelidin (IIj), aus welchem durch Dehydratisierung mit Thionylchlorid 3-Phenyl-dehydrochinuelidin (Ij) entstand. Mit p-Dimethylamino-phenyl-lithium reagierte IV unter Bildung des Carbinols IIk, welches sich leicht zu 3-(p-Dimethylaminophenyl)-dehydrochinuelidin (Ik) dehydratisieren liess. Schliesslich wurde 3-Chinuelidin mit p-Anisylmethylmagnesiumbromid zu einem Gemisch des 3-(p-Methoxyphenyl)-dehydrochinuelidins (Il) und des leicht dehydratisierbaren Carbinols IIIl umgesetzt. Ein Versuch zur Spaltung der Methoxygruppe in Il mit konz. Bromwasserstoffsäure führte zu undefinierten Produkten. Dagegen gelang die Ätherspaltung zu 3-(p-Hydroxyphenyl)-dehydrochinuelidin (IIm) in mässiger Ausbeute mit einem Gemisch des Hydrobromides und des Hydrochlorides von Pyridin.

Die Nitrierung des 3-Phenyl-dehydrochinuelidins (Ij) mit konz. Salpetersäure in Acetanhydrid lieferte ein Gemisch von 2-Nitro-3-phenyl-dehydrochinuelidin (VIIIa) und der entsprechenden Dinitroverbindung VIIIb. Die Strukturen dieser Verbindungen wurden durch oxydativen Abbau zu Benzoesäure bzw. p-Nitrobenzoesäure sichergestellt. Wie bei Styrolderivaten¹⁹⁾, welche das gleiche konjugierte System enthalten, wird somit die olefinische Doppelbindung zuerst nitriert, was in Betracht der desaktivierenden Wirkung der benachbarten positiven Ladung nicht ohne weiteres zu erwarten war. Die

¹⁸⁾ Vgl. G. F. Hennion, R. B. Davis & D. E. Maloney, J. Amer. chem. Soc. 71 2813 (1949), ferner eine ähnliche Hinderung der Umlagerung bei M. E. McEntee, A. R. Pinder, H. Smith & R. E. Thornton, J. chem. Soc. 1956, 4699.

¹⁹⁾ W. S. Emerson, Chem. Reviews 45, 183 (1949).

Nitroderivate VIIIa und b sind sehr schwache Basen und lösen sich nur noch in konz. Mineralsäuren. Im Gegensatz zu den übrigen hier beschriebenen Dehydrochinuclidinen reagieren sie nicht mehr mit Methyljodid unter Bildung quaternärer Salze.

3-Hydroxy-3-phenylchinuclidin (IIj) wurde von konz. Salpetersäure bei 20° nicht angegriffen. In Gegenwart von Acetanhydrid entstanden aber wiederum die beiden Nitroderivate VIIIa und b. Schliesslich wurden die Dehydrochinuclide Id, j, k, l und m durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden 3-substituierten Chinuclide III übergeführt. Von diesen liess sich III l durch Ätherspaltung mit konz. HBr glatt in III m überführen.

Über Messungen der Basizität sowie der UV.-Absorption einiger der beschriebenen Verbindungen wird in einem anderen Zusammenhang berichtet werden.

Wir danken der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, sowie der HACO Gesellschaft AG, Gümligen, für Forschungsbeiträge. Ersterer Firma danken wir zudem für die Bereitung grösserer Mengen von Piperidin-4-carbonsäure-äthylester.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden, wenn nicht besonders vermerkt, auf einem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Die Fehlergrenze beträgt unterhalb $200^{\circ} \pm 2^{\circ}$, oberhalb $200^{\circ} \pm 4^{\circ}$.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-Chinuclidon (IV) wurde unter geringer Abänderung früherer Vorschriften⁶⁾⁸⁾ hergestellt. So wurde das Kalium jeweils im Reaktionskolben unter siedendem Toluol in einer N₂-Atmosphäre mit einem sehr wirksamen Drahrührer fein pulverisiert. Die Ausbeute an 3-Chinuclidon-hydrochlorid betrug bei 0,5-Mol-Ansätzen 53—60%, hing aber stark von der Reinheit des 1-Carbäthoxymethyl-4-carbäthoxy-piperidins und der übrigen Reagenzien ab.

3-Chinuclidol (IIa)⁸⁾. 20 g (0,123 Mol) 3-Chinuclidon-hydrochlorid wurden in 125 ml 1-n. NaOH gelöst und über Raney-Nickel (Aktivität W 7²⁰) bei 20° und einem anfänglichen Wasserstoffdruck von 120 atm. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (5 Std.) wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit konz. Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit KOH gesättigt und viermal mit je 150 ml heissem Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolauszüge wurden ohne weitere Behandlung eingedampft und das kristalline 3-Chinuclidol (14,7 g, 91%) aus Aceton umkristallisiert. Smp. 225—227° unter Subl. (Lit.⁸⁾ 221—223°). Das Pikrat kristallisierte aus Äthanol in derben, tiefgelben Nadeln, vom Smp. 214° (Lit.⁸⁾ 212—214°).

3-Acetoxychinuclidin (III, R = CH₃COO). 9 g (0,0708 Mol) 3-Chinuclidol wurden in 60 ml Acetanhydrid gelöst und 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde im Vakuum abdestilliert, der braune ölige Rückstand mit 10 ml gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Auszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und auf dem Dampfbad eingeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von ca. 900 mg (hauptsächlich Acetanhydrid) ging das 3-Acetoxychinuclidin bei 113—115°/11 Torr als farblose Flüssigkeit über (9,6 g, 80%; n_D²⁵ = 1,4675).

C₉H₁₅O₂N (169,03) Ber. C 64,42 H 8,93% Gef. C 64,13 H 8,93%

Methodid: farblose Kristalle aus abs. Äthanol-Aceton, Smp. 165—166°.

C₁₀H₁₈O₂NJ Ber. C 38,60 H 5,83 N 4,50%
(311,17) Gef. „ 38,87 „ 5,81 „ 4,40%

²⁰⁾ H. Adkins & H. R. Billica, J. Amer. chem. Soc. **70**, 695 (1948).

Bei der Pyrolyse der Acetoxyverbindung in der von *Bailey*²¹⁾ beschriebenen Apparatur bei 520° konnten keine definierten Basen erhalten werden.

3-Tosyloxychinuclidin-hydrochlorid (III, R = p-CH₃C₆H₄SO₃). 20 g Chinuclidol (0,157 Mol) und 60 g Tosylchlorid (0,316 Mol) wurden in je 100 ml abs. alkoholfreiem Chloroform gelöst und von beiden Lösungen zur Entfernung letzter Spuren Feuchtigkeit ca. 25 ml Chloroform abdestilliert. Die beiden Lösungen wurden auf 0° abgekühlt und unter Eiskühlung vereinigt. Dabei trat eine vorübergehende Trübung auf.

Das Reaktionsgemisch wurde 36 Std. bei 22° gehalten und dann 18 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Chloroform wurde auf dem Dampfbad abdestilliert und der kristalline Rückstand mit 200 ml Benzol aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wurden die Kristalle abfiltriert und zur Entfernung von noch anhaftendem Tosylchlorid dreimal mit je 40 ml heissem Benzol gewaschen.

Das Kristallisat wurde in 70 ml heissem Methanol gelöst, mit 200 ml Isopropanol versetzt und auf 0° abgekühlt. Das 3-Tosyloxychinuclidin-hydrochlorid kristallisierte in farblosen, glänzenden Blättchen (25,5 g), Smp. 200—202°. Aus Isopropanol, Smp. 202°.

C ₁₄ H ₂₀ O ₃ NSCl	Ber. C	53,00	H	6,15	O	15,13%
(301,83)	Gef. „	52,90	„	6,33	„	15,02%

Die Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand mit 25 ml 2-n. Salzsäure versetzt und das chloroformlösliche Tosylat-hydrochlorid mit dreimal 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge wurden vereinigt und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Digerieren mit Aceton und lieferte nach Kristallisation aus Isopropanol noch 3,8 g Tosylat-hydrochlorid, Smp. 199—200°.

Die saure wässrige Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und mit KOH gesättigt. Das Gemisch wurde dreimal mit je 50 ml heissem Benzol extrahiert und die vereinigten Auszüge eingengt. Der kristalline Rückstand (4 g) bestand aus 3-Chinuclidol. Ausbeute, bezogen auf umgesetztes II a 29,3 g (75%).

Dehydrochinuclidin (Ia). Zu einer Lösung von 9,5 g (0,415 g-Atom) Natrium in 150 ml abs. Äthanol wurde unter Rühren und Eiskühlung eine heiss gesättigte Lösung von 25 g (0,083 Mol) 3-Tosyloxy-chinuclidin-hydrochlorid in abs. Äthanol innert 10 Min. zugegeben, wobei NaCl ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Rühren 14 Std. unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit konz. Salzsäure unter Eiskühlung bis zur kongosauren Reaktion versetzt und im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wurde mit 50 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und viermal mit je 100 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet, abfiltriert und der Äther über eine *Vigreux*-Kolonne abdestilliert. Das Destillat wurde mit 20 ml 15-proz. ätherischer Salzsäure versetzt und zur Trockne eingedampft. Dabei blieben 0,85 g (entsprechend 0,63 g Ia) Dehydrochinuclidin-hydrochlorid in Form farbloser Kristalle zurück, Smp. oberhalb 300°.

Der Rückstand des Ätherauszuges wurde destilliert. Nach einem Vorlauf von 4,2 g, der neben Äther noch 0,99 g Dehydrochinuclidin enthielt, ging dieses bei 70—75°/40 Torr als farbloses Öl (4,52 g) über, das in der Vorlage erstarrte. Der Destillationsrückstand sublimierte teilweise bei 100—120°/12 Torr und lieferte 0,24 g 3-Chinuclidol, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 220-223° schmolz und mit authentischem Material keine Depression gab. Die Gesamtausbeute an Dehydrochinuclidin betrug somit 6,14 g (68%).

Dehydrochinuclidin bildet farblose wachsartige, stark hygroskopische Kristalle von stechendem, zum Husten reizendem Geruch. Es ist in allen organischen Lösungsmitteln und in Wasser gut löslich. Wegen seiner grossen Hygroskopizität und Flüchtigkeit gelang es nicht, die freie Base analysenrein herzustellen.

Folgende Salze wurden hergestellt:

Hydrochlorid, farblose Kristalle aus Isopropanol, Smp. > 300°.

Methojodid, farblose Kristalle aus Methanol, Smp. > 300°.

Hydroperchlorat, farblose Nadeln aus Äthanol, Smp. > 300°.

²¹⁾ *W. J. Bailey & C. King*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 75 (1955).

Pikrat, lange, hellgelbe Nadeln aus Äthanol, Smp. 262—265° unter Zers. (250—252° unkorrr., Kapillare).

$C_{13}H_{14}O_7N_4$	Ber. C 46,16	H 4,17	N 16,56%
(338,27)	Gef. ,, 46,14	,, 4,28	,, 16,60%

Oxalat, rechteckige Täfelchen aus abs. Äthanol, Smp. 141—142°.

$C_6H_{13}O_4N$	Ber. C 54,26	H 6,58	N 7,03%
(199,20)	Gef. ,, 54,12	,, 6,75	,, 6,99%

Chinuclidin aus Ia. 2,0 g (0,0095 Mol) Dehydrochinuclidin-hydroperchlorat wurden in 20 ml Methanol über 100 mg 10-proz. Palladium auf Kohle hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Das aus der filtrierten, eingedampften Lösung erhaltene Hydroperchlorat schmolz $> 300^\circ$, und ergab mit äthanolischer Pikrinsäure ein Pikrat, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 271—273° (Kap., unkorrr.) schmolz, (Lit.²²) Smp. 275°, Kap., unkorrr.) und mit authentischem Material keine Depression gab.

3-Bromchinuclidin (III, R = Br) aus Ia. 200 mg Dehydrochinuclidin-hydrobromid wurden mit 5 ml 66-proz. wässrigem HBr 24 Std. im Einschlußrohr auf 160° erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung im Vakuum wurde der Rückstand aus Methanol-Isopropanol umkristallisiert, wobei 244 mg Kristalle vom Smp. 220—231° erhalten wurden. Nachmaliges Umlösen lieferte 234 mg (82%) 3-Brom-chinuclidin-hydrobromid als farblose Prismen vom Smp. 231—233°, identisch mit einem aus 3-Chinuclidol nach *Sternbach & Kaiser*⁸) hergestelltem Produkt; diese Autoren geben allerdings einen Smp. 243 bis 245° an.

Chinuclidin aus III (R = Br). Eine Lösung von 35 mg Natrium in 10 ml abs. Methanol wurde mit 375 mg 3-Bromchinuclidin-hydrobromid versetzt und bei Gegenwart von *Raney-Nickel*-Katalysator, frisch bereitet aus 0,5 g Legierung, bei 60° und 100 Atm. während 10 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit 2-n. HCl angesäuert und eingedampft. Die aus dem Rückstand mit konz. K_2CO_3 -Lösung freigesetzte Base wurde in Äther aufgenommen, die Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther über eine Kolonne abdestilliert. Der Rückstand lieferte mit äthanolischer Pikrinsäurelösung 0,28 g (89%) Chinuclidin-pikrat, Smp. 270° (Kapillare, unkorrr.), das mit einer authentischen Probe keine Smp.-Depression zeigte.

3-Chlorchinuclidin-hydrochlorid (III, R = Cl). 5 g (0,0383 Mol) 3-Chinuclidol wurden portionenweise unter Eiskühlung in 30 ml reinstes Thionylchlorid eingetragen und die hellgelbe Lösung 26 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert und der kristalline Rückstand zur völligen Entfernung des Thionylchlorids noch dreimal mit je 10 ml Benzol zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Die ersten, hauptsächlich aus 3-Chlorchinuclidin-hydrochlorid (5,6 g) bestehenden Fraktionen wurden vereinigt und viermal aus Isopropanol umkristallisiert; Smp. 215—217°.

$C_7H_{13}NCl_2$	Ber. C 46,17	H 7,20	N 7,69%
(181,09)	Gef. ,, 46,43	,, 7,27	,, 7,40%

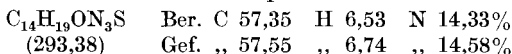
Aus den obigen Mutterlaugen wurde wenig Dehydrochinuclidin-hydrochlorid isoliert, aus Methanol-Äther Smp. $> 300^\circ$. Das aus dem Hydrochlorid hergestellte Pikrat wurde aus Aceton-Äthanol umkristallisiert: lange, tiefgelbe Nadeln, Smp. 258—261°. Das Oxalat kristallisierte aus Äthanol in farblosen Täfelchen, Smp. 141—142°. Beide Derivate waren mit den oben beschriebenen authentischen Salzen identisch.

1 g 3-Chlorchinuclidin-hydrochlorid wurde in 5 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 150 mg Natrium in 10 ml Methanol versetzt. Dann wurde über *Raney-Nickel* (Aktivität W 7²⁰) bei 60° hydriert (Anfangsdruck 120 Atm.). Die filtrierte Lösung wurde mit 2 ml konz. HCl versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 3 ml Wasser gelöst, mit 5 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit je 10 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Kaliumcarbonat

²²) G. R. Clemons & T. P. Metcalfe, J. chem. Soc. 1937, 1989.

getrocknet, abfiltriert, und mit 10 ml 10-proz. ätherischer Salzsäure versetzt. Das nach dem Eindampfen zurückbleibende Hydrochlorid, Smp. $> 300^{\circ}$, lieferte mit methanolischer Pikrinsäure ein Pikrat, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äthanol bei 276° (Kapillare, unkor.) schmolz und mit Chinuclidin-pikrat²²) identisch war.

p-Toluolsulfonylhydrazon des 3-Chinuclidons (V). Eine Lösung von 3-Chinuclidon aus 10,5 g (0,065 Mol) Hydrochlorid und 13,0 g Tosylhydrazid (0,07 Mol) in 100 ml 96-proz. Äthanol wurde 24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das gebildete Tosylhydrazon kristallisierte während der Reaktion teilweise aus. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 0° abgekühlt und das Rohprodukt (14,1 g), Smp. $198-201^{\circ}$, abfiltriert. Aus der eingeeengten Mutterlauge konnten noch 0,7 g V isoliert werden. Gesamtausbeute 14,8 g (78%). Aus Methanol farblose Blättchen, Smp. $200-201^{\circ}$ unter Zers.



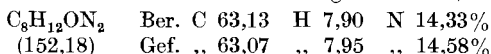
Das *Hydrochlorid* kristallisierte aus Wasser in farblosen Nadeln, Smp. $233-235^{\circ}$ unter Zers.

Chinuclidin-Dehydrochinuclidin-Gemisch aus V. Eine Lösung von 3,7 g (0,161 Atom) Natrium in 80 ml abs. Äthylenglykol wurde mit 12 g (0,041 Mol) Tosylhydrazon V versetzt und unter gelegentlichem Umschütteln langsam erwärmt. Bei 160° (Badtemperatur) begann die N_2 -Entwicklung, welche bei 175° heftig wurde und nach 15 Min. zum Stillstand kam (aufgefangene Gasmenge 1000 ml, ber. 1010 ml). Das hellbraune Reaktionsgemisch wurde noch 15 Min. auf 175° gehalten, dann abgekühlt und die flüchtigen Bestandteile mit Wasserdampf abdestilliert. Nachdem etwa 300 ml Destillat aufgefangan waren, reagierte dieses neutral.

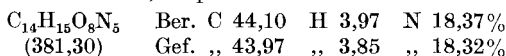
Das Destillat wurde mit konz. HCl kongosauer gestellt und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Hydrochlorid-Gemisch kristallisierte beim Digerieren mit Aceton (4,7 g, Smp. $> 300^{\circ}$). Das aus einem Teil des Rückstandes mit Pikrinsäure in Äthanol hergestellte Pikratgemisch schmolz zwischen 255 und 280° . Der Smp. änderte sich auch nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äthanol nur wenig.

Um die Zusammensetzung des aus den Hydrochloriden von Ia und IIIa bestehenden Reaktionsproduktes zu bestimmen, wurde dieses nach einmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol über Platin in Eisessig hydriert. 2 g nahmen dabei 171,7 ml Wasserstoff auf (ber. für 2 g Dehydrochinuclidin-hydrochlorid 334,1 ml), was der Anwesenheit von 52% Dehydrochinuclidin (Ia) entspricht. Das aus dem Hydrierungsprodukt hergestellte einheitliche Pikrat, Smp. $284-285^{\circ}$ (275° Kapillare, unkor.) war mit authentischem Chinuclidin-pikrat identisch.

3-Carbonamido-dehydrochinuclidin (Id). 26 g 3-Carbomethoxy-dehydrochinuclidin-hydrochlorid (Ic)⁶) (0,128 Mol) wurden in 300 ml konz. wässriges Ammoniak eingetragen, wobei die freie Base vorübergehend als Öl ausfiel. Nach 15-stündigem Stehen bei 22° wurde die klare Lösung im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in 30 ml Wasser gelöst, mit 50 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und sechsmal mit je 70 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand (16,2 g, 92%) schmolz bei $156-159^{\circ}$. Aus Aceton farblose rechteckige Blättchen, Smp. $160-161^{\circ}$.

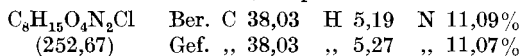


Pikrat: aus Äthanol-Wasser, Smp. $198-199^{\circ}$.



Hydrochlorid: aus Äthanol-Wasser, Smp. $248-250^{\circ}$.

Hydroperchlorat: aus Aceton-Äthanol, Smp. 218° unter Zers.



Methoperchlorat: aus Aceton, Smp. $220-222^{\circ}$, Zers.

3-Carbonamido-chinuclidin (III_d). a) *Aus Id*. 200 mg Id wurden in 5 ml Methanol über *Raney-Nickel* (Aktivität W 7²⁰) hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und aus dem Rückstand durch Auflösen in 2-n. Salzsäure und anschliessendes Eindampfen das Hydrochlorid hergestellt. Dieses schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 209—212° und war mit dem Hydrochlorid des aus III_b hergestellten Amids identisch.

$C_8H_{15}ON_2Cl$	Ber. C 50,38	H 7,87	O 8,38%
(190,68)	Gef. ,, 50,60	,, 7,95	,, 8,64%

b) *Aus III_b*. 3,3 g 3-Chinuclidincarbonsäure-hydrochlorid⁶⁾ wurden mit 33 ml Thionylechlorid 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum vollständig eingedampft, der kristalline Rückstand in 20 ml abs. Chloroform gelöst und unter Kühlen trockenes NH_3 -Gas eingeleitet. Nach Sättigung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand dreimal mit je 10 ml heissem abs. Äthanol extrahiert.

Eindampfen der Äthanolextrakte und Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol lieferte 2,7 g (81%) des oben beschriebenen Hydrochlorids von III_d. Aus dem Hydrochlorid wurde die freie Base III_d mit konz. K_2CO_3 -Lösung freigesetzt und gründlich mit Essigester extrahiert. Beim Einengen dieser Lösung kristallisierte die Base III_d aus. Aus Methyläthylketon, Smp. 196—199°.

$C_8H_{14}ON_2$	Ber. C 62,33	H 9,17	N 18,17%
(154,19)	Gef. ,, 62,30	,, 9,15	,, 18,04%

3-Cyano-dehydrochinuclidin (Ie). Zu einer Lösung von 6 g Id (0,039 Mol) in 35 ml abs. Chloroform wurden 50 ml Triäthylamin und dann unter gutem Rühren 14,2 g (0,1 Mol) Phosphorpentoxyd, vermisch mit 40 g Seesand, gegeben. Das Gemisch wurde 15 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei sich am Boden des Kolbens ein dunkles, zähes Öl absetzte.

Nach dem Abkühlen wurde die über dem Öl stehende Lösung abdekantiert, das Öl mit 50 ml Äther nachgewaschen und der Äther mit der dekantierten Lösung vereinigt. Die vereinigten Lösungen wurden zur Entfernung von Spuren noch gelöster Phosphorsäuren 0,5 Std. mit Kaliumcarbonat geschüttelt. Dann wurde durch Celite filtriert, und Äther, Chloroform und Triäthylamin über eine *Vigreux*-Kolonne abdestilliert. Der gelbbraune ölige Rückstand kristallisierte beim Abkühlen auf 0°.

Das bei der Reaktion entstandene Öl wurde in wenig Eiswasser und verdünnter Pottaschelösung gelöst, vom Seesand abfiltriert, das Filtrat mit Kaliumcarbonat gesättigt und fünfmal mit je 80 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und der Äther durch eine *Vigreux*-Kolonne abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte beim Abkühlen.

Die beiden kristallinen Rückstände wurden vereinigt und destilliert. Nach einem kleinen Vorlauf ging das 3-Cyano-dehydrochinuclidin bei 70—75°/11 Torr als farbloses Öl über, das beim Abkühlen erstarrte. (3,3 g; 63%). Aus dem Destillationsrückstand (1,1 g) konnten 350 mg Amid Id als Pikrat isoliert werden.

Das Nitril wurde zur Analyse redestilliert (Sdp. 73—75°/11 Torr) und einmal aus Pentan umkristallisiert; Smp. 41°, farblose, wachsartige Blättchen.

$C_8H_{10}N_2$	Ber. C 71,61	H 7,51	N 20,88%
(134,08)	Gef. ,, 71,90	,, 7,37	,, 20,69%

Pikrat: aus Aceton-Äther, Smp. 195° unter Zers.

$C_{14}H_{13}O_7N_5$	Ber. C 46,28	H 3,61	N 19,28%
(363,28)	Gef. ,, 46,36	,, 3,72	,, 19,54%

Hydroperchlorat: Aus Aceton-Äther, Smp. 180° unter Zers.

$C_8H_{11}O_4N_2Cl$	Ber. C 40,95	H 4,73	N 11,94%
(234,64)	Gef. ,, 40,70	,, 4,79	,, 12,08%

Hydrochlorid: aus Äthanol-Äther, Smp. 225—226° unter Zers.

Methoperchlorat: aus Äthanol, Smp. 212—214° unter Zers.

Die Hydrolyse des 3-Cyano-dehydrochinuclidins mit kalter konz. wässriger Salzsäure und die anschliessende Veresterung mit 30-proz. methanolischer Salzsäure ergab 3-Carbomethoxy-dehydrochinuclidin-hydrochlorid; Ausbeute 45%.

3-Cyanochinuclidin (IIIe) wurde in analoger Weise aus 3-Carbonamido-chinuclidin (IIIId) hergestellt. Das Hydrochlorid kristallisierte aus abs. Äthanol in farblosen Nadeln, Smp. 212—213°.

$C_8H_{13}N_2Cl$	Ber. C 55,85	H 7,59	N 16,23%
(172,66)	Gef. ,, 55,65	,, 7,48	,, 15,98%

3-Acetoxy-3-cyano-chinuclidin. 15,2 g (0,1 Mol) 3-Hydroxy-3-cyanochinuclidin (IIe)⁶ wurden mit 100 ml Acetanhydrid und 5 ml Acetylchlorid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Lösung braunrot färbte. Dann wurde der entstandene Eisessig und das überschüssige Acetanhydrid im Vakuum abdestilliert, das zurückbleibende schwarze Öl mit 20 ml konz. Kaliumcarbonatlösung versetzt und fünfmal mit je 50 ml Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und das Chloroform abdestilliert. Der schwarze, ölige Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Nach einem geringen Vorlauf wurden 12 g (61%) der Acetoxyverbindung, Sdp. 95—102°/0,05 Torr, als farbloses Öl erhalten. Dieses wurde redestilliert, Sdp. 96—99°/0,05 Torr, $n_D^{25} = 1,4848$. Das Methojodid der Acetoxyverbindung war nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Äther fast völlig in 3-Chinuclidonmethojodid übergegangen. Deshalb wurde das frisch destillierte Acetat in Aceton gelöst, mit Methyljodid versetzt und die ausfallenden farblosen Nadeln vom Smp. 245—248° (Zers.) ohne weitere Behandlung analysiert.

$C_{11}H_{17}O_2N_2J$	Ber. C 39,30	H 5,10	N 8,33%
(336,19)	Gef. ,, 39,50	,, 5,19	,, 8,36%

3-Hydroxy-3-acetyl-chinuclidin (IIIf). Eine Lösung von 3 g (0,02 Mol) 3-Hydroxy-3-äthynyl-chinuclidin¹⁶) in 25 ml Eisessig und 5 ml Wasser wurde in Gegenwart von 4 g eines mit Merkurisulfat imprägnierten Kationenaustauschers¹⁷) 5 Std. unter Rühren und Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf etwa 5 ml eingengt. Der Katalysator wurde 0,5 Std. mit 20 ml 50-proz. wässriger KOH auf dem Dampfbad unter Rühren erhitzt, abfiltriert und mit 50 ml Chloroform nachgewaschen. Die alkalische, wässrige Lösung und das oben erhaltene Konzentrat wurden vereinigt und sechsmal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und das Chloroform auf dem Dampfbad abdestilliert. Der ölige Rückstand (2,9 g), der beim Abkühlen kristallisierte, wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit Tierkohle erhitzt und durch Celite filtriert. Beim Eindampfen des Filtrats blieb das 3-Hydroxy-3-acetyl-chinuclidin als farbloses kristallines Pulver (2,8 g, 83%) zurück. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton, Smp. 104—105°.

$C_6H_{15}O_2N$	Ber. C 63,88	H 8,94	O 18,91%
(169,21)	Gef. ,, 64,10	,, 8,98	,, 19,10%

Methojodid: aus Methanol-Äther, farblose glänzende Blättchen, Smp. 190—192°.

$C_{10}H_{18}O_2NJ$	Ber. C 38,60	H 5,83	N 4,50%
(311,17)	Gef. ,, 38,80	,, 6,02	,, 4,67%

3-Acetoxy-3-äthynyl-chinuclidin. 0,84 g (0,0056 Mol) 3-Hydroxy-3-äthynyl-chinuclidin¹⁶) wurden in 20 ml Acetanhydrid gelöst und 24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der rote ölige Rückstand in 5 ml 2-n. Salzsäure gelöst, 10 Min. mit Tierkohle geschüttelt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand (0,84 g, 66%) kristallisierte beim Digerieren mit Aceton, Smp. 234—240° (Zers.). Da das Hydrochlorid sich nur unter grossen Verlusten umkristallisieren liess, wurde die Base freigesetzt und daraus das Pikrat und das Methojodid hergestellt.

Pikrat: aus Äthanol glänzende, tiefgelbe Blättchen, Smp. 181—183° (Zers.).

$C_{17}H_{18}O_9N_4$	Ber. C 48,34	H 4,30	O 34,10%
(422,94)	Gef. ,, 48,40	,, 4,26	,, 33,98%

Methojodid: aus abs. Äthanol farblose Prismen, Smp. 275—277° (Zers.).

$C_{12}H_{18}O_2NJ$	Ber. C 43,00	H 5,41	N 4,18%
(335,19)	Gef. ,, 43,19	,, 5,57	,, 3,94%

Dimethyl-[dehydrochinuclidinyl-(3)]-carbinol (Ih). Aus 9,3 g (0,065 Mol) Methyljodid in 25 ml abs. Äther und 1,7 g (0,074 g-Atom) Magnesium in 25 ml abs. Äther wurde eine Lösung von Methylmagnesiumjodid hergestellt. Dazu wurde unter N_2 innerhalb 5 Min. eine Lösung von 4,35 g (0,026 Mol) 3-Carbomethoxy-dehydrochinuclidin⁶) in 75 ml abs. Äther unter Eiskühlung und Rühren getropft. Anschließend wurde 12 Std. bei Zimmertemperatur und 3 Std. unter Rückfluss weitergerührt. Dann wurde auf 0° abgekühlt, mit 50 ml 2-n. Salzsäure zersetzt, die Ätherschicht abgetrennt und einmal mit 10 ml 2-n. Salzsäure nachgewaschen. Die wässrigen Lösungen wurden vereinigt, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht, mit Pottasche gesättigt und viermal mit je 70 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Das zurückbleibende Carbinol (3,24 g, 73%) wurde aus Aceton umkristallisiert; farblose Blättchen vom Smp. 132—133°.

$C_{10}H_{17}ON$	Ber. C 71,01	H 10,07	N 8,48%
(167,23)	Gef. ,, 70,81	,, 10,25	,, 8,38%

Dimethyl-[chinuclidyl-(3)]-carbinol (IIIh). 1 g des Carbinols Ih wurde in 10 ml Methanol über *Raney*-Nickel (Aktivität W 7²⁰); aus 1 g Legierung) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Farblose Blättchen, Smp. 110°, welche mit authentischem IIIh, Smp. 111—112°²³), keine Smp.-Depression gaben.

2-Isopropyl-3-carbomethoxy-chinuclidin (VIIa). Eine aus 2,43 g (0,1 g-Atom) Magnesium und 11,5 g (0,093 Mol) Isopropylbromid in 120 ml abs. Äther hergestellte Lösung von Isopropylmagnesiumbromid wurde unter Rühren und Eiskühlung mit einer Lösung von 5 g (0,03 Mol) 3-Carbomethoxy-dehydrochinuclidin⁶) in 50 ml abs. Äther im Verlauf von 10 Min. versetzt. Während der Zugabe fiel ein farbloser, schleimiger Niederschlag aus. Das Gemisch wurde noch 16 Std. bei 22° und 2 Std. unter Rückfluss weitergerührt und dann mit 50 ml 2-n. Salzsäure zersetzt. Die abgetrennte Ätherschicht wurde mit 10 ml 2-n. Salzsäure gewaschen. Die vereinigten salzsäuren Lösungen wurden mit Kaliumcarbonat gesättigt und viermal mit je 70 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der schwach gelbe, ölige Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Die Hauptmenge der Verbindung VIIa ging zwischen 123 und 125°/11 Torr als farbloses, viskoses Öl über, $n_D^{23} = 1,4701$. Bei längerem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Destillat trüb.

Pikrat: aus Methanol, Smp. 188—190°.

Hydrochlorid: aus Methanol farblose Tafelchen, Smp. 198—199°.

$C_{12}H_{22}O_6NCl$	Ber. C 58,17	H 8,95	N 5,65%
(247,75)	Gef. ,, 57,95	,, 8,86	,, 5,50%

Hydroperchlorat: aus Äthanol-Äther farblose Stäbchen, Smp. 175—177° (Zers.).

$C_{12}H_{22}O_6NCl$	Ber. C 46,32	H 7,07	N 4,50%
(311,75)	Gef. ,, 46,22	,, 7,03	,, 4,51%

Methojodid: aus Äthanol-Äther farblose, glänzende Nadeln, Smp. 190—191°.

2-Isopropyl-3-carboxy-chinuclidin-hydrochlorid (VIIb). 0,5 g 2-Isopropyl-3-carbomethoxy-chinuclidin wurden in 15 ml 20-proz. wässriger Salzsäure gelöst und 48 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die farblose Lösung wurde im Vakuum zur Trockne

²³) Unveröffentlichte Versuche von Herrn F. Ostermayer in diesem Laboratorium.

eingedampft und der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 308—309°.

$C_{11}H_{20}O_2NCl$	Ber. C 56,52	H 8,62	N 5,99%
(233,74)	Gef. ,, 56,44	,, 8,60	,, 5,87%

Pikrat: aus Äthanol-Wasser tiefgelbe Nadeln, Smp. 243—246°.

3-Hydroxy-3-phenyl-chinuclidin (IIj). Aus 120 g (0,765 Mol) Brombenzol und 19 g (0,78 g-Atom) Magnesium wurde in 450 ml abs. Äther die *Grignard*-Verbindung hergestellt. Zu dieser Lösung wurde im Verlaufe einer Std. eine Lösung von 31 g (0,25 Mol) 3-Chinuclidin in 150 ml abs. Äther unter Eiskühlung und Rühren zugetropft, wobei sich ein schwarzer, ölig Niederschlag abschied. Darauf wurde 14 Std. bei 25° und 5 Std. unter Rückfluss weitergerührt. Nach dem Abkühlen wurde unter Eiskühlung mit Wasser zersetzt, mit konz. Salzsäure kongossauer gestellt und die Ätherschicht abgetrennt. Die salzsaure Lösung wurde noch zweimal mit je 200 ml Äther ausgezogen und dann mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht. Das ausfallene Magnesiumcarbonat wurde abfiltriert, dreimal mit je 100 ml Chloroform gewaschen, getrocknet und 15 Std. im *Soxhlet*-Apparat mit Chloroform extrahiert. Obiges wässrige Filtrat wurde sechsmal mit je 150 ml Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und auf dem Dampfbad eingeeengt. Der kristalline Rückstand (41 g, 81%) schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Pentan bei 160—164°. Zur weiteren Reinigung wurde IIj bei 165—175°/11 Torr sublimiert und noch zweimal aus abs. Äthanol-Petroläther umkristallisiert. Farblose Stäbchen, Smp. 166—168°.

$C_{13}H_{17}ON$	Ber. C 76,81	H 8,43	N 6,84%
(203,27)	Gef. ,, 76,47	,, 8,19	,, 6,89%

Methojodid: aus abs. Äthanol, Smp. 230—231°.

$C_{14}H_{20}ONJ$	Ber. C 48,70	H 5,84	N 4,05%
(346,23)	Gef. ,, 48,90	,, 6,10	,, 3,90%

3-Phenyl-dehydrochinuclidin (Ij). 10 g IIj wurden unter Eiskühlung portionenweise in 150 ml reinstes Thionylchlorid eingetragen und 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Hauptmenge des Thionylchlorids auf dem Dampfbad abdestilliert und der Rest im Vakuum entfernt. Der kristalline, stark hygroskopische Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und auf dem Dampfbad eingeeengt. Der schwachgelbe, ölige Rückstand destillierte bei 150—153°/11 Torr als farbloses Öl, $n_D^{25} = 1,4989$ (8,55 g, 95%), das beim Abkühlen kristallisierte. Aus Aceton-Pentan Kristalle vom Smp. 55—57°.

Pikrat aus Äthanol tiefgelbe Nadeln, Smp. 159—160°.

$C_{10}H_{18}O_7N_4$	Ber. C 55,07	H 4,38	N 13,28%
(414,37)	Gef. ,, 54,99	,, 4,11	,, 13,52%

Methojodid: farbloses Öl, das auch bei längerem Stehen über P_2O_5 nicht kristallisierte.

Hydroperchlorat: aus Aceton-Äthanol, Smp. 163—168°.

$C_{13}H_{16}O_4NCl$	Ber. C 54,65	H 5,64	N 4,90%
(285,74)	Gef. ,, 54,81	,, 5,85	,, 5,18%

Methoperchlorat: aus Aceton-Äthanol, Smp. 169—170°.

$C_{14}H_{18}O_4NCl$	Ber. C 56,09	H 6,05	N 4,67%
(299,77)	Gef. ,, 56,20	,, 6,12	,, 4,41%

3-Phenyl-chinuclidin (IIIj). 2 g 3-Phenyl-dehydrochinuclidin-hydroperchlorat wurden in 35 ml Methanol gelöst und unter Normalbedingungen über 10-proz. Palladium-Kohle hydriert, wobei 98% der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen wurden. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Digerieren mit Äther und schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol bei 152°.

$C_{13}H_{18}O_4NCl$	Ber. C 54,26	H 6,31	N 4,87%
(287,74)	Gef. ,, 54,11	,, 6,19	,, 4,66%

Pikrat: aus Äthanol-Äther derbe Nadeln, Smp. 143—145°.

$C_{19}H_{20}O_7N_4$	Ber. C 54,80	H 4,84	N 13,46%
(416,38)	Gef. ,, 55,03	„ 4,97	„ 13,26%

3-Hydroxy-3-(p-Dimethylaminophenyl)-chinuclidin (IIk). Aus 3,12 g (0,45 g-Atom) Lithiumfolie und 40 g (0,2 Mol) p-Bromdimethylanilin in 100 ml abs. Äther wurde eine Lösung von p-Dimethylaminophenyllithium hergestellt. Dazu wurde unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 3-Chinuclidin (8,8 g, 0,07 Mol) in 100 ml Äther innert 45 Min. zugetropft, wobei ein farbloser schlammiger Niederschlag ausfiel. Darauf wurde noch 10 Std. bei 22° und 6 Std. unter Rückfluss weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser gekühlt, mit 50 ml 2-n. Salzsäure zersetzt und mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, die salzsaure Lösung noch zweimal mit je 100 ml Äther ausgezogen, dann mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und sechsmal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende graublau-Öl (12,5 g) kristallisierte beim Abkühlen. IIk liess sich nur aus Benzol umkristallisieren und enthielt dann ein halbes Mol Kristallbenzol. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 75—80°, erstarrten beim weiteren Aufheizen, und schmolzen wieder bei 127—128°.

$C_{15}H_{22}ON_2, \frac{1}{2}C_6H_6$	Ber. C 75,77	H 8,76	N 9,83%
(285,41)	Gef. ,, 75,32	„ 8,68	„ 9,88%

Pikrat aus Aceton-Äther tiefrote Nadeln, Smp. 149—150° unter Wasserabspaltung. Die Schmelze kristallisierte bei weiterem Aufheizen wieder, um dann bei 201—204° zu schmelzen.

$C_{21}H_{25}O_8N_5$	Ber. C 53,15	H 5,28	N 14,80%
(475,45)	Gef. ,, 53,09	„ 5,28	„ 15,07%

Beim Versuch, aus IIk Salze von Mineralsäuren und quaternäre Salze herzustellen, entstanden die Salze des Wasserabspaltungsproduktes. So ergab zum Beispiel Methyljodid das Methojodid von Ik; aus Methanol-Äther farblose, glänzende Blättchen, Smp. 235—237° (Zers.).

$C_{16}H_{23}N_2J$	Ber. C 51,90	H 6,26	N 7,57%
(370,30)	Gef. ,, 51,63	„ 6,04	„ 7,62%

3-(p-Dimethylaminophenyl)-dehydrochinuclidin (Ik). 6 g IIk wurden mit 100 mg krist. Oxalsäure unter 11 Torr 30 Min. auf 200° erhitzt; bei einer Badtemperatur von 150° begann die Wasserabspaltung. Darauf wurde im Hochvakuum destilliert. Das 3-(p-Dimethylaminophenyl)-dehydrochinuclidin (Ik) ging bei 120—122°/0,05 Torr (Bad 145—147°) als farbloses, zähflüssiges Öl über (5,5 g, 98%), das beim Abkühlen erstarrte. Nach nochmaliger Destillation und einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther schmolzen die farblosen Kristalle bei 76—78°.

$C_{15}H_{20}N_2$	Ber. C 78,90	H 8,83	N 12,27%
(228,33)	Gef. ,, 78,68	„ 8,77	„ 12,22%

Pikrat: tief orangerote filzige Nadeln aus Aceton, Smp. 205—206°.

$C_{21}H_{23}O_7N_5$	Ber. C 55,14	H 5,07	N 15,31%
(457,43)	Gef. ,, 55,24	„ 4,99	„ 15,27%

Mono-hydroperchlorat: aus Aceton derbe Platten, Smp. 234—236°.

$C_{15}H_{21}O_4N_2Cl$	Ber. C 54,79	H 6,71%
(328,47)	Gef. ,, 54,95	„ 6,44%

Das Hydroperchlorat des 1-Methyl-3-(p-dimethylaminophenyl)-dehydrochinuclidinium-perchlorates kristallisierte aus abs. Äthanol in farblosen glänzenden Nadeln, Smp. 245—248° (Zers.).

$C_{16}H_{24}O_8N_2Cl_2$ (443,28)	Ber. C 43,18	H 5,42%	Gef. C 42,79	H 5,88%
-----------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

3-(p-Dimethylaminophenyl)-chinuclidin (IIIk). 1,64 g (0,005 Mol) 3-(p-Dimethylaminophenyl)-dehydrochinuclidin-hydroperchlorat wurden in 60 ml Eisessig gelöst und über 150 mg vorhydriertem PtO₂ hydriert. Nach Aufnahme von 123 ml Wasser-

stoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit je 10 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft, und der Rückstand bei einer Badtemperatur von 100–102° und 0,01 Torr durch Kurzwegdestillation gereinigt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pentan schmolz das 3-(p-Dimethylaminophenyl)-chinuelidin (IIIk) bei 65–67°; 1,08 g (94%).

$C_{15}H_{22}N_2$	Ber. C 78,21	H 9,63	N 12,16%
(230,34)	Gef. ,, 78,05	,, 9,70	,, 12,38%

3-Hydroxy-3-(p-methoxyphenyl)-chinuelidin (II I) und 3-(p-Methoxyphenyl)-dehydrochinuelidin (I I). Aus 11 g (0,453 Atom) Magnesium und 84 g (0,45 Mol) p-Bromanisol in 300 ml abs. Äther wurde eine Lösung von p-Anisylmagnesiumbromid hergestellt. Dazu wurde unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 18,8 g (0,15 Mol) 3-Chinuelidon in 100 ml abs. Äther im Verlauf von 0,5 Std. getropft, wobei sich ein schwarzes Öl abschied. Das Gemisch wurde noch 10 Std. bei 20° und 6 Std. unter Rückfluss weitergerührt. Dann wurde unter Eiskühlung mit 200 ml 1-n. Salzsäure und 110 ml konz. Salzsäure zersetzt. Der Äther wurde abgetrennt und die salzsaure Lösung zur Entfernung neutraler Bestandteile noch zweimal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die salzsaure Lösung wurde dann mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde mit 100 ml Chloroform nachgewaschen und 15 Std. mit Chloroform im Soxhlet-Apparat extrahiert.

Obiges wässriges Filtrat wurde noch viermal mit je 200 ml Chloroform extrahiert. Alle Chloroformlösungen wurden verinigt und nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat eingengt. Der ölige, hellbraune Rückstand wurde mit 30 ml Aceton versetzt und auf 0° abgekühlt. Die dabei ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert; 9,3 g (28%) Smp. 148 bis 155°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Aceton schmolz das 3-Hydroxy-3-(p-methoxyphenyl)-chinuelidin (farblose Nadeln) bei 160–161°.

$C_{14}H_{18}O_2N$	Ber. C 72,07	H 8,21	N 6,00%
(233,30)	Gef. ,, 72,33	,, 8,19	,, 6,22%

Die vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand destilliert. Die aus II bestehende Hauptmenge ging bei 100–102°/0,05 Torr (Bad 127–130°) als farbloses, viskoses Öl über, das beim Abkühlen erstarrte; Smp. 62–68°; 9,9 g (31%). Aus Methanol-Wasser wachsartige, glänzende, kristallwasserhaltige Blättchen, Smp. 45–55°. Nach 40-stündigem Trocknen bei 40°/0,01 Torr schmolz das 3-(p-Methoxyphenyl)-dehydrochinuelidin (II) bei 63–67°.

$C_{14}H_{17}ON$ (215,28)	Ber. C 78,10	H 7,96%	Gef. C 78,30	H 8,25%
---------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Hydroperchlorat: farblose Kristalle aus Äthanol-Äther, Smp. 161° (Zers.).

$C_{14}H_{18}O_5NCl$	Ber. C 53,25	H 5,75	N 4,44%
(315,76)	Gef. ,, 53,28	,, 5,85	,, 4,44%

Methoperchlorat: farblose Kristalle aus Äthanol-Äther, Smp. 163–165° (Zers.).

$C_{15}H_{20}O_5NCl$	Ber. C 54,63	H 6,12	N 4,25%
(329,79)	Gef. ,, 54,73	,, 6,12	,, 4,20%

Methojodid: aus Äthanol-Äther, farblose Kristalle, Smp. 184–188° (Zers.).

Pikrat: aus Aceton-Äthanol, lange hellgelbe Nadeln, Smp. 195–197°.

3-(p-Methoxyphenyl)-chinuelidin (III I). 0,64 g Hydroperchlorat von II wurden in 20 ml Methanol gelöst und über 150 mg 10-proz. Palladium-Kohle unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 59,5 ml Wasserstoff (30 Min.) kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand aus Äthanol-Äther umkristallisiert; farblose Würfel, Smp. 127–129°.

$C_{14}H_{20}O_5NCl$	Ber. C 52,92	H 6,17	N 4,41%
(317,87)	Gef. ,, 52,75	,, 6,17	,, 4,41%

3-(p-Hydroxyphenyl)-dehydrochinuclidin (Im). 1 g II wurde mit 3 g Pyridin-hydrochlorid und 1,5 g Pyridin-hydrobromid vermischt und 1 Std. auf 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die braunrot gefärbte Schmelze mit 10 ml 4-n. wässriger NaOH versetzt und die Lösung dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit 15 ml 2-n. NaOH gewaschen und nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat eingedampft. Der ölige Rückstand wurde im Vakuum vom Pyridin befreit. Zurück blieben 390 mg kristallisiertes Ausgangsmaterial II.

Die wässrige alkalische Lösung wurde mit CO₂ gesättigt und vom entstandenen braunen Niederschlag abfiltriert, der mit Chloroform gewaschen wurde. Das wässrige Filtrat wurde dann fünfmal mit je 25 ml Chloroform extrahiert, die Auszüge wurden mit dem Waschchloroform vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der schwachgelbe, kristalline Rückstand (256 mg) wurde im Hochvakuum sublimiert. Zwischen 147 und 160°/0,05 Torr (Badtemperatur) gingen 160 mg farblose Kristalle von Im über. Aus Methanol Smp. 230—231° (Zers.).

C ₁₃ H ₁₅ ON	Ber. C 77,58	H 7,51	N 6,97%
(201,26)	Gef. ,, 77,52	,, 7,50	,, 6,96%

Methoperchlorat: aus Aceton-Äther, Smp. 180° Zers.

C ₁₄ H ₁₈ O ₅ NCl	Ber. C 53,25	H 5,75	N 4,44%
(315,76)	Gef. ,, 53,14	,, 5,78	,, 4,57%

Methojodid: farblose Nadeln, aus Methanol-Äther, Smp. 205—207°.

3-(p-Hydroxyphenyl)-chinuclidin (IIIIm). 1 g IIII wurde in 20 ml 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure gelöst und 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand in 10 ml 4-n. Natronlauge gelöst. Die alkalische Lösung wurde zur Entfernung eventuell noch vorhandenen Methyläthers IIII zweimal mit je 20 ml Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge mit 10 ml 2-n. NaOH gewaschen. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden mit CO₂ gesättigt, der kristalline Niederschlag abfiltriert und mit 10 ml Wasser nachgewaschen; 0,8 g (79%), Smp. 192—199°. Aus Äthanol kristallisierte das 3-(p-Hydroxyphenyl)-chinuclidin in farblosen Nadeln, Smp. 201—202°.

C ₁₃ H ₁₇ ON	Ber. C 76,81	H 8,43	N 6,89%
(203,33)	Gef. ,, 76,99	,, 8,58	,, 6,98%

Zu demselben Produkt gelangte man bei der Hydrierung von 3-(p-Hydroxyphenyl)-dehydrochinuclidin (Im) über Palladium in Methanol.

2-Nitro-3-(p-nitrophenyl)-dehydrochinuclidin (VIIIb) und 2-Nitro-3-phenyl-dehydrochinuclidin (VIIIa). 2 g (0,0108 Mol) 3-Phenyl-dehydrochinuclidin (Ij) wurden in einem mit Eis-Kochsalz gekühlten Gemisch von 20 ml Essigsäureanhydrid und 3,5 ml rauchender Salpetersäure (d = 1,425) gelöst, und das Reaktionsgemisch 18 Std. bei 23° gehalten. Während dieser Zeit schieden sich allmählich fast farblose Kristalle ab, und die Lösung färbte sich hellgrün. Dann wurde das Gemisch auf 0° abgekühlt, die über den Kristallen stehende Lösung abdekantiert und die Kristalle zweimal mit je 5 ml Essigsäure gewaschen. Die Essigsäure wurde mit der abdekantierten Lösung vereinigt.

Die aus der Dinitroverbindung VIIIb bestehenden Kristalle (0,8 g, Smp. 200—202°) waren in allen organischen Lösungsmitteln schwer-, und in Wasser, verd. Laugen und Säuren unlöslich, etwas löslich in konz. Mineralsäuren. Zur Reinigung wurde bei 120° (Badtemperatur)/0,05 Torr sublimiert und zweimal aus sehr viel Aceton umkristallisiert: schwachgelbe Blättchen, Smp. 201—202°.

C ₁₃ H ₁₃ O ₄ N ₃	Ber. C 56,72	H 4,73	N 15,28%
(275,27)	Gef. ,, 56,69	,, 4,58	,, 15,21%

100 mg der Dinitroverbindung wurden in 10 ml konz. Salzsäure gelöst und die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der kristalline Rückstand, Smp. 240—267°, war nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol wieder vollständig in die freie Base VIIIb übergegangen. Die Dinitroverbindung VIIIb wurde durch 48-stündiges Erhitzen mit 10 ml Methyljodid unter Rückfluss nicht verändert.

Die obige abdekantierte Nitrierlösung wurde auf 30 g Eis gegossen und dann im Vakuum auf ca. 10 ml eingengt, wobei sich allmählich farblose Kristalle abschieden. Die entstandene Suspension wurde mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und fünfmal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat auf dem Dampfbad eingengt. Der braune, ölige Rückstand wurde mit 15 ml Aceton versetzt und abgekühlt. Die aus der Dinitroverbindung VIIIb bestehenden Kristalle (285 mg) wurden abfiltriert; nach einmaligem Umkristallisieren, aus Aceton Smp. 201°. Gesamtausbeute an VIIIb 1,085 g (36%).

Die vereinigten Mutterlaugen wurden zur Trockne eingedampft und der ölige Rückstand bei 11 Torr destilliert. Bei 160–170° Badtemp. ging das 2-Nitro-3-phenyl-dehydrochinuclidin (VIIIa) als tiefgelbes Öl über (0,45 g, 18%), das beim Abkühlen erstarrte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther tiefgelbe Tafeln, Smp. 66–67°.

Auch von dieser Verbindung konnten keine Salze hergestellt werden.

$C_{13}H_{14}O_2N_2$	Ber. C 67,81	H 6,13	O 13,90%
(230,26)	Gef. „ 67,68	„ 6,18	„ 14,14%

500 mg 2-Nitro-3-(p-nitrophenyl)-dehydrochinuclidin (VIIIb) ergaben bei der erschöpfenden Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung 100 mg (31%) p-Nitrobenzoesäure. 500 mg 2-Nitro-3-phenyl-dehydrochinuclidin (VIIIa) ergaben unter gleichen Bedingungen 60 mg (22%) Benzoessäure.

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), zum Teil Herrn E. Thommen in diesem Institut.

SUMMARY.

Dehydroquinuclidine (Ia) and several 3-substituted derivatives have been prepared and reduced to the corresponding quinuclidines.

As is predictable from stereoelectronic considerations, the properties of dehydroquinuclidines are different in many respects from those of normal tertiary vinylamines.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

228. Synthese und Reaktionen von β -(2-Oxo-3-methyl-3-carbäthoxy-6-cyclohexen-1-yl)-propionsäure-äthylester. Versuche zur Synthese von Verbindungen der Steroidreihe.

5. Mitteilung

von H. Aebli¹⁾ und C. A. Grob.

(10. X. 57.)

Die im Titel genannte Verbindung I²⁾ wurde für Modellversuche benötigt. Von den zur Herstellung des unbekanntenen Cyclohexenonderivates in Frage kommenden Methoden schien die in einfacheren

¹⁾ Vgl. Dissertation *Horst Aebli*, Basel 1955.

²⁾ Die I entsprechende Verbindung mit einer Essigsäure-Seitenkette wurde im Verlaufe dieser Arbeit von *B. K. Bhattacharya & P. Sengupta*, *Nature* **170**, 710 (1952), auf anderem Wege hergestellt; vgl. ferner *J. O. Jelek, V. Simek & M. Protiva*, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **19**, 333 (1954).