

de TiCl_4 dans le domaine $650\text{--}900\text{ cm}^{-1}$ (fig.). Le nombre des substances étudiées n'est pas suffisant pour que nous puissions relier la présence de ces nouvelles fréquences à celle du groupe $-\text{OTiCl}_3$.

Considérations finales. – L'interprétation donnée ci-dessus des fréquences observées nous suggère pour ces composés nouveaux les structures données dans le tableau 3. Elles s'accordent à la fois avec la composition chimique, les spectres d'absorption IR. et l'hypothèse d'un indice de coordination 4 pour le zinc et 6 pour le titane.

Nous suggérons également que les liaisons de coordination entre deux groupes $-\text{TiCl}_3$ peuvent se faire par des ponts $\text{Cl}\dots\text{Ti}$, comme l'ont montré BRÄNDEN & LINDQVIST¹³⁾ avec l'analyse aux rayons X pour la structure de $[\text{TiCl}_4(\text{POCl}_3)_2]_2$.

Nous exprimons notre reconnaissance au BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE, de Genève, et au Fonds FRÉDÉRIC L'IRMENICH, géré par la SOCIÉTÉ ACADÉMIQUE DE GENÈVE, dont deux de nous (J. G. et G. P. R.) étaient boursiers au moment des recherches présentées ici.

SUMMARY

The preparation of complex compounds between ZnCl_2 or TiCl_4 and *p*-hydroxy-, *o*-hydroxy- and hydroxy-2-methyl-5-acetophenone is described. Some of these compounds have been isolated as intermediate complexes of FRIES rearrangements catalyzed by TiCl_4 . ZnCl_2 forms addition compounds whereas with TiCl_4 elimination of HCl occurs. The IR. absorption spectra are examined and probable structures proposed for the compounds. The electronic acceptor group $-\text{OTiCl}_3$ is found to be weaker than TiCl_4 and about as strong ZnCl_2 when dative bonds are formed.

Laboratoire de Chimie Physique
Université de Genève

¹³⁾ C. I. BRÄNDEN & I. LINDQVIST, Acta chem. scand. 14, 726 (1960).

298. Solvolyse von 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidin. Zur Kenntnis der Heterocinchonin-Umlagerung

Chinuclidin-Reihe, 7. Mitteilung

von V. Braschler, C. A. Grob und A. Kaiser

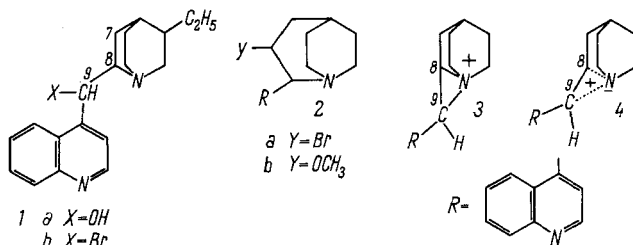
(21. IX. 63)

Substitutionsreaktionen an C-9 von China-Alkaloiden (vgl. Formel 1) werden häufig von einer reversiblen Umlagerung begleitet, durch welche Derivate der sog. Hetero-Basen entstehen¹⁾. So erhielt RABE²⁾, der Entdecker dieser Umlagerung, bei der Behandlung von Hydrocinchonin (1a) mit Phosphorbromid neben dem normalen Bromid (1b) geringe Mengen eines isomeren Bromids, das er als 1-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-Derivat (2a) formulierte. Ferner soll der Heterocinchonin-

¹⁾ R. B. TURNER & R. B. WOODWARD, «The Alkaloids», herausgegeben von R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, Bd. III, S. 1, New York 1953.

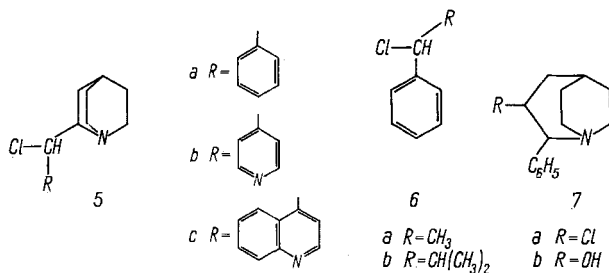
²⁾ P. RABE, Liebigs Ann. Chem. 561, 132 (1949).

Äther (2b) in hoher Ausbeute entstehen, wenn die epimeren Bromide (1b) mit Silbersalzen in Methanol umgesetzt werden.



Von RABE's Formulierung (2) der «Hetero-Basen» ausgehend, zogen TURNER & WOODWARD¹⁾ zwei im Verhalten des Chinuclidin-Stickstoffatoms unterscheidbare Umlagerungswege in Betracht. Im einen Fall sollte die Ionisierung der modifizierten Hydroxylgruppe des Hydrocinchonins (1a) unter Beteiligung des Stickstoffatoms N-1 zum cyclischen Ammoniumsalz (3) führen. Anschliessender Angriff eines Nucleophils an C-8 und C-9 des Dreiringes führt dann zu einem Substitutionsprodukt der hetero- bzw. normalen Reihe (2 bzw. 1). In Anbetracht der grossen Spannung, welche ein Äthylenimonium-Ion der Struktur (3) aufweisen müsste, wurde auch eine gewöhnliche WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung diskutiert, bei welcher die N-(C-8)-Bindung gemäss 4 an das kationische Zentrum C-9 wandert, und zwar ohne Beteiligung des nicht-bindenden Elektronenpaares an N-1. Da die Umlagerung von 1,2-Halogenaminen normalerweise über Äthylenimonium-Ionen verläuft³⁾, müsste dieser Reaktionsweg den besonderen stereoelektronischen Verhältnissen in Chinuclidin-Derivaten zuzuschreiben sein.

RABE's Resultate und Deutungsversuche werfen eine Reihe von Fragen auf, deren Beantwortung mit China-Alkaloiden auf beträchtliche experimentelle Schwierigkeiten stösst, und zwar wegen der vier Asymmetriezentren, welche die Bildung mehrerer, schwer trennbarer stereoisomerer Derivate zur Folge haben. Es schien daher zweckmässiger, das Verhalten von einfacheren, aber ähnlich gebauten Chinuclidin-Derivaten zu untersuchen, wie etwa der phenyl-, pyridyl(-4)- und chinoly(-4)-substituierten 2-Chlormethylchinuclidine (5a-c).



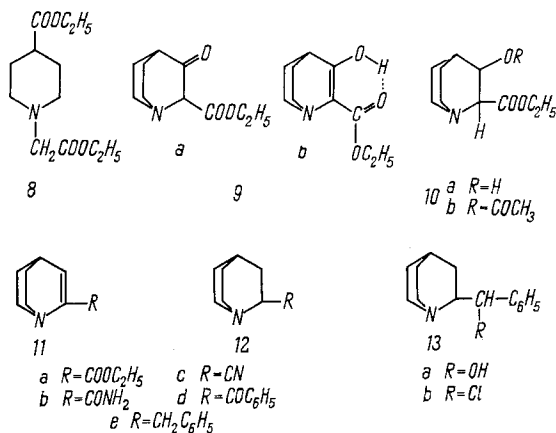
Zunächst sollte geprüft werden, ob die Ionisierung des Chloratoms in 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidin (5a) durch das Stickstoffatom des Chinuclidin-Restes unter

³⁾ Vgl. die Übersicht über Nachbargruppen-Effekte von W. LWOWSKI, *Angew. Chem.* 70, 483 (1958).

Bildung eines Äthylenimonium-Salzes gemäss (3) unterstützt wird. Eine solche Nachbargruppen-Beteiligung müsste sich in einer im Vergleich zu α -Phenyläthylchlorid (6a) erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit äussern. Von besonderem Interesse war die Frage, ob das Auftreten einer Heterocinchonin-Umlagerung an die Anwesenheit eines Pyridin- bzw. Chinolin-Restes gebunden ist und ob also im Falle des Benzol-Derivates (5a) eine Umlagerung zum 1-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-Derivat (7a, R = Halogen, oder 7b, R = OH) eintritt.

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst die Synthese des bisher unbekanntenen Chlorides (5a) aus Chinuclidin-2-carbonsäureester (12a), welcher auf neuem Wege hergestellt wurde, beschrieben. Anschliessend wird über einen Vergleich der Reaktivität von (5a) und (6a) in «80%» Äthanol sowie über die Produkte der Solvolyse von (5a) in wässrigem Aceton berichtet⁴).

Synthesen. Umsetzung des bekannten 1-Carbäthoxymethyl-4-carbäthoxy-piperidins (8) mit Kaliumäthylat in siedendem Toluol und anschliessende Zerlegung des gebildeten Kaliumsalzes mit Säure führte in guter Ausbeute zu 3-Keto-chinuclidin-2-carbonsäure-äthylester (9)⁵). Das IR.-Spektrum der kristallinen Verbindung in KBr zeigte statt normaler Keto- und Ester-Banden diejenigen der konjugiert chelatisierten Enolform (9b) bei 3,25 und 6,12 μ ⁶). In Methylenechlorid-Lösung hingegen lag auf Grund der Absorption bei 5,80 und 5,74 μ die Ketoester-Form (9a) vor. Mit Ferrichlorid in wässrigem Methanol gibt die Verbindung eine intensive rotviolette Färbung.



Die Hydrierung des relativ sauren β -Ketoesters (9) über Nickel verlief nur glatt in Gegenwart einer Base wie Triäthylamin. Sie führte in fast quantitativer Ausbeute zu einem Gemisch der *cis-trans*-isomeren 3-Hydroxy-chinuclidin-2-carbonsäure-äthylester (10a), von welchen einer durch Kristallisation, der zweite aber erst durch Chromatographie in reiner Form abgetrennt werden konnte. Der höher

⁴) Auszug aus der Dissertation VERENA BRASCHLER, Basel 1960.

⁵) Der Ketoester (9) ist gleichzeitig und auf demselben Wege von L. N. YAKHONTOV & M. V. RUBTSOV, *Ž. obšč. Chim.* 29, 2343 (1959), hergestellt worden; zitiert nach *Chem. Abstr.* 54, 9945 (1960).

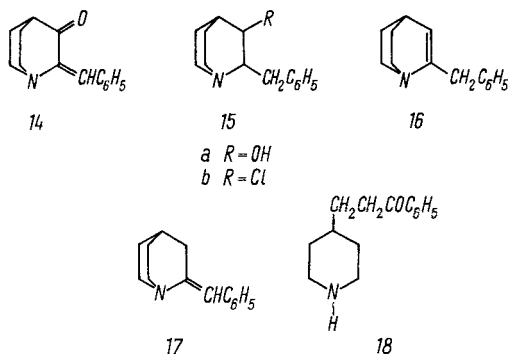
⁶) R. S. RASMUSSEN & R. R. BRATTAIN, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 1073 (1949).

schmelzenden, in unpolaren Lösungsmitteln weniger löslichen Form wird die *trans*-Konfiguration der Hydroxyl- und Carbäthoxy-Gruppen zugeschrieben. Dafür spricht auch die bei diesem Isomeren leichter erfolgende Abspaltung von Wasser beim Erhitzen mit Acetanhydrid, eine Reaktion, welche als intramolekulare *cis*-Eliminierung des intermediär gebildeten Acetats (10b) formuliert werden kann⁷). Zur Herstellung des so entstehenden 2-Carbäthoxy-2-dehydrochinuclidins (11a) kann das Gemisch der isomeren Hydroxyester (10a) verwendet werden.

Das aus (11a) hergestellte ungesättigte Amid (11b) liefert bei der Wasserabspaltung 2-Cyano-2-dehydrochinuclidin (11c), allerdings in mässiger Ausbeute. Vorteilhafter ist es, den ungesättigten Ester (11a) zu 2-Carbäthoxychinuclidin (12a) zu hydrieren und diesen mit Ammoniak in das bekannte Amid (12b)⁸) überzuführen. Durch Wasserabspaltung mit Phosphorpentoxid in Gegenwart von Triäthylamin entsteht daraus in guter Ausbeute das bereits in der Literatur erwähnte 2-Cyanochinuclidin (12c)^{8a}).

2-Cyanochinuclidin (12c) geht durch Addition von Phenylmagnesiumbromid und anschliessende Hydrolyse in 2-Benzoylchinuclidin (12d) über. Reduktion der Keto-gruppe mit Lithiumalanat liefert ein Gemisch der beiden diastereomeren 2-(α -Hydroxybenzyl)-chinuclidine (13a) vom Smp. 140° bzw. 76°. Da beide Alkohole mit Thionylchlorid dasselbe Gemisch diastereomerer 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidine (13b) liefern, kann auf ihre Trennung verzichtet werden. Die beiden Chloride (13b) lassen sich durch fraktionierte Kristallisation trennen und gehen durch Hydrierung über Palladium in 2-Benzylchinuclidin (12e) über. Sie sind somit ohne Umlagerung aus den Alkoholen (13a) entstanden.

Das zum Vergleich benötigte, bisher unbekannte 2-Benzylchinuclidin (12e) wurde auch auf folgende Weise hergestellt: 2-Benzyliden-3-chinuclidon (14) wurde in bekannter Weise⁹) zum Gemisch der stereoisomeren 2-Benzyl-3-hydroxy-chinuclidine (15a) hydriert. Mit Thionylchlorid entstanden nebeneinander 3-Chlor-2-benzyl-chinuclidin (15b) und 2-Benzyl-2-dehydrochinuclidin (16), welche durch Hydrieren ebenfalls 2-Benzylchinuclidin (12e) lieferten. Obwohl es sich beim 2-Benzyl-2-dehydrochinuclidin (16) formal um ein tertiäres Enamin handelt, weist



⁷) Vgl. die Übersicht von C. H. DEPUY & R. W. KING, Chem. Reviews 60, 431 (1960).

⁸) a) M. V. RUBTSOV & M. J. DOROKHOVA, Doklady Akad. Nauk SSSR. 88, 843 (1953); zitiert nach Chem. Abstr. 48, 3975 (1954). – b) C. A. GROB & E. RENK, Helv. 37, 2119 (1954).

⁹) L. H. STERNBACH & S. KAISER, J. Amer. chem. Soc. 74, 2215 (1952).

dessen UV.-Spektrum die für diese Klasse typische, intensive Absorptionsbande bei ca. 230 m μ nicht auf¹⁰). Vielmehr zeigt es wie sein Vorläufer, das 2-Benzyl-3-hydroxy-chinuclidin (15a), lediglich die schwache Absorption des unkonjugierten Benzolringes bei 259 m μ (log ϵ = 2,36). Über diese sterische Hinderung der Vinylamin-Mesomerie¹¹) wird noch ausführlicher berichtet werden.

2-Benzylchinuclidin (12e) entsteht schliesslich auch bei der Hydrierung der *cis-trans*-isomeren 2-Benzylidenchinuclidine (17). Diese bei Raumtemperatur öligen Verbindungen entstehen in guter Ausbeute durch stereospezifische HCl-Abspaltung aus den diastereomeren 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidinen (13a und b) mit Kaliumhydroxid. Die beiden 2-Benzylidenchinuclidine (17) weisen, wie die Verbindung (16), keine für Vinylamin-Mesomerie sprechende UV.-Absorption auf, doch besitzen sie die für Styrol-Derivate charakteristische Absorption bei 249 m μ , log ϵ = 3,95 bzw. 4,02. Vermutlich handelt es sich beim Isomeren mit der intensiveren Absorption um die sterisch bevorzugte Form mit *cis*-ständigem Phenylrest und Stickstoffatom. Schliesslich weisen (17) und (16) die für Vinylamine charakteristische, leichte Hydrolysierbarkeit mit verdünnten Säuren nicht auf.

Solvolyse. Die RG.-Konstanten erster Ordnung der beiden diastereomeren 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidine (13b) in «80%» Äthanol betragen bei 78° 6,6 · 10⁻³ min⁻¹ (Isomeres A) und 7,4 · 10⁻³ min⁻¹ (Isomeres B). Die von WARD¹²) im gleichen Lösungsmittel bestimmte RG.-Konstante von α -Phenyläthylchlorid (6a) beträgt bei 78° 270 · 10⁻³ min⁻¹ und ist somit ca. 40mal grösser. Eine Beteiligung des Stickstoffatoms bei der geschwindigkeitsbestimmenden Ionisierung obiger Verbindungen (13b) kann daher ausgeschlossen werden.

Zur Aufklärung der Solvolysenprodukte wurden die Chloride (13b) in wässrigem Aceton bei 68° umgesetzt, und zwar in Gegenwart von einem Äquivalent Kaliumhydroxid oder vier Äquivalenten Triäthylamin zur Neutralisation der gebildeten Säure. Unerwarteterweise entstanden zum grossen Teil undestillierbare, harzige Produkte. Aus dem destillierbaren Anteil konnten durch Chromatographie Gemische der *cis*- und *trans*-2-Benzylidenchinuclidine (17) und der diastereomeren 2-(α -Hydroxybenzyl)-chinuclidine (13a) abgetrennt werden. Ausser diesen Eliminierungs- und Substitutions-Produkten enthielt das Destillat geringe Mengen eines öligen Aminoketons C₁₃H₁₇ON, welches ein kristallisiertes Hydrochlorid lieferte. Bei der Hydrolyse von (13b) in wässrigem Aceton in Gegenwart von Silberoxid oder Silberacetat entstanden dieselben Produkte in etwas besserer Ausbeute, indem der verharzte Anteil zurückging.

Das oben erwähnte, nicht identifizierte Aminoketon enthält ein Kohlenstoffatom weniger als das Ausgangsmaterial. Es kann sich somit nicht um das Produkt einer «Heterocinchonin-Umlagerung», wie das 1-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-Derivat (7b), handeln. Obwohl das IR.-Spektrum der Verbindung die Bande eines Arylketons bei

¹⁰) N. J. LEONARD & D. M. LOCKE, J. Amer. chem. Soc. 77, 437 (1955).

¹¹) Zur UV.-Absorption von 2-Dehydrochinuclidinen vgl. C. A. GROB, A. KAISER & E. RENK, Chemistry & Ind. 1957, 598; Helv. 40, 2170 (1957).

¹²) A. M. WARD, J. chem. Soc. 1927, 445. Für den Vergleich mit (13b) wäre ein Phenylalkyl-carbinylchlorid mit verzweigter Alkylgruppe, wie das α -Phenylisobutylchlorid (6b), geeigneter gewesen. Die RG. dieser Verbindung sollte aber infolge sterischer Beschleunigung eher grösser sein als diejenige von (6a). Der Reaktivitätsunterschied von 40 stellt somit ein Minimum dar.

5,95 μ aufwies, liegt auf Grund der Zusammensetzung auch nicht das β -Piperidyl-(4)-propiophenon (18) vor. Letzteres wäre das Produkt einer «Chinatoxin-Spaltung»¹³) des Alkohols (13a), welcher unter den Reaktionsbedingungen stabil ist.

Den Anzeichen nach treten bei der Hydrolyse der Chloride (13b) neben konventionellen Reaktionen tieferegreifende Veränderungen ein, in deren Verlauf sich eine konjugierte Carbonylverbindung unter Verlust eines Kohlenstoffatoms bildet. Diese Befunde scheinen dafür zu sprechen, dass der Eintritt einer «Heterocinchonin-Umlagerung» an die Anwesenheit eines Chinolin- oder Pyridin-Restes gebunden ist, was sich aber erst durch weitere Versuche wird abklären lassen.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT für einen Forschungskredit.

Experimenteller Teil

Die Smp. (KOFLER-Block) sind, wenn nicht anders vermerkt, korrigiert. Fehlergrenze $\pm 1^\circ$.

1-Carbäthoxymethyl-4-carbäthoxy-piperidin (8). Diese Verbindung wurde nach einer Vorschrift von H. U. DAENIKER hergestellt¹³). – Eine Lösung von 151 g (1,0 Mol) Isonicotinsäure-äthylester und 167 g (1,0 Mol) Bromessigsäure-äthylester in 500 ml Feinsprit lässt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen und kocht darauf das dunkelrote Gemisch 4 Std. unter Rückfluss. Die erhaltene alkoholische Lösung des Pyridiniumsalzes wird direkt mit 15 g 10-proz. Palladium-Kohle in einem Autoklaven von 2 l Inhalt bei 90° unter einem Anfangsdruck von 100 atm. Wasserstoff hydriert. Innerhalb von 30–60 Min. wird etwas mehr als die berechnete Menge von Wasserstoff (3 Mol) aufgenommen. Man nutschts darauf die Reaktionslösung vom Katalysator ab, wäscht mit etwas Alkohol nach und verdampft das Filtrat im Vakuum bei 50 – 60° Badtemperatur zur Trockne. Den halbkristallinen Rückstand versetzt man unter Umschütteln und äusserlichem Kühlen mit Eis nacheinander mit 500 ml eiskaltem Wasser, 500 ml Chloroform und einer eiskalten Lösung von 150 g Kaliumcarbonat in 250 ml Wasser. Nach Abklingen der starken Gasentwicklung wird das Gemisch in einen 2-l-Scheidetrichter transferiert und einige Zeit gut durchgeschüttelt. Nachdem sich die Schichten getrennt haben, wird die untere, organische Schicht abgetrennt und einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Die wässrigen Schichten werden mit 500 ml Chloroform nachgewaschen, die vereinigten Chloroformextrakte über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Destillation des öligen Rückstandes im Hochvakuum durch eine 20-cm-VIGREUX-Kolonnen ergibt, nach 4–8 g Vorlauf vom Sdp. bis $110^\circ/0,20$ Torr, 180–190 g (74–78%) 4-Carbäthoxy-piperidin-1-essigsäure-äthylester (8) (Sdp. 111 – $113^\circ/0,2$ Torr) als farbloses Öl. $d_{4}^{20} = 1,057$; $n_D^{20} = 1,4585$ (Lit.: Sdp. 101 – $103^\circ/0,01$ Torr¹⁴)).

2-Carbäthoxy-3-keto-chinuclidin (9). Die Reaktion wurde in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. 39,096 g (1,0 g-Atom) oxidfreies Kalium wurden unter 162 ml abs. Toluol auf 120° (Bad) erhitzt und durch heftiges Rühren pulverisiert. Darauf wurden 60 ml abs. Äthanol (47,3 g, 1,03 Mol) innerhalb 30 Min. zugetropft und so lange weitergerührt, bis alles Kalium gelöst war (ca. 10 Min.). Anschliessend wurde im Verlauf von 1,5 Std. eine Lösung von 100 g (0,412 Mol) 1-Carbäthoxy-methyl-4-carbäthoxy-piperidin in 250 ml abs. Toluol zugetropft und weitere 4 Std. bei 130° gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch allmählich dunkel verfärbte. Nach dem Abkühlen setzte sich das Kaliumenolat als dunkelbraune, glasige Masse an den Wänden des Reaktionsgefässes ab. Das Toluol wurde davon abdekantiert und mit 50 ml Wasser extrahiert. Der Rückstand im Kolben wurde in 300 ml Äthanol gelöst und mit dem wässrigen Auszug vereinigt. Diese Lösung wurde dann unter Rühren und Eiskühlung mit 100 ml $10N$ HCl auf pH 7 neutralisiert, wobei die Temperatur des Gemisches unterhalb 30° gehalten wurde. Anschliessend wurde auf 0° abgekühlt, das Kaliumchlorid abfiltriert und mit 150 ml Äthanol gewaschen. Das mit dem Waschkohol vereinigte Filtrat wurde mit ca. 2 ml Eisessig auf pH 4 gebracht und im Vakuum-Rotationsverdampfer auf ca. 200 ml eingengt. Die eingengte Lösung wurde mit 20 ml ges. $KHCO_3$ -Lösung versetzt und siebenmal mit je 200 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden

¹³) Dieses Verfahren gibt bessere Ausbeuten als das früher verwendete¹⁴). Wir danken Herrn Dr. H. U. DAENIKER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Überlassung der Vorschrift und grösserer Mengen dieses Esters.

¹⁴) C. A. GROB & E. RENK, Helv. 37, 1689 (1954).

über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der dunkle, ölige Rückstand (72 g), der beim Abkühlen kristallisierte, wurde im Hochvakuum destilliert und ergab, praktisch ohne Vorlauf, 57 g vom Sdp. 98–103°/0,02 Torr (Bad 130–140°) als schwachgelbes Öl, das in der Vorlage erstarrte. Zur weiteren Reinigung wurde einmal aus abs. Äthanol-Äther umkristallisiert, wobei 55 g (67%) farblose Prismen vom Smp. 116–120° erhalten wurden.

$C_{10}H_{15}O_3N$ (197,23) Ber. C 60,89 H 7,67 O 24,34% Gef. C 60,53 H 7,64 O 24,40%

cis- und trans-2-Carbäthoxy-3-hydroxy-chinuclidin (10a). 20 g (0,103 Mol) Ketoester (9) wurden in einem Gemisch von 80 ml abs. Triäthylamin und 100 ml abs. Äthanol gelöst und über ca. 5 g RANEY-Nickel unter Normalbedingungen hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert und mit 200 ml heissem Äthanol gewaschen. Das mit dem Waschalkohol vereinigte Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der kristalline, schwach grün gefärbte Rückstand lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton 10,9 g eines reinen *Isomeren A*, rechteckige farblose Tafeln, Smp. 147–148° (unkorr., subl.).

$C_{10}H_{17}O_3N$ (199,24) Ber. C 60,28 H 8,60 N 7,03% Gef. C 60,56 H 8,82 N 6,92%

Das obige Filtrat wurde eingedampft und der tiefgelbe kristalline Rückstand (9 g) an 200 g Alox (WOELM, alkalifrei, Aktivitätsstufe I) chromatographiert. Dabei wurden folgende Fraktionen eluiert: Mit Benzol und Benzol-Äther 1:1 2,34 g des obigen *Isomeren A*; mit Äther 4,7 g eines Isomergemisches Smp. 72–105°, aus dem kein einheitliches Produkt isoliert werden konnte; mit Äther-Chloroform 1:1 1,98 g farblose Kristalle, Smp. 87–92°, welche hauptsächlich aus dem *Isomeren B* bestanden, Smp. 100–102° uncorr.

$C_{10}H_{17}O_3N$ (199,24) Ber. C 60,28 H 8,60 N 7,03% Gef. C 60,53 H 8,58 N 6,97%

Methojodid von (10a): Aus Äthanol-Äther Tafeln, Smp. 175–178° uncorr. (Zers.).

$C_{11}H_{20}O_3NJ$ (341,20) Ber. C 38,72 H 5,91 N 4,10% Gef. C 38,72 H 6,16 N 4,01%

2-Carbäthoxy-2-dehydrochinuclidin (11a). 21,1 g Gemisch der isomeren Hydroxyester (10a) wurden mit 150 ml Acetanhydrid 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die tief dunkelbraune Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand zwischen 200 ml Äther und 50 ml 2N Salzsäure verteilt. Die Salzsäurelösung wurde abgetrennt und die ätherische Lösung noch zweimal mit 50 ml 2N HCl extrahiert. Die vereinigten salzsauren Auszüge wurden mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und anschließend 5mal mit 150 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet, durch Celite filtriert und eingedampft. Der ölige, nahezu farblose Rückstand wurde im Vakuum destilliert, wobei 14,4 g (75%) des ungesättigten Esters (11a), Sdp. 128–130°/12 Torr, als farbloses Öl erhalten wurden. $n_D^{25} = 1,4955$.

$C_{10}H_{15}O_2N$ (179,21) Ber. C 66,27 H 8,34 N 7,73% Gef. C 66,09 H 8,37 N 7,59%

Der Nachlauf, 1,1 g, Sdp. 130–163°/12 Torr, bestand auf Grund des IR.-Spektrums aus (11a) und acetyliertem Hydroxyester (10b).

2-Carbäthoxychinuclidin (12a). 12,7 g des ungesättigten Esters (11a) wurden in 65 ml Feinsprit über 600 mg 10-proz. Palladium-Kohle unter Normalbedingungen hydriert. Nach 1 Std. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Äthanol abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Ausbeute 12,1 g (95%), Sdp. 119–120°/11 Torr, $n_D^{25} = 1,4752$.

Das aus dem farblosen Öl hergestellte *Pikvat* schmolz nach einmaliger Kristallisation aus Äthanol bei 120° uncorr.

$C_{16}H_{20}O_9N_4$ (412,35) Ber. C 46,60 H 4,89 O 34,92% Gef. C 46,65 H 4,75 O 34,89%

2-Carbamoyl-2-dehydrochinuclidin (11b). 10 g (0,0553 Mol) ungesättigter Ester (11a) wurden in einem Autoklaven mit 150 ml einer gesättigten methanolischen Ammoniaklösung 15 Std. auf 100° erhitzt; dann wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende kristalline Amid, 7,5 g (90%), schmolz nach einmaliger Kristallisation aus Aceton bei 178–181°.

$C_8H_{12}ON_2$ (152,10) Ber. C 63,13 H 7,95 N 18,41% Gef. C 63,35 H 7,83 N 18,35%

2-Carbamoylchinuclidin (12b). – a) *Aus (11b)*: 5,45 g 2-Carbamoyl-dehydrochinuclidin wurden in 50 ml Methanol und 25 ml Wasser gelöst und unter Zusatz von RANEY-Nickel W 7 bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 2 Std. beendet. Der Katalysator wurde durch Celite abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Das farblose Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Aus Aceton 4,9 g (88%) farblose Kristalle vom Smp. 148–149° (Lit.: Smp. 143–145°^{8b}).

b) *Aus (12a)*: 1 g 2-Carbäthoxychinuclidin (12a) wurde mit 10 ml bei 20° mit Ammoniak gesättigtem Methanol im Bombenrohr 48 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen verblieben 0,81 g (94%) des rohen Amids. Aus Aceton Smp. 145–146°.

2-Cyan-2-dehydrochinuclidin (11c). 5,6 g (0,0373 Mol) des ungesättigten Amids (11b) in 45 ml Triäthylamin und 25 ml Chloroform wurden mit einem Gemisch aus 10,5 g Phosphorpentoxid und 50 g Seesand versetzt und dann 30 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das tiefbraune Gemisch wurde abgekühlt, die überstehende Lösung vom dunklen, zähen Öl abdekantiert und das Öl zweimal mit je 50 ml Äther gewaschen. Die abdekantierte Lösung wurde mit dem Äther vereinigt. Der ölige Rückstand wurde vorsichtig mit 50 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt und der entstandene Brei viermal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherauszüge wurden mit den obigen Extrakten vereinigt und nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat auf dem Dampfbad eingedampft. Aus dem dunkelbraunen, öligen Rückstand kristallisierten beim Abkühlen und Versetzen mit wenig Aceton 0,92 g Ausgangsmaterial vom Smp. 177–180°.

Die eingedampfte Mutterlauge ergab bei der Destillation 2 g (40%) Nitril als nahezu farbloses Öl, Sdp. 120–123°/11 Torr. Bei der Redestillation, Sdp. 120°/11 Torr; $n_D^{25} = 1,5068$.

$C_8H_{10}N_2$ Ber. C 71,61 H 7,51 N 20,88% Gef. C 71,40 H 7,62 N 20,58%

2-Cyanochinuclidin (12c) aus (12b). – a) *Mit Phosphorpentoxid*. 12,2 g 2-Carbamoylchinuclidin (12b) (0,079 Mol) wurden mit 22,5 g Phosphorpentoxid und 50 g Seesand gut vermischt und mit 90 ml abs. Triäthylamin und 60 ml abs. Chloroform 26 Std. unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Dabei bildete sich allmählich ein fester Bodenkörper. Nach dem Abkühlen wurde die klare, hellbraune Lösung von diesem abdekantiert, der Rückstand mit 75 ml Äther gewaschen und der Waschäther mit der abdekantierten Lösung vereinigt. Die vereinigten Lösungen wurden dann zur Entfernung eventuell noch gelöster Phosphorsäuren mit 20 ml gesättigter K_2CO_3 -Lösung geschüttelt, die ihrerseits noch einmal mit 20 ml Äther gewaschen wurden. Der Waschäther wurde mit der organischen Schicht vereinigt. Die organische Lösung wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und auf dem Dampfbad eingedampft. Der Rückstand kristallisierte teilweise.

Der obige, hauptsächlich aus Phosphorpentoxid und Seesand bestehende Rückstand wurde mit 100 ml Äther überschichtet, in 100 ml 2N K_2CO_3 -Lösung gelöst, mit fester Pottasche gesättigt und fünfmal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit dem obigen zusammen destilliert, wobei 8,25 g (76,5%) 2-Cyanochinuclidin (12c), Sdp. 105–121°/13 Torr, als hellgelbes Öl, das beim Abkühlen erstarrt, erhalten wurden.

Pikrat: Aus Aceton-Äthanol, Smp. 216–226° (Zers.) (Lit.: Smp. 212°^{8a}).

$C_{14}H_{15}O_7N_5$ (365,30) Ber. C 46,03 H 4,14 N 19,17% Gef. C 46,06 H 4,33 N 19,19%

Methojodid: Aus abs. Äthanol, Smp. 247–250° (Zers.).

$C_9H_{15}N_2J$ (278,16) Ber. C 38,86 H 5,44 N 10,07% Gef. C 39,10 H 5,48 N 9,96%

b) *Mit Acetanhydrid*. 9,4 g (0,061 Mol) (12b) wurden mit 50 ml Acetanhydrid und 50 ml Triäthylamin 10 Std. in einem Ölbad unter Rückfluss gekocht. Das fast schwarze Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand zwischen 30 ml 2N HCl und 100 ml Äther verteilt, der Äther abgetrennt und nochmals mit 30 ml 2N HCl extrahiert. – Die salzsauren Lösungen wurden mit gesättigter Pottaschelösung alkalisch gemacht und fünfmal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die ätherischen Auszüge wurden über Pottasche getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte bei der Destillation im Vakuum 4,0 g (48%) 2-Cyanochinuclidin, Sdp. 105–121°/13 Torr.

2-Benzoylchinuclidin (12d). In einem 750-ml-Vierhalskolben mit Rührer, Rückflusskühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr wurde ein Gemisch von 6,5 g Magnesiumspänen (0,268 g-At.), 70 ml abs. Äther und 5,2 g Brombenzol mit wenig Jod bis zum Beginn der Reaktion kurz erwärmt. Innert 35 Min. wurden dann 35 g Brombenzol in 100 ml abs. Äther so zugetropft, dass der Äther immer leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei eine dunkelgraue, klare Lösung entstand.

Zu dieser Lösung wurden innert 1 Std. unter Eiskühlung 17,4 g (0,128 Mol) 2-Cyanochinuclidin in 300 ml abs. Benzol getropft, der Äther abdestilliert und die benzolische Lösung 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Unter Eiskühlung wurde das Gemisch vorsichtig mit 200 ml Wasser zersetzt und dann mit 215 ml konz. HCl angesäuert. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und die Benzollösung nochmals mit 100 ml 2N HCl extrahiert. – Die vereinigten salzsauren Extrakte

wurden 2 Std. auf dem Dampfbad erwärmt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der hellbraune feste Rückstand wurde mit ca. 60 ml Wasser versetzt, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und fünfmal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösungen wurden über Pottasche getrocknet und auf dem Dampfbad eingengt. Der Rückstand kristallisierte beim Abkühlen und lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther 20,9 g (76%) 2-Benzoylchinuclidin als farblose Kristalle, Smp. 88–89,5°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 5,95 μ (Aryl-C=O).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ON}$ (215,28) Ber. C 78,10 H 7,96 N 6,51% Gef. C 77,83 H 8,05 N 6,63%

Der Rückstand der eingedampften Mutterlauge wurde bei 120–140°/11 Torr sublimiert und das Sublimat aus Äther kristallisiert, wobei weitere 1,35 g vom Smp. 86–89° erhalten wurden. Die Gesamtausbeute an 2-Benzoylchinuclidin betrug 22,25 g (81%).

Pikrat von (12d): Aus Alkohol, Smp. 174–178°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$ (444,39) Ber. C 54,05 H 4,54 N 12,61% Gef. C 54,28 H 4,70 N 12,42%

Methojodid von (12d): Mit Methyljodid in Aceton; farblose Kristalle. Aus Aceton, Smp. 196–198°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ONJ}$ (357,25) Ber. C 50,43 H 5,64 N 3,92% Gef. C 50,39 H 5,78 N 3,97%

Oxim von (12d). 1,0 g 2-Benzoylchinuclidin und 0,335 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 20 ml Methanol 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 2N K_2CO_3 die Base freigesetzt. Diese wurde mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Oxim schmolz roh bei 188–197°. Nach viermaliger Kristallisation aus Essigester farblose Kristalle, Smp. 194–195,5° (subl.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (230,25) Ber. C 73,01 H 7,88 N 12,17% Gef. C 72,74 H 8,00 N 12,23%

Das *Pikrat des (12d)-Oxims* wurde mit äthanolischer Pikrinsäure hergestellt und aus Äthanol umkristallisiert: Smp. 194–198° (subl.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{N}_5$ (459,41) Ber. C 52,28 H 4,61 N 15,25% Gef. C 52,34 H 4,70 N 14,98%

2-(α -Hydroxybenzyl)-chinuclidin (13a). Zu einer gerührten Suspension von 0,5 g (0,013 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Äther wurde unter Eiskühlung innert 10 Min. eine Lösung von 4,0 g 2-Benzoylchinuclidin (0,0186 Mol) in 50 ml abs. Äther getropft. Dann wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht und 12 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Anschliessend wurde das Gemisch tropfenweise mit 30 ml Eiswasser und mit 25 ml konz. HCl zersetzt und der Äther abgetrennt. – Der saure Auszug wurde mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt und fünfmal mit je 40 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das zurückbleibende kristalline Isomerenmisch (13a) wird direkt zur Herstellung der Chloride (13b) verwendet.

Durch wiederholte Kristallisation des Isomerenmisches aus Aceton wurden 800 mg (20%) *Isomer A* erhalten, Smp. 142–144°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}$ (217,30) Ber. C 77,38 H 8,81 N 6,45% Gef. C 77,33 H 8,98 N 6,35%

Pikrat: Aus Äthanol, Smp. 191–194°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_4$ (446,41) Ber. C 53,81 H 4,97 N 12,55% Gef. C 54,08 H 5,18 N 12,40%

Der Rückstand der eingedampften Mutterlauge (2,9 g) wurde an 60 g Aluminiumoxid (WOLLM, alkalifrei, Aktivitätsstufe I) chromatographiert. Petroläther bis Benzol eluieren farblose Kristalle des *Isomeren B*, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 75–76,5° schmolzen.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}$ (217,30) Ber. C 77,38 H 8,81 N 6,45% Gef. C 77,28 H 8,90 N 6,54%

Pikrat: Aus Äthanol, Smp. 183–186°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_4$ (446,41) Ber. C 53,81 H 4,97 N 12,55% Gef. C 53,59 H 5,12 N 12,62%

Äther bis Chloroform eluieren ein Gemisch beider Isomeren.

Isomere 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidine (13b). 3,0 g (0,014 Mol) Gemisch der isomeren Alkohole (13a) wurden unter Eiskühlung mit 30 ml Thionylchlorid versetzt und 12 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, zweimal Benzol zugeben und wieder abgedampft. Der hellbraune kristalline Rückstand wurde aus abs. Äthanol um-

kristallisiert. Die erste Fraktion bestand aus farblosen Stäbchen, die nach zweimaligem Umkristallisieren bei 242–245° schmolzen. Die weiteren Fraktionen waren ein Gemisch von Stäbchen und Würfelchen, das durch fraktionierte Kristallisation aus abs. Äthanol in zwei isomere Hydrochloride aufgetrennt wurde:

Hydrochlorid des Isomeren A: Aus abs. Äthanol-Äther Stäbchen, Smp. 238–240° uncorr.

$C_{14}H_{19}NCl_2$ (272,22) Ber. C 61,77 H 7,03 N 5,15% Gef. C 61,53 H 7,27 N 5,20%

Pikrat: Aus Äthanol, Smp. 183–186°.

$C_{20}H_{21}O_7N_4Cl$ (464,86) Ber. C 51,67 H 4,55 N 12,05% Gef. C 51,43 H 4,75 N 11,88%

Hydrochlorid des Isomeren B: Würfelchen, Smp. 245–249,5° (Zers.).

Pikrat: Aus Äthanol, Smp. 173–174° uncorr.

$C_{20}H_{21}O_7N_4Cl$ (464,86) Ber. C 51,67 H 4,55 N 12,05% Gef. C 51,85 H 4,71 N 11,78%

2-Benzylidenchinuclidin (17). – *Isomer A*. 1,89 g (0,008 Mol) 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidin (*Isomer A*) in 5 ml abs. Äthanol wurden mit einer Lösung von 3,5 g (0,0625 Mol) Kaliumhydroxid in 20 ml abs. Alkohol 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dabei färbte sich die Lösung gelb, und es begann sich allmählich Kaliumchlorid abzuscheiden. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig angesäuert und der grösste Teil des Alkohols im Vakuum abgedampft. Die saure wässrige Lösung wurde mit gesättigtem Kaliumcarbonat phenolphthalein-alkalisch gemacht und viermal mit je 25 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten gelben Pentanextrakte wurden über Kaliumcarbonat unter Zusatz von etwas Aktivkohle getrocknet und dann durch Celit filtriert. Das völlig farblose Filtrat wurde auf dem Dampfbad eingengt und der ölige Rückstand (1,39 g) destilliert. Bei 168–170°/12 Torr gingen 1,18 g (73%) als farbloses Öl über, das in der Kälte zu wachsartigen Kristallen erstarrte. – Das in fast quantitativer Ausbeute hergestellte *Pikrat* kristallisierte aus Äthanol in derben Nadeln; Doppel-Smp.: 149–150°, dann 167–169°.

$C_{20}H_{20}O_7N_4$ (428,40) Ber. C 56,07 H 4,67 N 13,08% Gef. C 56,11 H 4,81 N 12,79%

Isomer B. 500 mg 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidin (*Isomer B*) (0,002 Mol) und 1 g Kaliumhydroxid (0,0178 Mol) wurden in 10 ml abs. Äthanol gelöst und 14 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann wie oben aufgearbeitet. Das ölige Reaktionsprodukt, 394 mg, lieferte ein *Pikrat*, das aus Isopropanol-Aceton in flachen Nadeln kristallisierte; Doppel-Smp.: 162–163°, dann 180–181°.

$C_{20}H_{20}O_7N_4$ (428,40) Ber. C 56,07 H 4,67 N 13,08% Gef. C 56,18 H 4,89 N 13,04%

Mit dem *Pikrat* des oben beschriebenen Isomeren A wurde eine Smp.-Depression von 30° beobachtet.

2-Benzylidenchinuclidon-(3) (14). 7,5 g KOH wurden in 150 ml abs. Äthanol gelöst und mit 8,5 g Chinuclidon-hydrochlorid¹⁴⁾ (0,0525 Mol) und 15 g frisch destilliertem Benzaldehyd versetzt. Das sich rasch gelb färbende Gemisch wurde 10 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht und der Alkohol soweit als möglich auf dem Dampfbad abdestilliert. Der dunkelbraune Rückstand wurde in 25 ml Wasser und 25 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung aufgenommen und mit festem Kaliumcarbonat gesättigt. Das Gemisch wurde mit total 450 ml Äther extrahiert. Dann wurde die tiefbraune Ätherlösung fünfmal mit je 25 ml 4 N Salzsäure ausgezogen und die saure Lösung vorsichtig mit fester Pottasche alkalisch gemacht; dabei wurde das Benzylidenchinuclidon abgeschieden. Dieses wurde fünfmal mit je 50 ml Äther extrahiert, die Ätherlösung getrocknet, filtriert und auf dem Dampfbad eingedampft. Der Rückstand (13,5 g) lieferte nach wiederholtem Kristallisieren aus Methanol 8,07 g (81,5%) 2-Benzylidenchinuclidon, aus Methanol Smp. 134–137° (Lit.: Smp. 133°¹⁵⁾).

Pikrat: Aus Äthanol, Smp. 180–184°.

$C_{20}H_{18}O_8N_4$ (442,38) Ber. C 54,30 H 4,10 O 28,93% Gef. C 54,30 H 4,26 O 29,13%

2-Benzyl-3-hydroxy-chinuclidin (15a). 11,05 g 2-Benzylidenchinuclidon-(3) (0,052 Mol) wurden in 300 ml Methanol suspendiert und mit RANEY-Nickel unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, das schwach gelbe Filtrat auf dem Dampfbad eingengt und im Vakuum vollständig zur Trockne verdampft. Der fast farblose Rückstand wurde aus Aceton-Methanol

¹⁵⁾ G. R. CLEMO & E. HOGGARTH, J. chem. Soc. 1939, 1241.

kristallisiert. Fraktionierte Kristallisation lieferte 7,7 g (68,5%) eines der isomeren Alkohole (15a) (*Isomeres A*), Smp. 157–158° (Lit.: Smp. 154–156°⁹).

Pikrat von (15a): Aus Isopropanol, Smp. 128–132°.

$C_{20}H_{22}O_8N_4$ (446,41) Ber. C 53,81 H 4,97 O 28,67% Gef. C 54,03 H 5,00 O 28,58%

Hydrochlorid von (15a): Aus Methanol-Aceton-Äther, Smp. 203–207° (Lit.: Smp. 201–205°⁹).

$C_{14}H_{20}ONCl$ (253,76) Ber. C 66,25 H 7,94 Cl 13,97% Gef. C 65,99 H 8,04 Cl 13,90%

Die Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand (2,85 g) an 60 g Aluminiumoxid (WOELM, alkalifrei, Aktivitätsstufe I) chromatographiert. – Mit Petroläther-Benzol 1:1 wurden 1,5 g Kristalle eluiert, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 129–133° schmolzen (*Isomer B*) und mit dem oben erhaltenen Isomeren A eine deutliche Smp.-Depression ergaben.

$C_{14}H_{19}ON$ (217,30) Ber. C 77,38 H 8,81 N 6,45% Gef. C 77,28 H 8,73 N 6,63%

Pikrat des Isomeren B: Aus Isopropanol, Smp. 159–162°.

$C_{20}H_{22}O_8N_4$ (446,41) Ber. C 53,81 H 4,97 N 12,55% Gef. C 54,18 H 5,10 N 12,55%

Mit Äther bis Methanol wurden 1,3 g Gemisch der beiden isomeren Alkohole eluiert. Die Gesamtausbeute an 2-Benzyl-3-hydroxy-chinuclidin betrug 10,5 g (94%).

2-Benzyl-3-chlor-chinuclidin (15b) und 2-Benzyl-2-dehydrochinuclidin (16). 5,0 g 2-Benzyl-3-hydroxy-chinuclidin (*Isomer A*), Smp. 159–162°, wurden unter Rückfluss mit 50 ml Thionylchlorid während 70 Std. gekocht. Dann wurde die braune Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der braune Rückstand wurde in 15 ml Wasser gelöst und die Lösung mit fester Pottasche gesättigt. Dann wurde sechsmal mit je 50 ml Äther extrahiert, die braunen Ätherlösungen über Kaliumcarbonat und Tierkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der braune ölige Rückstand lieferte bei der Destillation im Hochvakuum zwei Fraktionen: a) 2,0 g, Sdp. 64–68°/0,01 Torr (Bad 96–110°); b) 1,9 g, Sdp. 76–95°/0,01 Torr (Bad 120–145°).

Die Fraktion a) wurde in einem Kugelrohr nochmals destilliert: Sdp. 62°/0,005 Torr, $n_D^{25} = 1,5485$, und ergab 2-Benzyl-2-dehydrochinuclidin (15b) als farbloses Öl, das beim Stehen bei –15° kristallisierte.

$C_{14}H_{17}N$ (199,28) Ber. C 84,37 H 8,60% Gef. C 83,34 H 8,67%

Pikrat von (15b): Aus Aceton, Smp. 200–205° unkorrt.

$C_{20}H_{20}O_7N_4$ (428,40) Ber. C 56,07 H 4,71 N 13,08% Gef. C 56,22 H 4,84 N 12,77%

Die Fraktion b) wurde in einem Kugelrohr nochmals destilliert: Sdp. 73–75°/0,005 Torr und ergab 2-Benzyl-3-chlor-chinuclidin (16) als gelbes Öl.

$C_{14}H_{18}NCl$ (235,75) Ber. N 5,94% Gef. N 5,94%

Pikrat von (16): Aus Isopropanol gelbe Stäbchen, Smp. 184–187°, dann Umwandlung in Platten, Smp. 201–203°.

$C_{20}H_{21}O_7N_4Cl$ (464,86) Ber. C 51,67 H 4,55 N 12,05% Gef. C 51,76 H 4,50 N 12,31%

Die Ausbeute an (15b) und (16) betrug 35% bzw. 41%.

2-Benzylchinuclidin (12e). – a) *Aus 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidin (13b)*. 500 mg (1,84 mmol) Chlorid-hydrochlorid (13b) wurden unter Normalbedingungen mit 50 mg 10-proz. Palladium Kohle in 25 ml Feinsprit hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach ca. 2 Std. beendet. Der Katalysator wurde durch Celite abfiltriert, mit etwas Alkohol nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand wurde das *Hydrochlorid von (12e)* in Form von feinen, farblosen Nadeln erhalten, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Äther bei 268–269° (subl.) schmolzen.

$C_{14}H_{20}NCl$ (237,76) Ber. C 70,71 H 8,48 N 5,89% Gef. C 70,57 H 8,48 N 5,85%

Pikrat von (12e): Aus Äthanol, Smp. 184–186°.

$C_{20}H_{22}O_7N_4$ (430,42) Ber. C 55,81 H 5,15 N 13,02% Gef. C 55,96 H 5,29 N 12,81%

b) *Aus den Benzylidenchinuclidinen A und B (17)*. Jeweils 200 mg der beiden Verbindungen wurden über Palladium-Kohle in Feinsprit unter Normalbedingungen hydriert. Die nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels zurückbleibenden Hydrierungsprodukte lieferten identische Pikrate und Hydrochloride.

Pikrat von (12e): Aus Äthanol, Smp. 183–186°.

Hydrochlorid von (12e): Aus Äthanol-Äther, Smp. 270–272°.

Beide Salze gaben mit den entsprechenden Derivaten von authentischem Benzylchinuclidin keine Smp.-Depression.

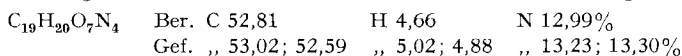
c) *Aus 2-Benzyl-3-chlor-chinuclidin (15b)*. 260 mg der Base (15b) in 5 ml Äthanol wurden über RANEY-Nickel hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit konz. K_2CO_3 -Lösung versetzt und ausgeäthert. Übliche Aufarbeitung der Ätherlösung lieferte ein Öl, welches mit ätherischer Pikrinsäure das Pikrat von 2-Benzylchinuclidin ergab. Aus Isopropanol Smp. 180,5–183,5°.

Solvolyse von 2-(α -Chlorbenzyl)-chinuclidin (13b) (Gemisch der Diastereomeren). – a) *Mit NaOH*: 2,0017 g (0,00735 Mol) Chlorid-hydrochlorid wurden mit 8 ml 1,0N Natronlauge und 32,4 ml Wasser versetzt und durch Zugabe von 32,4 ml Aceton in Lösung gebracht. Anschliessend wurde das Gemisch 24 Std. auf 68° erhitzt. Die Lösung wurde schon nach kurzer Zeit gelb, und es begannen sich farblose Öltropfen abzuscheiden. Nach dem Abkühlen wurde mit 2N Salzsäure auf Kongo angesäuert und dann im Vakuum bei 45° auf 20 ml eingeengt. Die eingeengte Lösung wurde mit gesättigtem Kaliumcarbonat bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt, wobei ein braunes, halbfestes Öl ausfiel. Die alkalische Lösung wurde mit viermal 20 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der braune, schaumige Rückstand (1,7 g) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Daher wurde an Alox (WOELM, alkalifrei-annähernd neutral, Aktivitätsstufe I) chromatographiert.

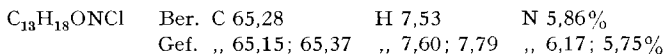
Mit Benzol-Äther 1:3 wurden 100 mg einer Substanz eluiert, die mit äthanolischer Pikrinsäure ein Pikrat lieferte, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol einen Doppel-Smp. von 145–150° und dann von 167–169° aufwies und mit dem Pikrat von Benzylidenchinuclidin (17) (Isomeres A) keine Depression ergab.

Mit Äther-Chloroform 1:3 wurden 110 mg Öl eluiert, das im Hochvakuum (Kugellohr) bei 132° destillierte. Aus dem Destillat wurde ein Pikrat hergestellt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 178–181° schmolz und keine Depression mit dem Pikrat von 2-(α -Hydroxybenzyl)-chinuclidin (13a) ergab. Die freie Base kristallisierte aus Petroläther und schmolz bei 72–78°. Ihr IR.-Spektrum war mit einem der diastereomeren Alkohole (13a) identisch.

Chloroform eluierte ca. 200 mg eines tief gelb gefärbten Öles, das bei der Destillation zum Teil verharzte. Bei 115–125°/0,01 Torr gingen jedoch 110 mg eines hellgelben Öls über ($\lambda_{max} = 5,90 \mu$). Das aus diesem Öl hergestellte Pikrat wurde aus Äthanol umkristallisiert: Smp. 186–188°.



Das aus dem Destillat hergestellte Hydrochlorid wurde aus Isopropanol-Äther umkristallisiert. Farblose, rechteckige Blättchen, Smp. 257–258° (Zers.).



b) *Mit Triäthylamin*: 4 g Chlorid-hydrochlorid-Gemisch (0,0147 Mol), 5,94 g Triäthylamin (0,0588 Mol), 40 ml Wasser und 40 ml Aceton wurden 42 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach einigen Std. begann sich die Lösung gelb zu färben und es schieden sich Öltropfen ab. Anschliessend wurde abgekühlt, mit 2N Salzsäure auf Kongo angesäuert und im Vakuum bis auf 30 ml eingedampft. Dann wurde mit wenig gesättigter Pottaschelösung phenolphthalein-alkalisch gemacht und viermal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und auf dem Dampfbad eingeengt. Der Rückstand, ein braunes, zähes Öl (3,1 g, noch etwas Triäthylamin-haltig), wurde an Alox (WOELM, alkalifrei-annähernd neutral, Aktivitätsstufe I) chromatographiert. Es wurden dabei 103 mg Gemisch der Benzylidenchinuclidine (17), 210 mg Gemisch der 2-(α -Hydroxybenzyl)-chinuclidine (13a) und 56 mg des im vorhergehenden Versuch beschriebenen Produktes $C_{13}H_{17}ON$ eluiert. Der Rest, der erst mit Methanol von der Säule eluiert werden konnte, bestand aus undestillierbaren, harzigen Produkten, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten und auch keine kristallinen Derivate lieferten.

c) *Mit Silberoxid*: Aus 1,30 g (0,004 Mol) Chlorid-hydrochlorid-Gemisch wurde in üblicher Weise die Base freigesetzt. Diese wurde mit zwei Äquivalenten Silberoxid in 100 ml 60-proz. Aceton 24 Std. bei Zimmertemperatur und 24 Std. unter Rückfluss gerührt. Dabei bildete sich ein Silberspiegel. Anschliessend wurde durch Celit filtriert und mit 100 ml Aceton nachgewaschen. Filtrat und Wascheton wurden vereinigt, mit 2N Salzsäure auf Kongo angesäuert und im Vakuum

auf etwa 20 ml eingeeengt. Die Lösung wurde dann mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung phenolphthalein-alkalisch gemacht und viermal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Kaliumcarbonat unter Zusatz von etwas Aktivkohle getrocknet, filtriert und auf dem Dampfbad eingeeengt. Der ölige Rückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Bei der Destillation gingen davon 510 mg als gelbes Öl zwischen 90 und 110°/0,01 Torr über. Der Rest verharzte. Das uncinheitliche Destillat wurde an Alox (WOELM, alkali-frei annähernd neutral, Aktivitätsstufe I) chromatographiert und lieferte 147 mg Benzylidenchinuclidin-Gemisch (17), 89 mg 2-(α -Hydroxybenzyl)-chinuclidin-Gemisch (13a) und 155 mg eines gelben Öles, das mit der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Verbindung $C_{13}H_{17}ON$ identisch war.

SUMMARY

Reaction rate and hydrolysis products of 2-(α -chlorobenzyl)-quinuclidine (13b) provide no evidence for the participation of the quinuclidine nitrogen in the ionisation step of this unusual β -haloamine. Furthermore, no product derived from a «heterocinchonine rearrangement» was isolated.

2-Benzyl-2-dehydroquinuclidine (16) and 2-benzylidene-quinuclidine (17) possess abnormal spectral and chemical properties ascribable to steric inhibition of vinyl-amine-type mesomerism.

The preparation of various 2-substituted quinuclidines from 2-quinuclidine-carboxylic acid and a new synthesis of the latter compound are described.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

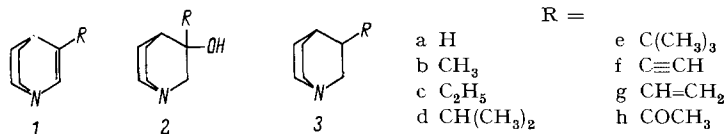
299. 3-Substituierte Dehydrochinuclidine und Chinuclidine

Chinuclidin-Reihe, 8. Mitteilung

von C. A. Grob und J. Zergenyi

(21. IX. 63)

Im Zusammenhang mit einer Untersuchung über die Elektronenverteilung in ungesättigten Verbindungen sind vor einiger Zeit das Dehydrochinuclidin (1-Aza-bicyclo[2,2,2]oct-2-en) (1a) und mehrere 3-Substitutionsprodukte dieses ungewöhnlichen Enamins hergestellt worden¹⁾. In Fortführung jener Arbeiten wurden einige 3-Alkyl-dehydrochinuclidine sowie 3-Vinyl-, 3-Äthynyl- und 3-Acetyl-dehydrochinuclidin (1, b-h) sowie die entsprechenden 3-substituierten Chinuclidine (3, b-h) benötigt. Wie in der früheren Arbeit wurden in der Regel aus 3-Chinuclidon (4)²⁾ die entsprechenden 3-substituierten Chinuclidole (2) bereitet und diese durch Wasserabspaltung in Dehydrochinuclidine (1) übergeführt.



¹⁾ C. A. GROB, A. KAISER & E. RENK, *Helv.* 40, 2170 (1957); *Chemistry & Ind.* 1957, 598.

²⁾ Die Herstellung von 3-Chinuclidon ist wesentlich verbessert worden, vgl. E. E. MIKHLINA & M. V. RUBTSOV, *Ž. Obšč. Chim.* 29, 118 (1959) [zitiert nach *Chem. Abstr.* 53, 21953 (1959); hier wurde irrtümlicherweise Natrium statt Kalium, wie im Original, vorgeschrieben], sowie den experimentellen Teil.