

auf etwa 20 ml eingengt. 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 eingengt. 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 Benzylidenchinucidin-Gemisch (17), 89 mg 2-(α -Hydroxybenzyl)-chinucidin-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)-quinucidine (13b) provide no evidence for the participation of the quinucidine nitrogen in the ionisation step of this unusual β -haloamine. Furthermore, no product derived from a «heterocinchonine rearrangement» was isolated.

2-Benzyl-2-dehydroquinucidine (16) and 2-benzylidene-quinucidine (17) possess abnormal spectral and chemical properties ascribable to steric inhibition of vinylamine-type mesomerism.

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

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

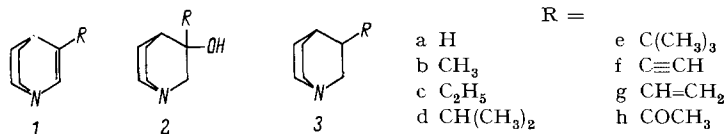
299. 3-Substituierte Dehydrochinucidine und Chinucidine

Chinucidin-Reihe, 8. Mitteilung

von C. A. Grob und J. Zergenyi

(21. IX. 63)

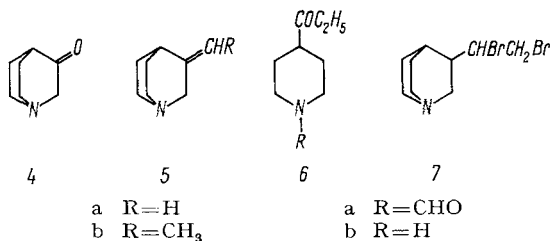
Im Zusammenhang mit einer Untersuchung über die Elektronenverteilung in ungesättigten Verbindungen sind vor einiger Zeit das Dehydrochinucidin (1-Azabicyclo[2,2,2]oct-2-en) (1a) und mehrere 3-Substitutionsprodukte dieses ungewöhnlichen Enamins hergestellt worden¹⁾. In Fortführung jener Arbeiten wurden einige 3-Alkyl-dehydrochinucidine sowie 3-Vinyl-, 3-Äthynyl- und 3-Acetyl-dehydrochinucidin (1, b-h) sowie die entsprechenden 3-substituierten Chinucidine (3, b-h) benötigt. Wie in der früheren Arbeit wurden in der Regel aus 3-Chinucidon (4)²⁾ die entsprechenden 3-substituierten Chinucidole (2) bereitet und diese durch Wasserabspaltung in Dehydrochinucidine (1) übergeführt.



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

²⁾ Die Herstellung von 3-Chinucidon 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.

Die Struktur des 3-Methyl-dehydrochinuclidins (1b) ist kürzlich von MIKHLINA & RUBTSOV³⁾ einem Olefin zugeschrieben worden, welches durch Abspaltung von Wasser aus dem bekannten 3-Methyl-3-hydroxy-chinuclidin (2b)⁴⁾ entsteht. Das nach dieser Vorschrift hergestellte Produkt erwies sich aber als Gemisch des gesuchten (1b) und des isomeren 3-Methylenchinuclidins (5a)⁵⁾. Es liess sich durch präparative Gas-Chromatographie auftrennen und ergab bei der Hydrierung 3-Methylchinuclidin (3b).



Zur Herstellung des 3-Äthyl-dehydrochinuclidins (1c) wurde 3-Chinuclidon (4) mit Äthyllithium in das bereits beschriebene 3-Äthyl-3-hydroxy-chinuclidin (2c)⁶⁾ übergeführt. Die Wasserabspaltung mittels Thionylchlorid lieferte sowohl das gewünschte (1c) als auch 3-Äthylidenchinuclidin (5b), welche beide zum bekannten 3-Äthylchinuclidin (3c)⁷⁾ hydriert wurden. Das 3-Äthylidenchinuclidin (5b) war mit der von ERNEST⁸⁾ beschriebenen Substanz dieser Struktur nicht identisch, lieferte aber durch Ozonspaltung 3-Chinuclidon (4). Es dürfte sich daher bei letzteren Olefinen um geometrische Isomere der Struktur (5b) handeln. Obiges 3-Äthyl-dehydrochinuclidin (1c) ergab bei der Ozonspaltung und anschliessender Hydrolyse des intermediär gebildeten 1-Formyl-4-propionyl-piperidins (6a) die entsprechende Base (6b), welche als Pikrat charakterisiert wurde.

Umsetzung von 3-Chinuclidon (4) mit Isopropylmagnesiumbromid führt hauptsächlich zur Reduktion der Ketogruppe unter Bildung von 3-Chinuclidol (2a)⁹⁾. Hingegen werden bei Verwendung von Isopropyllithium geringe Mengen von 3-Isopropyl-3-hydroxy-chinuclidin (2d) erhalten. Da bei der Wasserabspaltung mittels Thionylchlorid fünf schwer trennbare Produkte entstehen, wurde die Herstellung von 3-Isopropyl-dehydrochinuclidin (1d) aufgegeben.

Umsetzung von 3-Chinuclidon (4) mit *t*-Butyllithium, das nach der Methode von BARTLETT & LEFFERTS in Äther¹⁰⁾ bereitet wurde, lieferte neben dem Reduk-

³⁾ E. E. MIKHLINA & M. V. RUBTSOV, *Ž. Obšč. Chim.* 29, 2337 (1959) [zitiert nach Chem. Abstr. 54, 11026 (1960)].

⁴⁾ L. H. STERNBACH & S. KAISER, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 6068 (1953).

⁵⁾ R. LUKES & I. ERNEST, *Coll. czechoslov. chim. Commun.* 15, 150 (1950).

⁶⁾ G. R. CLEMO & E. HOGGARTH, *J. chem. Soc.* 1941, 476.

⁷⁾ W. KOENIGS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 37, 3244 (1904), sowie V. PRELOG, *Liebigs Ann. Chem.* 545, 229 (1940).

⁸⁾ I. ERNEST, *Coll. czechoslov. chim. Commun.* 15, 322, 486 (1950).

⁹⁾ Vgl. Dissertation F. OSTERMAYER, Basel 1958.

¹⁰⁾ P. D. BARTLETT & E. B. LEFFERTS, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 2804 (1955). Bei Verwendung von *t*-Butyllithium in Pentan nach C. W. KAMIENSKI & D. L. ESMAY (*J. org. Chemistry* 25, 1807 (1960)) entsteht nach Zugabe von Chinuclidon ein unlöslicher Komplex, aus welchem das Keton zurückerhalten wird.

tionsprodukt 2-Chinuclidol (2a) das gewünschte 3-Hydroxy-3-*t*-butyl-chinuclidin (2e) in 21% Ausbeute. Wasserabspaltung mittels Thionylchlorid führte zu 3-*t*-Butyl-dehydrochinuclidin (1e), welches zu 3-*t*-Butylchinuclidin (3e) hydriert wurde.

Die Anlagerung von Acetylen an 3-Chinuclidon (4) ist bereits beschrieben worden⁶⁾⁸⁾ und führt zum 3-Äthynyl-3-hydroxy-chinuclidin (2f). Beim Erhitzen mit Thionylchlorid ging diese Verbindung in 3-Äthynyl-dehydrochinuclidin (1f) über, dessen konjugierte Enin-Struktur aus der IR.- und UV.-Absorption bei 3,05 und 4,78 μ bzw. 225 $m\mu$ folgt. Partielle Hydrierung der Dreifachbindung mit LINDLAR-Katalysator lieferte das 1,3-Dien 3-Vinyl-dehydrochinuclidin (1g) (λ 226 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,21$), vollständige Hydrierung das obige 3-Äthylchinuclidin (3c).

Bei kurzem Erwärmen mit einem Mercurisulfat-imprägnierten Kunstharz-Austauscher¹⁾¹¹⁾ in wässriger Lösung ging 3-Äthynyl-dehydrochinuclidin (1f) in 3-Acetyl-dehydrochinuclidin (1h) über. Letzteres lieferte bei der Hydrierung über Palladium das bekannte 3-Acetylchinuclidin (3h)¹²⁾. 3-Äthynylchinuclidin (3f) kann nicht durch partielle Reduktion des Enins (1f) erhalten werden. Es lässt sich aber durch HBr-Abspaltung aus dem Dibromid (7) des bekannten 3-Vinylchinuclidins (3g)⁸⁾ gewinnen.

Die teils öligen und unbeständigen Dehydrochinuclidine und Chinuclidine (1) bzw. (3) wurden als Hydroperchlorate und Methoperchlorate charakterisiert. Über ihre Basizitätskonstanten und UV.-Absorption wird demnächst in einem anderen Zusammenhang berichtet.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für einen Forschungskredit.

Experimenteller Teil

Die Smp. (KOFLER-Block) sind korrigiert, alle anderen Temperaturangaben unkorrigiert.

3-Chinuclidon (4). Diese Verbindung wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift¹⁾ hergestellt. Ein 2-l-Vierhalskolben mit wirksamem Drahrührer, Tropftrichter mit Druckausgleich, Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr wurde mit 330 ml über Natrium getrocknetem Toluol und 80 g (2,05 Mol) von der Oxidschicht befreitem Kalium versetzt und das Toluol unter Durchleiten eines trockenen Stickstoffstromes im Ölbad zum schwachen Sieden erwärmt. Durch heftiges Rühren wurde das geschmolzene Kalium fein verteilt und während einer halben Stunde 125 ml (98,6 g; 2,14 Mol) wasserfreies Äthanol¹³⁾ zugetropft. Nachdem das Kalium verschwunden war, wurde die Ölbadtemperatur auf 130° erhöht und eine Lösung von 200 g (0,822 Mol) 1-Carbäthoxy-methyl-4-carbäthoxy-piperidin¹⁴⁾ in 500 ml abs. Toluol inert zwei Std. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 3 Std. bei der gleichen Temperatur weitergerührt, auf 0° abgekühlt und vorsichtig mit 500 ml 10N Salzsäure zersetzt. Die wässrige Schicht wurde im Scheidetrichter abgetrennt und die Toluollösung noch zweimal mit je 250 ml 10N Salzsäure gewaschen. Die vereinigten Salzsäureauszüge wurden zur Decarboxylierung 15 Std. unter Rückfluss gekocht, die dunkelbraune Lösung durch Aufkochen mit 10 g Aktivkohle entfärbt, filtriert und im Vakuum-Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml Wasser aufgenommen, mit Pottasche stark alkalisch gestellt und der dünnflüssige Brei viermal mit je 400 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden nach gutem Trocknen mit K₂CO₃ über eine Kolonne eingedampft, der gelblich-weiße Rückstand in 300 ml eiskalter 10N Salzsäure gelöst und die Lösung im Vakuum-Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird im Minimum an heissem Wasser gelöst und heisses Isopropanol bis zur Kristallisation des 3-Chinuclidon-hydrochlorids zu-

¹¹⁾ M. S. NEWMAN, J. Amer. chem. Soc. 75, 4740 (1953).

¹²⁾ C. A. GROB & F. OSTERMAYER, Helv. 45, 1119 (1962).

¹³⁾ Nach H. LUND & J. BJERRUM, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 210 (1931), getrocknet.

¹⁴⁾ V. BRASCHLER, C. A. GROB & A. KAISER, Helv. 46, 2646 (1963).

gesetzt. Nach dem Erkalten wird filtriert und mit kaltem Aceton gewaschen. Ausbeute 103 g (77%), Smp. 294–296° (unkorr. in verschlossener Kapillare).

3-Methyl-dehydrochinuclidin (1b) und 3-Methylenchinuclidin (5a). 3,0 g (16,9 mMol) 3-Methyl-3-hydroxy-chinuclidin⁴-(3b)-hydrochlorid wurden in 30 ml abs. Benzol mit 2,5 g (21,4 mMol) Thionylchlorid 7 Std. bei 60° gehalten und das Gemisch anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, mit 10 ml 50-proz. Kaliumhydroxid versetzt und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Der nach Trocknen und Abdampfen des Äthers zurückgebliebene Rückstand wurde bei 40 Torr destilliert. Zwischen 70 und 80° gingen 1,60 g (80,5%) einer farblosen Flüssigkeit über. Dieses Basengemisch wurde durch Gas-Chromatographie¹⁵ bei 150° zerlegt. Als erste Fraktion wurde 0,83 g (40%) (1b) und als zweite 0,75 g (36%) (5a) aufgefangen.

3-Methyl-dehydrochinuclidin (1b) ist eine charakteristisch riechende, flüchtige Flüssigkeit, Sdp. 66–67°/30 Torr. $\lambda_{\max}^{\text{Film}} = 3,33/6,10 \mu$ (trisubst. Olefin); $7,28 \mu$ (C-Methyl).

$C_8H_{13}N$ (123,19) Ber. C 77,99 H 10,64% Gef. C 77,88 H 10,91%

Pikrat von (1b): Hellgelbe Nadeln aus Äthanol, Smp. 170–171°

$C_{14}H_{16}O_7N_4$ (352,30) Ber. C 47,79 H 4,58 N 15,90% Gef. C 47,92 H 4,78 N 15,68%

Methoperchlorat von (1b): Farblose Nadeln aus Äthanol-Isopropanol, Smp. 160–161°.

$C_9H_{16}O_4NCl$ (237,69) Ber. C 45,89 H 6,79 N 5,89% Gef. C 45,62 H 7,02 N 5,79%

Hydoperchlorat von (1b): Farblose Nadeln aus Äthanol, Smp. 109–111°.

$C_8H_{14}O_4NCl$ (223,66) Ber. C 42,96 H 6,31 N 6,26% Gef. C 42,62 H 6,39 N 6,22%

Hydrochlorid von (1b): Farblose, hygroskopische Blättchen aus Isopropanol, Smp. 250–251°.

3-Methylenchinuclidin (5a) ist eine flüchtige, farblose Flüssigkeit mit kollidin-ähnlichem Geruch. $\lambda_{\max}^{\text{Film}} = 3,27/6,05/7,1/11,4 \mu$ ($R_2C=CH_2$).

Hydrochlorid von (5a): Farblose, hygroskopische Blättchen aus Isopropanol, Smp. 295–297° (Zers.).

Pikrat von (5a): Hellgelbe Nadeln aus Äthanol, Smp. 195–196° (Lit.⁵): Smp. 200–201°.

$C_{14}H_{16}O_7N_4$ (352,30) Ber. C 47,79 H 4,58 N 15,90% Gef. C 47,65 H 4,80 N 15,64%

Hydoperchlorat von (5a): Farblose Nadeln aus Äthanol, Smp. 226–227°.

$C_8H_{14}O_4NCl$ (223,66) Ber. C 42,96 H 6,31 N 6,26% Gef. C 43,08 H 6,49 N 6,13%

3-Methylchinuclidin(3b)-hydoperchlorat. – a) Aus *3-Methyl-dehydrochinuclidin (1b)*. 0,47 g (2,1 mMol) Hydroperchlorat von (1b) wurde in 20 ml Äthanol gelöst und mit 50 mg 10% Palladium auf Tierkohle hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff innert 30 Min. kam die Hydrierung zum Stillstand. Dann wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus heissem Isopropanol kristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 291–292°.

$C_8H_{16}O_4NCl$ (225,68) Ber. C 42,58 H 7,15 N 6,21% Gef. C 42,75 H 7,24 N 5,96%

Das *Pikrat von (3b)* kristallisierte aus Äthanol in hellgelben Nadeln, Smp. 224–226° (Lit.⁵): Smp. 225°).

b) Aus *3-Methylenchinuclidin (5a)*. 2,0 g (8,9 mMol) 3-Methylenchinuclidin-hydoperchlorat wurden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 0,1 g 10% Palladium auf Tierkohle in gleicher Weise hydriert. Das so hergestellte Hydroperchlorat und das daraus bereitete Pikrat gaben mit den entsprechenden Produkten aus der Hydrierung von (1b) keine Smp.-Depressionen.

3-Äthyl-3-hydroxy-chinuclidin (2c). In einem 500-ml-Vierhalskolben mit Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr wurden 3,7 g (0,534 Mol) in kleine Stücke zerschnittenes Lithiumband und 70 ml abs. Äther unter trockenem Stickstoff auf –10° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 20 ml (28,6 g; 0,26 Mol) Äthylbromid in 50 ml abs. Äther versetzt. Die Zugabe erfolgte so, dass die Temperatur der Reaktionslösung nie über –5° stieg. Nach 3 Std. war praktisch alles Lithium gelöst. Zur Äthyllithium-Lösung wurde nun eine Lösung von 6,0 g (48 mMol) 3-Chinuclidin in 35 ml abs. Äther während 30 Min. zugetropft, die Reaktionsmasse einen Tag bei Zimmertemperatur weitergerührt und dann mit 50 ml Wasser zersetzt. Das Gemisch wurde in

¹⁵) Verwendet wurde eine 5-m-Carbowax(1540)-Kieselgur-Kolonnen mit Helium als Trägergas.

einen Scheidetrichter gebracht und die wässrige Schicht abgetrennt. Die Ätherphase wurde zweimal mit je 50 ml 2N Salzsäure gewaschen, die vereinigten wässrigen Auszüge mit 70 ml 50-proz. Kalilauge versetzt und im KUTSCHER-STREUDEL-Apparat mit Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Benzols wurde der feste Rückstand mit 15 ml Äther verrieben, um Spuren von 3-Chinuclidon zu entfernen, das unlösliche (2c) abfiltriert und durch Sublimation bei 120°/11 Torr gereinigt (5,8 g; 78%). Smp. 110–111° (Lit.⁸): Smp. 110,5°.

3-Äthyl-dehydrochinuclidin (1c) und 3-Äthylidenchinuclidin (5b). 7,0 g (45 mMol) 3-Äthyl-3-hydroxy-chinuclidin (2c) wurden portionenweise zu 100 ml eisgekühltem Thionylchlorid gegeben und die Lösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde der grösste Teil des Thionylchlorids abdestilliert, der Rückstand im Vakuum vom Thionylchlorid ganz befreit, in wenig Wasser aufgenommen, mit 20 ml 50-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherauszüge wurden nach Trocknen über Pottasche durch eine RASCHIG-Kolonne eingedampft und der Rückstand bei 30 Torr destilliert. Die bei 75–85° siedende Fraktion (5,2 g; 84%) wurde aufgefangen. Dieses Produkt wurde gas-chromatographisch bei 175° aufgetrennt¹⁵). Als erste Fraktion wurden 1,11 g (18%) 3-Äthyl-dehydrochinuclidin (1c) und als zweite 3,58 g (58%) 3-Äthylidenchinuclidin (5b) gewonnen.

3-Äthyl-dehydrochinuclidin (1c) ist eine sehr flüchtige, farblose Flüssigkeit, Sdp. 60–61°/11 Torr. $\lambda_{\max}^{\text{Film}} = 3,33/12,05 \mu$.

$C_9H_{15}N$ (137,22) Ber. C 78,77 H 11,02% Gef. C 78,97 H 11,24%

Methoperchlorat von (1c): Farblose Nadeln aus Methanol-Äthanol, Smp. 64–65°.

$C_{10}H_{18}O_4NCl$ (251,71) Ber. C 48,11 H 7,21 N 5,96% Gef. C 47,95 H 7,48 N 6,10%

Hydroperchlorat von (1c): Farblose Blättchen aus Isopropanol, Smp. 89–90°.

$C_9H_{16}O_4NCl$ (237,69) Ber. C 45,48 H 6,79 N 6,05% Gef. C 45,74 H 6,92 N 5,84%

Pikrat von (1c): Gelbe Nadeln aus Äthanol, Smp. 137–137,5°.

$C_{15}H_{18}O_7N_4$ (352,30) Ber. C 49,18 H 4,95 N 15,30% Gef. C 49,25 H 5,20 N 15,33%

3-Äthylidenchinuclidin (5b) ist eine sehr flüchtige, farblose Flüssigkeit.

Pikrat von (5b): Gelbe Nadeln aus Äthanol, Smp. 170–171°.

$C_{15}H_{18}O_7N_4$ (352,30) Ber. C 49,18 H 4,95 N 15,30% Gef. C 49,07 H 5,24 N 15,03%

Hydroperchlorat von (5b): Farblose Nadeln aus Isopropanol, Smp. 140–141°.

$C_9H_{16}O_4NCl$ (237,69) Ber. C 45,48 H 6,79 N 6,05% Gef. C 45,73 H 6,85 N 6,10%

Ozonisierung von (1c). 200 mg (1,5 mMol) (1c) wurden in 15 ml abs. Äthylacetat gelöst, mit Aceton-Trockeneis auf –60° gekühlt und bis zur Blaufärbung der Lösung Ozon durchgeleitet. Dann wurde die Lösung mit 15 ml Wasser, 2 ml 2N Salzsäure und einer Spatelspitze Zinkstaub 30 Min. lang unter Rückfluss gekocht und nach Abfiltrieren des unverbrauchten Zinkstaubes die Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit 20 ml 2N Schwefelsäure 30 Min. bei 100° gehalten, um noch vorhandenes N-Formyl-4-propionyl-piperidin (6a) zu zersetzen. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit 10 ml 50-proz. Kalilauge versetzt und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden nach Trocknen über Pottasche eingedampft. Es verblieben 130 mg (63%) einer gelblichen Flüssigkeit, welche mit äthanolischer Pikrinsäurelösung das kristalline *Pikrat von 4-Propionylpiperidin (6b)* bildete. Aus Äthanol Smp. 152–154°.

$C_{14}H_{18}O_8N_4$ (370,29) Ber. C 45,40 H 4,90 N 15,13% Gef. C 45,49 H 5,16 N 15,15%

Ozonisierung von (5b). 200 mg (1,5 mMol) 3-Äthylidenchinuclidin (5b) wurden in 15 ml abs. Äthylacetat bei –60° bis zur Blaufärbung der Lösung ozonisiert. Dann wurde die Lösung mit 15 ml Wasser, 2 ml 2N Salzsäure und einer Spatelspitze Zinkstaub 30 Min. lang unter Rückfluss gekocht. Nachher wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, mit 5 ml 50-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden nach Trocknen über Pottasche destilliert, wobei 100 mg (54%) kristallines *3-Chinuclidon (4)* zurückblieben, das nach Sublimation bei 135–136° schmolz. Das daraus hergestellte *Pikrat* schmolz bei 210–212° und gab mit authentischem 3-Chinuclidon-pikrat keine Smp.-Depression.

3-Äthylchinuclidin (3c)-hydroperchlorat. – a) Aus *3-Äthyl-dehydrochinuclidin (1c)*. 60 mg (0,25 mMol) Hydroperchlorat von (1c) wurden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 10 mg 10% Palla-

dium auf Tierkohle bei Atmosphärendruck hydriert. Nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Dann wurde die Lösung filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand schmolz nach Kristallisation aus Isopropanol bei 166–167°.

$C_9H_{18}O_4NCl$ (239,70) Ber. C 45,10 H 7,57 N 5,84% Gef. C 45,28 H 7,76 N 5,77%

Pikrat von (3c): Gelbe Nadeln aus Äthanol, Smp. 153–154° (Lit.⁷): Smp. 153–154,5°.

b) Aus 3-Äthylidenchinuclidin (5b). 3,95 g (16,6 mMol) Hydroperchlorat von (5b) wurden in 50 ml Äthanol-Wasser gelöst und mit 150 mg 10% Palladium auf Tierkohle bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck wie oben hydriert. Das so hergestellte 3-Äthylchinuclidin(3c)-hydroperchlorat und das daraus bereitete Pikrat gaben mit den entsprechenden Produkten aus der Hydrierung von (1c) keine Smp.-Erniedrigung.

3-Isopropyl-3-hydroxy-chinuclidin (2d). Die Reaktion wurde unter Argon durchgeführt. Aus 1,5 g (216 mMol) von der schwarzen Nitridschicht befreitem Lithium wurde nach BARTLETT & LEFFERTS¹⁰) Lithium-Sand bereitet. Dieser wurde in 100 ml abs. Äther suspendiert und bei –40° langsam eine Lösung von 7,7 g (98 mMol) Isopropylchlorid in 50 ml abs. Äther zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Gemisch noch zwei Std. bei –40° bis –30° weitergerührt. Die Ausbeute an Isopropyllithium betrug nach der Doppeltitrationsmethode von GILMAN & HAUBEIN¹⁶) 66 mMol (67%).

Zu dieser Isopropyllithium-Lösung wurden nun im Laufe einer halben Stunde 3,5 g (28 mMol) 3-Chinuclidin in 20 ml abs. Äther getropft und das Gemisch noch 8 Std. bei –40° und 48 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Darauf wurde die Lösung mit 40 ml Wasser zersetzt, die wässrige Schicht abgetrennt und die Ätherphase zweimal mit je 50 ml 2N Salzsäure gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 50-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und im KUTSCHER-STREUDEL-Apparat mit Äther extrahiert. Die nach Abdampfen des Äthers zurückgebliebene zähe Flüssigkeit (3,9 g) wurde zur Entfernung von 3-Chinuclidin in 50 ml Äthanol gelöst, mit 5 g GIRARD-Reagens T und 5 ml Eisessig versetzt und eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung auf 40 g Eis gegossen, mit 50-proz. Kalilauge auf ungefähr pH 8 eingestellt und viermal mit je 100 ml Äther extrahiert. Der nach Abdampfen der vereinigten Ätherlösungen erhaltene Rückstand wurde im Kugelrohr bei 11 Torr und 150° Luftbadtemperatur destilliert. Erhalten wurde 0,9 g (19%) einer zähen, farblosen Flüssigkeit. Sie gab mit äthanolischer Pikrinsäurelösung das kristalline *Pikrat* des 3-Isopropyl-3-hydroxy-chinuclidins, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 180–181° schmolz.

$C_{16}H_{22}O_8N_4$ (398,38) Ber. C 48,24 H 5,57 N 14,07% Gef. C 48,47 H 5,71 N 14,01%

3-t-Butyl-3-hydroxy-chinuclidin (2e). Aus 10 g (1,44 Mol) Lithium-Sand und 80 ml (69,5 g; 0,75 Mol) t-Butylchlorid wurde in insgesamt 750 ml abs. Äther nach BARTLETT & LEFFERTS¹⁰) t-Butyllithium bereitet. Die Ausbeute nach der Doppeltitrationsmethode¹⁶) betrug 0,37 Mol (50%). Zu dieser Lösung wurden nun bei –40° während 30 Min. 8,0 g (64 mMol) 3-Chinuclidin in 50 ml abs. Äther getropft. Darauf wurde das Reaktionsgemisch 2 Tage bei –40° weitergerührt, mit 150 ml Wasser zersetzt, die wässrige Schicht abgetrennt und die Ätherphase zweimal mit je 100 ml 5N Salzsäure gewaschen. Die Säureauszüge wurden im Vakuum eingedampft, in wenig Wasser aufgenommen und zu der wässrigen Phase gegeben. Diese Lösung wurde mit 50 ml 50-proz. Kalilauge versetzt und im KUTSCHER-STREUDEL-Apparat mit Äther extrahiert. Von der ätherischen Lösung blieben nach Abdampfen des Lösungsmittels 7,8 g einer zähen Flüssigkeit zurück.

Aus der Lösung dieser Flüssigkeit in heissem Petroläther schieden sich beim Abkühlen auf –15° 2,5 g 3-Chinuclidol (2a) aus; aus Aceton Smp. 223–224°. Die Verbindung gab mit authentischem 3-Chinuclidol (2a) keine Smp.-Depression. Eine Lösung in Äther gab mit Methyljodid das farblose, kristalline *Methojodid von (2a)*; aus Äthanol Smp. oberhalb 300°.

$C_8H_{16}ONJ$ (269,14) Ber. C 35,69 H 5,99 N 5,20% Gef. C 35,60 H 6,20 N 5,07%

Die Petroläther-Mutterlauge wurde abgedampft und der Rückstand zur Entfernung der beträchtlichen Menge 3-Chinuclidin mit 5 g GIRARD-Reagens T und 5 ml Eisessig in 50 ml Äthanol eine Stunde gekocht. Dann wurde die Lösung abgekühlt, auf 40 g Eis gegossen, mit Kalilauge auf ungefähr pH 8 eingestellt und viermal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherauszüge

¹⁶) H. GILMAN & A. H. HAUBEIN, J. Amer. chem. Soc. 66, 1515 (1944).

gaben nach Eindampfen 2,6 g des flüssigen 3-*t*-Butyl-3-hydroxy-chinuclidins (2e), das durch Destillation im Kugelrohr (11 Torr, 150° Luftbadtemp.) gereinigt wurde (2,5 g; 21%). Dieses gab mit äthanolischer Pikrinsäurelösung ein kristallines *Pikrat*, Smp. 216–217°.

$C_{17}H_{24}O_8N_4$ (413,39) Ber. C 49,51 H 5,86 N 13,59% Gef. C 49,61 H 6,04 N 13,37%

3-*t*-Butyl-dehydrochinuclidin (1e). 2,0 g (10,9 mMol) des obigen öligen 3-*t*-Butyl-3-hydroxy-chinuclidins (2e) wurden in 30 ml abs. Benzol gelöst, mit 3 ml (4,9 g; 41,7 mMol) Thionylchlorid versetzt und 5 Std. bei 60° gehalten. Nach Abkühlen wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit 10 ml 50-proz. Kalilauge versetzt und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die Ätherauszüge wurden nach Trocknen über Pottasche durch eine RASCHIG-Kolonnen eingedampft und der Rückstand bei 11 Torr und 130° Luftbadtemperatur im Kugelrohr destilliert. Das Produkt (0,47 g) wurde durch Gas-Chromatographie bei 180° gereinigt¹⁵). Neben geringen Verunreinigungen wurde 0,69 g (38%) (1e) erhalten. Zur Analyse wurde das Produkt nochmals im Kugelrohr destilliert. Es kristallisiert im Kühlschrank: Smp. 14–15°. $\lambda_{\max}^{CH_2Cl_2} = 3,31/12,0 \mu$ ($R_2C=CHR$); 7,20/7,35 μ ($C(CH_3)_3$).

$C_{11}H_{19}N$ (165,27) Ber. C 79,94 H 11,59% Gef. C 80,21 H 11,71%

Hydroperchlorat von (1e): Farblose Blättchen aus Äthanol, Smp. 225–226°.

$C_{11}H_{20}O_4NCl$ (265,74) Ber. C 49,71 H 7,59 N 5,27% Gef. C 49,89 H 7,85 N 5,41%

Methoperchlorat von (1e): Farblose Nadeln aus Äthanol, Smp. 265–267°.

$C_{12}H_{22}O_4NCl$ (279,77) Ber. C 51,87 H 7,96 N 5,36% Gef. C 52,07 H 8,17 N 5,16%

3-*t*-Butylchinuclidin(3e)-hydroperchlorat. 180 mg (0,70 mMol) Hydroperchlorat von (1e) wurden in 20 ml Äthanol-Wasser mit 10 mg 10% Palladium auf Tierkohle hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Dann wurde die Lösung abfiltriert, im Vakuum eingengt und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 209–210°.

$C_{11}H_{22}O_4NCl$ (267,76) Ber. C 49,34 H 8,28 N 5,23% Gef. C 49,64 H 8,41 N 5,20%

3-Äthynyl-dehydrochinuclidin (1f). In einen Kolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden 5 g (26,6 mMol) 3-Äthynyl-3-hydroxy-chinuclidin(2f)-hydrochlorid⁸) in 50 ml abs. Benzol suspendiert, mit 3 ml (4,9 g; 41,7 mMol) Thionylchlorid versetzt und unter starkem Rühren bei einer Badtemperatur von 95° während 60–80 Min. erwärmt. Das kristalline (2f)-hydrochlorid ging dabei in eine klare, in Benzol unlösliche Flüssigkeit über. Das Reaktionsgemisch wurde nach Abkühlen im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit 20 ml 50-proz. Kalilauge versetzt und dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden nach Trocknen über Pottasche auf ca. 10 ml eingengt und der Rückstand im Vakuum vom Äther ganz befreit. Die zurückgebliebene braune Flüssigkeit wurde möglichst rasch bei 11 Torr und mit einem auf 130° vorgeheizten Ölbad destilliert. (Dabei ist zu beachten, dass der teerartige Rückstand der Destillation nicht ganz eintrocknet, sonst zersetzt er sich so rasch, dass das Destillat durch Zersetzungsprodukte verunreinigt wird.) Zwischen 70 und 90° gingen 1,99 g einer farblosen Flüssigkeit über. Sie wurde nochmals destilliert und 1,88 g (53,5%), Sdp. 74–75°/11 Torr, aufgefangen. – 3-Äthynyl-dehydrochinuclidin (1f) ist eine farblose Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch, die an der Luft bald braun wird. Im Kühlschrank Kristalle, Smp. 14–15°. $\lambda_{\max}^{Film} = 3,05/4,78 \mu$ ($-C\equiv CH$); 3,30/6,28 $\mu/12,0$ ($R_2C=CHR$). $\lambda_{\max}^{C_2H_5OH} = 226 \mu$ ($\log \epsilon = 4,21$).

$C_9H_{11}N$ (133,19) Ber. C 81,16 H 8,33% Gef. C 81,30 H 8,45%

Methoperchlorat von (1b): Farblose Nadeln aus Äthanol, Smp. 149–150°.

$C_{10}H_{14}O_4NCl$ (247,68) Ber. C 48,49 H 5,70 N 5,66% Gef. C 48,52 H 5,91 N 5,54%

Hydroperchlorat von (1b): Farblose Blättchen aus Äthanol, Smp. 188–189°.

$C_9H_{12}O_4NCl$ (233,66) Ber. C 46,26 H 5,18 N 6,00% Gef. C 46,53 H 5,39 N 6,26%

3-Äthylchinuclidin (3c) aus (1f). 120 mg (0,51 mMol) 3-Äthynyl-dehydrochinuclidin(1f)-hydroperchlorat wurden in 20 ml Äthanol-Wasser mit 20 mg 10% Palladium auf Tierkohle bei Zimmer-temperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach einer Stunde war die Wasserstoffaufnahme

(1,58 mMol H₂) beendet. Dann wurde die Lösung vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Die erhaltenen weissen Nadeln schmolzen bei 166–167°, ohne Smp.-Erniedrigung mit authentischem (3c)-hydroperchlorat. Das aus dem Hydroperchlorat hergestellte Pikrat gab mit authentischem (3c)-Pikrat vom Smp. 151–152° keine Depression.

3-Äthynylchinuclidin (3f). 3-Vinylchinuclidin (3g) wurde nach ERNEST⁸⁾ hergestellt und über das Styphnat, Smp. 148–150° (Lit.⁸⁾: Smp. 152°), gereinigt. IR.-Spektrum der Base: $\lambda_{\max}^{\text{Film}} = 3,30/6,11/11,0 \mu$ (RCH=CH₂). Daraus wurde durch Titration mit Perchlorsäure in Äthanol, Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren des Rückstandes aus Isopropanol-Äther *3-Vinyl-chinuclidin-hydroperchlorat* hergestellt, farblose Blättchen, Smp. 119–120°.

C₉H₁₆O₄NCl (237,69) Ber. C 45,48 H 6,79 N 5,89% Gef. C 45,35 H 6,87 N 5,81%

2,8 g (11,8 mMol) dieses Salzes wurden in 20 ml Wasser gelöst und mit 1 ml (2,92 g; 18,3 mMol) Brom versetzt. Die Lösung wurde 30 Min. geschüttelt, dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand einen Tag im Vakuumexsikkator über Natriumhydroxid stehengelassen. Die so getrocknete zähflüssige Masse (Dibromid 7) wurde in 50 ml abs. *t*-Butanol gelöst und zu einer Lösung von Kalium-*t*-Butylat, bereitet aus 7,5 g Kalium und 120 ml *t*-Butylalkohol, getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit 50 ml konz. Salzsäure versetzt. Die saure Lösung wurde im Vakuum-Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit 50-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte gaben nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels 1,1 g einer schwach gelben, charakteristisch riechenden Flüssigkeit. Bei der gas-chromatographischen Trennung¹⁵⁾ (Temp. 180°) wurden neben Verunreinigungen 0,62 g (38%) (3f) erhalten. $\lambda_{\max}^{\text{Film}} = 3,05/4,75 \mu$ (–C≡CH).

Das aus der obigen Substanz hergestellte *Hydroperchlorat* kristallisierte aus Äthanol-Isopropanol in farblosen Nadeln, Smp. 130–131°.

C₉H₁₄O₄NCl (235,67) Ber. C 45,87 H 5,99 N 6,07% Gef. C 46,07 H 6,07 N 6,34%

3-Äthylchinuclidin (3c) aus (3f). 150 mg (0,63 mMol) 3-Äthynylchinuclidin(3f)-hydroperchlorat wurden in 20 ml Äthanol mit 30 mg 10% Palladium auf Tierkohle bei Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Lösung wurde nach Filtrieren eingedampft und der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Das Hydroperchlorat und das daraus bereitete Pikrat gaben mit authentischem (3c)-perchlorat bzw. -pikrat keine Smp.-Erniedrigungen.

3-Vinyl-dehydrochinuclidin (1g). 4,44 g (17,3 mMol) Hydroperchlorat von (1f) wurden in 100 ml Wasser mit 0,5 LINDLAR-Katalysator¹⁷⁾ bei Atmosphärendruck hydriert. Nach der Aufnahme von 18,1 mMol Wasserstoff (105% der Theorie) wurde die Hydrierung unterbrochen, die Lösung filtriert, mit 20 ml 50-proz. Kalilauge versetzt und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers durch eine VIGREUX-Kolonne wurde der Rückstand bei 11 Torr destilliert. Nach 0,14 g Vorlauf gingen bei 67–68° 1,92 g (82%) 3-Vinyl-dehydrochinuclidin (1g) als farblose Flüssigkeit über. $\lambda_{\max}^{\text{Film}} = 3,25/3,34/6,12 \mu$. $\lambda_{\max}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 226 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,21$).

C₉H₁₃N (135,20) Ber. C 79,95 H 9,69% Gef. C 80,06 H 9,74%

Das Hydroperchlorat dieser Base (1g) konnte nicht hergestellt werden. Nach genauer Neutralisation mit Perchlorsäure gegen Methylorange in Äthanol und Eindampfen im Vakuum bei 40° wurde eine gummiartige farblose Masse erhalten, die in Alkohol und Wasser unlöslich war. Wahrscheinlich tritt Polymerisation des Diens ein.

Methojodid von (1g): Farblose Nadeln aus Äthanol, Smp. 136–138°.

Methoperchlorat von (1g): Farblose Nadeln aus Äthanol, Smp. 87–89°.

C₁₀H₁₆O₄NCl (249,70) Ber. C 48,10 H 6,64 N 5,61% Gef. C 48,21 H 6,66 N 5,34%

3-Acetyl-dehydrochinuclidin (1h). Der verwendete Hg²⁺-Katalysator wurde wie folgt hergestellt¹¹⁾: 100 g DOWEX 50 (200–400 mesh) wurden dreimal mit je 1 l 0,5 N Schwefelsäure gewaschen

¹⁷⁾ H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

und abgenutscht. Dann wurden 15 g HgO in 500 ml 2N Schwefelsäure gelöst, mit Wasser auf 2 l verdünnt, der noch feuchte Ionenaustauscher dazugegeben und 1 Std. gerührt. Nach Filtration wurde der Katalysator im Vakuumexsikkator über CaCl₂ 4 Tage lang getrocknet.

Eine Lösung von 2,0 g (15 mMol) 3-Äthynyl-dehydrochinuclidin (2f) in 40 ml Eisessig und 10 ml Wasser wurde in Gegenwart von 2 g des obigen Katalysators während 15 Min. in einem Ölbad von 140° unter starkem Rühren erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung vom Katalysator abdekantiert, dieser zweimal mit je 50 ml 2N Salzsäure gewaschen und die vereinigten Säurelösungen im Vakuum eingedampft. Die zurückgebliebene gelbe Flüssigkeit wurde in wenig Wasser gelöst, mit 50-proz. Kalilauge alkalisch gemacht und viermal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden nach Trocknen über Pottasche auf 10 ml eingeeengt, der Rückstand im Vakuum vom Äther ganz befreit und im Hochvakuum bei 0,1 Torr destilliert. Nach einem Vorlauf von 0,06 g wurde die bei 53–55° siedende Hauptfraktion gesammelt. Die farblose, klare Flüssigkeit (1,20 g; 53%) gefriert in der Vorlage. Smp. 35–36°. $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 6,0/6,24 \mu$ (konjug. C=O); 7,25 (C-CH₃). $\lambda_{\max}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 225 \mu$ (log $\epsilon = 4,02$).

C₉H₁₃ON (151,20) Ber. C 71,49 H 8,67% Gef. C 71,21 H 8,87%

Hydroperchlorat von (1h): Farblose Blättchen aus Äthanol, Smp. 161–162°.

C₉H₁₄O₅NCl (251,67) Ber. C 42,95 H 5,61 N 5,56% Gef. C 43,23 H 5,84 N 5,77%

Methoperchlorat von (1h): Farblose Kristalle aus Methanol-Äthanol, Smp. 130–131°.

C₁₀H₁₆O₅NCl (265,70) Ber. C 45,20 H 6,07 N 5,27% Gef. C 45,03 H 6,22 N 5,57%

3-Acetylchinuclidin(3h)-hydroperchlorat. 0,975 g (3,88 mMol) 3-Acetyl-dehydrochinuclidinhydroperchlorat wurde in 50 ml Äthanol-Wasser (1:1) in Gegenwart von 60 mg 10% Palladium auf Tierkohle hydriert. Nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Dann wurde die Lösung filtriert, im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende Salz aus Äthanol-Isopropanol umkristallisiert: farblose schuppenartige Kristalle, Smp. 136–138°.

C₉H₁₆O₅NCl (253,69) Ber. C 42,60 H 6,36 N 5,52% Gef. C 42,83 H 6,55 N 5,82%

Das aus dem Hydroperchlorat bereitete *Pikrat* schmolz bei 173–174° und gab mit authentischem 3-Acetylchinuclidin-pikrat¹²⁾ keine Smp.-Erniedrigung.

SUMMARY

Several 3-substituted dehydroquinuclidines and corresponding quinuclidines have been prepared.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel