

gave 124 g of material distilling with bp. 54–60°/0.001 Torr. After shaking this material with a saturated solution of sodium bisulfite, the solid bisulfite derivative of geijerone was removed by filtration; geijerone was recovered by heating the bisulfite compound with 20% sodium carbonate solution. Pure geijerone has bp. 57°/0.01 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -26.7^\circ$ ($c = 13.5$, CCl_4). NMR. and MS. were identical with those described for the natural product.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ Calc. C 80.85 H 10.18% Found C 80.41 H 10.22%

Semicarbazone, m.p. 205–207° (dec.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ Calc. N 17.86% Found N 18.07%

REFERENCES

- [1] *A. F. Thomas*, *Helv.* **55**, 815 (1972).
 [2] *J. H. Gough & M. D. Sutherland*, *Austral. J. Chem.* **17**, 1270 (1964).
 [3] *A. F. Thomas*, 'Deuterium Labeling in Organic Chemistry', Appleton-Century-Crofts, New York, 1971, p. 168.
 [4] *J. Ognjanov, V. Herout, M. Horak & F. Šorm*, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **24**, 2371 (1959).
 [5] *C. Ganter & B. Keller-Wojtkiewicz*, *Helv.* **54**, 183 (1971).
 [6] *R. V. H. Jones & M. D. Sutherland*, *Chem. Commun.* 1968, 1229.
 [7] *R. V. H. Jones & M. D. Sutherland*, *Austral. J. Chem.* **21**, 2255 (1968).
 [8] *K. Morikawa & Y. Hirose*, *Tetrahedron Letters* 1966, 1799.
 [9] *B. Maurer, M. Fracheboud, A. Grieder & G. Ohloff*, *Helv.* **55**, 2371 (1972).

242. Eine verbesserte Synthese von Chinuclidin-4-carbonsäure

Chinuclidinreihe, 10. Mitteilung

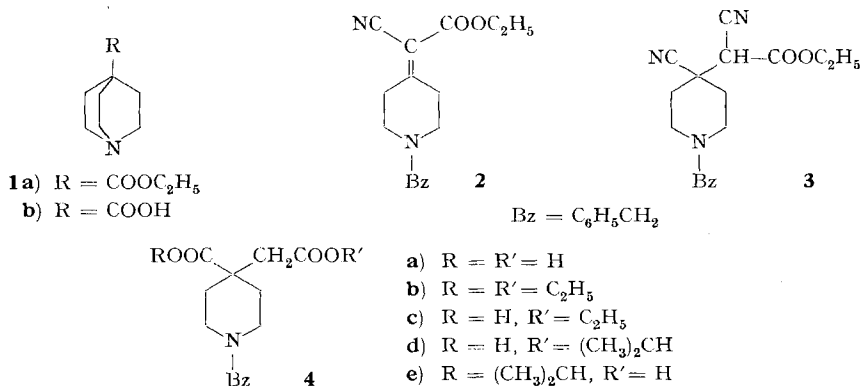
von **W. Eckhardt, C. A. Grob** und **W. D. Treffert**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(7. VIII. 72)

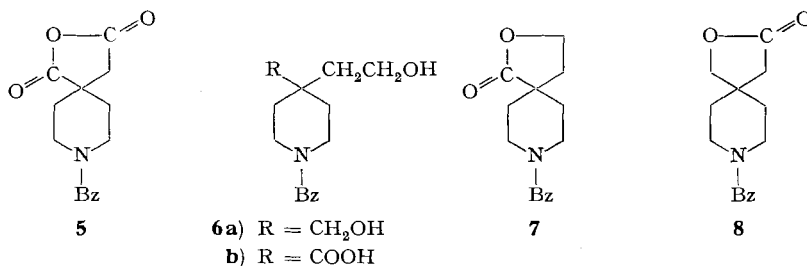
Summary. An improved synthesis of 4-carbomethoxyquinuclidine from 1-benzyl-4-piperidone is described.

Für eine Untersuchung, über welche gesondert berichtet wird [1], wurde eine grössere Anzahl von 4-substituierten Chinuclidinen **1** benötigt. Für die Herstellung dieser Verbindungen schien Chinuclidin-4-carbonsäure-äthylester (**1a**), dessen Syn-



these wir vor längerer Zeit beschrieben haben [2], ein geeignetes Zwischenprodukt zu sein. Da sich aber dieses Verfahren für grössere Mengen als unergiebig erwies, wurde eine neue, verbesserte Synthese entwickelt, über welche im folgenden berichtet wird.

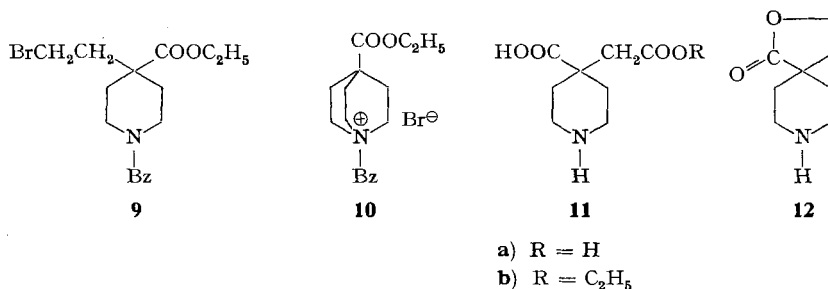
1-Benzyl-4-piperidon wurde in bekannter Weise [3] mit Cyanessigsäureäthylester zu Äthyl-(1-benzyl-4-piperidyl)-cyanoacetat (**2**) umgesetzt. Als Katalysator wurde statt Ammoniumacetat Triäthylammoniumacetat verwendet, das sich nach unserer Erfahrung bei *Cope*-Kondensationen [4] besser eignet und auch im vorliegenden Fall eine wesentlich höhere Ausbeute ergab. An die Doppelbindung von **2** wurde nach dem



Verfahren von *Jucker & Süess* [5] Cyanwasserstoff angelagert und das resultierende Dinitril **3** mit konz. Salzsäure direkt zur (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (**4a**) hydrolysiert und decarboxyliert. Die als Zwitterion isolierte Säure **4a** liefert mit äthanolischer Chlorwasserstoffsäure den Diester **4b**, mit Acetanhydrid das Anhydrid **5** und mit Lithiumaluminiumhydrid das Diol **6a**.

Nach der ergiebigsten Variante der Synthese wird die Dicarbonsäure **4a** unter genau definierten Bedingungen mit äthanolischem Chlorwasserstoff zum Halbesther **4c** umgesetzt. Dieser wird mit Lithiumborhydrid in Diglyme zu (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-äthanol (**6b**) reduziert, das als Lacton **7** in ca. 64proz. Gesamtausbeute isoliert werden kann.

Weniger ergiebig ist die Herstellung des Isopropylhalbesther **4d** durch Umsetzung des Anhydrids **5** mit Natriumisopropylat, weil daneben das Isomere **4e** entsteht. Wird das Gemisch der Halbesther mit Lithiumborhydrid reduziert, so resultieren beide Lactone **7** und **8**, die nur chromatographisch getrennt werden können, im Verhältnis von 2:1 bis 1,5:1. Für die weitere Verarbeitung ist die Auftrennung zwar nicht erforderlich, doch ist das obige Verfahren über das einheitliche Lacton **7** vorteilhafter.



Mit Bromwasserstoff in Äthanol wird das Lacton **7** zum Hydrobromid des 1-Benzyl-4-(2'-bromäthyl)-4-carbäthoxypiperidins (**9**) geöffnet, das in Form der freien

Base spontan zum 1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidiniumbromid (**10**) cyclisiert. Wird das Gemisch der isomeren Lactone **7** und **8** verwendet, so lässt sich das Lacton **8** unverändert vom Salz **10** abtrennen. Letzteres geht durch Hydrierung über Palladium in das Hydrobromid des Chinuclidin-4-carbonsäure-äthylesters (**1a**) über, das bei der Hydrolyse Chinuclidin-4-carbonsäure (**1b**) [1] liefert.

Bei der Hydrierung der N-Benzylidcarbonsäure **4a** entsteht (4-Carboxypiperidyl-4)-essigsäure (**11a**), welche durch sorgfältige Veresterung mit äthanolischem Chlorwasserstoff ebenfalls einen Halbesther **11b** liefert. Reduktion mit Lithiumborhydrid und anschliessende Cyclisierung der gebildeten Hydroxysäure ergibt das Lacton **12** in nur geringer Ausbeute; daher ist der Weg über das N-Benzylidlacton **7** vorzuziehen.

Die Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds*, Gesuche Nr. 5283 und 2.267.70, unterstützt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 1^\circ$ bis 200° , darüber $\pm 2^\circ$.

Äthyl-(1-benzyl-4-piperidyliden)-cyanoacetat (2) wurde in Abänderung der Vorschrift von *Stork & McElwain* [3] wie folgt dargestellt:

In einem mit Rückflusskühler und Wasserabscheider versehenen 50-ml-Rundkolben wird eine Lösung von 18,9 g (0,10 Mol) 1-Benzyl-4-piperidon (Sdp. $126\text{--}130^\circ/2$ Torr), 13 g (0,115 Mol) Cyanoessigsäureäthylester (*Fluka AG*), 0,5 ml Triäthylamin und 3 ml Eisessig in 20 ml abs. Benzol im Ölbad bei 125° zum Sieden erhitzt. Innerhalb 1 Std. scheiden sich ca. 1,8 ml Wasser (1 Mol-Äqu.) ab. Die hellrote klare Reaktionslösung wird noch ca. 1 Std. weiter erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur zuerst mit 25 ml Wasser und dann 4mal mit je 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird am RV.¹⁾ eingeeengt und das erhaltene rötliche Öl im Wasserstrahlvakuum bei 70° getrocknet. Nach kurzer Zeit verwandelt sich das Öl in eine hellrote kristalline Masse^{1a)}. Diese wird im Mörser zerrieben, im Tiefkühlraum auf -10° abgekühlt und in kaltem abs. Äther (25 ml) aufgeschlämmt. Nach 5–10 Min. wird auf einer vorgekühlten Nutsche filtriert und mit kaltem abs. Äther (30 ml) gewaschen. Nochmalige Behandlung der schwach orangefarbenen Kristalle in der oben beschriebenen Weise liefert 21,34 g (75%) der Verbindung **2**). Aus Äther-Petroläther farblose Kristalle, Smp. $66\text{--}67^\circ$ (Lit. ³⁾ Smp. 67°).

IR.-Spektrum (CHCl_3): 2800, 2760 (tert. Amin), 2230 (CN), 1725 (COOEt) und 1605 cm^{-1} (C=C).

(1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (4a) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von *Jucker & Süess* [5] wie folgt hergestellt:

31,13 g (0,109 Mol) **2** werden in 60 ml Äthanol aufgeschlämmt und unter Umschwenken langsam mit 7,77 g (0,119 Mol) Kaliumcyanid in 17,5 ml Wasser versetzt. Dabei entsteht unter leichtem Erwärmen eine klare, schwach orangefarbene Lösung, die anschliessend während 15 Min. unter gelegentlichem Umschwenken auf dem Dampfbad erhitzt wird. Die Reaktionslösung wird am RV. zur Hälfte eingeeengt, abgekühlt und mit 164 ml konz. HCl versetzt⁴⁾. Das ausfallende Kaliumchlorid wird von der nun gelblichen Lösung abfiltriert und mit 22 ml konz. HCl gewaschen. Die sauren Filtrate werden während 70 Std. in einem Ölbad von 140° zum Sieden erhitzt, wobei anfänglich starker Gasentwicklung Hydrolyse und Decarboxylierung stattfinden. Die hellgelbe

¹⁾ RV. = Rotationsverdampfer.

^{1a)} Kristallisation kann durch Abkühlen und Kratzen mit dem Glasstab oder durch Lösen in wenig abs. Äther und Kühlen auf -30° beschleunigt werden.

²⁾ Bei grösseren Ansätzen braucht diese Prozedur nicht wiederholt zu werden. Die Ausbeute beträgt dann über 90%.

³⁾ Persönliche Mitteilung von Herrn Dr. *Süess*, SANDOZ AG, Basel. Bei *Stork & McElwain* [3] befindet sich keine Angabe des Smp.

⁴⁾ Es soll im Abzug gearbeitet werden.

Lösung wird am RV. eingedampft und der Rückstand unter leichtem Erwärmen in 300 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird danach 3 Std. mit Aktivkohle geschüttelt, filtriert, mit 20 ml einer ca. 18proz. wässrigen Ammoniaklösung unter Rühren versetzt und so die Lösung auf pH 4,3 (potentiometrisch gemessen) eingestellt. Es fällt ein feinkristalliner Niederschlag aus, den man über Nacht bei 4° stehenlässt. Filtrieren und Trocknen im Vacuumexsiccator über P₂O₅ bis zur Gewichtskonstanz ergeben 27,34 g (90,5%) der rohen zwitterionischen Aminodicarbonsäure **4a**. Nach Umkristallisation aus 700 ml Wasser 21,5 g (71%) prismatische Kristalle vom Smp. 234–236° (Zers., uncorr.).

Aus dem auf 200 ml eingeeengten Filtrat kristallisieren beim Kühlen weitere 2,15 g (Ausbeute total 78%) vom Smp. 233–235° (Zers., uncorr.).

IR.-Spektrum (KBr): 3400 (breit, OH assoz.), 1690 (COOH) und 1610 cm⁻¹ (breit, COO⁻).

Zur Analyse wird eine Probe nochmals aus Wasser umkristallisiert: Smp. 235–235,5° (Zers., uncorr.).

C₁₆H₁₉NO₄ (277,3) Ber. C 64,96 H 6,91 N 5,05% Gef. C 64,67 H 6,88 N 5,09%

(1-Benzyl-4-carbäthoxy-piperidyl-4)-essigsäureäthylester (**4b**) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Jucker & Süess [5] durch Erhitzen der Dicarbonsäure **4a** mit äthanolischem Chlorwasserstoff hergestellt. Farbloses Öl, Sdp. 155–157°/0,03 Torr; n_D²² = 1,505.

IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): 2810, 2770 (tert. Amin) und 1730 cm⁻¹ (COOEt).

C₁₉H₂₇NO₄ (333,4) Ber. C 68,44 H 8,16 N 4,20% Gef. C 68,69 H 8,17 N 4,10%

Anhydrid der (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (**5**). 180 g (0,65 Mol) der Dicarbonsäure **4a** werden in 810 ml Acetanhydrid aufgeschlämmt und während 8 Std. bei 160° gehalten. Dabei gehen sie in Lösung. Das braune Reaktionsgemisch wird anschliessend am RV. bei 60–70° zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird 2mal mit abs. Toluol aufgeschlämmt und das Gemisch wieder eingedampft. Ausbeute 167,02 g (94,4%) Rohprodukt vom Smp. 106–116°, welches ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden kann.

Zur Analyse wird aus abs. Isopropyläther umkristallisiert, Smp. 123–125,5°.

C₁₅H₁₇NO₃ (259,3) Ber. C 69,48 H 6,61 N 5,40% Gef. C 69,44 H 6,57 N 5,37%

IR.-Spektrum (KBr): 2810, 2770 (tert. Amin), 1870, 1840, 1790, 1770 cm⁻¹ (C=O).

(N-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäureäthylester (**4c**). 10 g (0,0362 Mol) (N-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (**4a**) werden in 100 ml 2N HCl gelöst und am RV. zur Trockne verdampft. Dann wird das Hydrochlorid am Wasserstrahlvakuum bei 70–80° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 11,3 g (100%), Smp. 196–200°.

10 g (0,0318 Mol) des obigen Hydrochlorids werden in 50 ml abs. Äthanol unter Erwärmen gelöst und die Lösung nach Abkühlen auf 25° mit einer frisch bereiteten 20proz. Lösung von trockenem HCl in 50 ml abs. Äthanol vereinigt und 60 Min. bei der gleichen Temperatur stehen gelassen⁵⁾. Dann wird bei 25° im Vakuum rasch eingedampft (RV.) und der Rückstand bis zur Gewichtskonstanz bei 70–80° im Vakuum getrocknet. Nach ca. 10 Min. Kochen mit 30 ml Äthylacetat unter Rückfluss und anschliessendem Stehen bei 0° kristallisiert das Hydrochlorid von **4c**. Man filtriert ab und wäscht mit trockenem Äther nach. Rohausbeute 11 g (100%), Smp. 186–194°. Aus wenig Äthanol mit Äther bei 0° 9,6 g (88,5%), Smp. 191–193°.

C₁₇H₂₄ClNO₄ Ber. C 59,73 H 7,08 Cl 10,37 N 4,10%
(340,5) Gef. „ 59,75 „ 7,19 „ 10,56 „ 3,96%

Lacton der 1-Benzyl-4-(2'-hydroxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure (**7**). Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 3,04 g (0,08 Mol) Natriumborhydrid und 6,96 g (0,08 Mol) wasserfreies Lithiumbromid in 100 ml abs. Diglyme (Fluka, über CaH₂ dest.) während 24 Std. bei 60° gerührt. Zur entstehenden Suspension gibt man 10 g (0,0293 Mol) des obigen Hydrochlorids von (N-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäureäthylester (**4c**) und rührt unter Feuchtigkeitsausschluss während 48 Std. bei 60°. Dann wird das Lösungsmittel bei 70° am RV. abdestilliert⁶⁾. Die Lösung des Rückstandes in 40 ml Wasser wird mit 20 ml konz. HCl auf pH 1 gestellt und während 1 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit festem pulverisiertem

⁵⁾ Es ist wichtig, dass diese Bedingungen genau eingehalten werden, weil sonst Ausgangsmaterial oder Diester (**4b**) isoliert werden.

⁶⁾ Das Diglyme kann nach Destillation über Calciumhydrid wieder verwendet werden.

KHCO_3 auf pH 8 gestellt und in drei Scheidetrichtern mit je 60 ml Äther extrahiert. Die ätherischen Phasen werden noch 3mal mit wenig Wasser gewaschen, um Reste von Diglyme zu entfernen, vereinigt mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,48 g, 90%) wird in Äthylacetat gelöst und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt, wobei 4,3 g (58%) Lacton vom Smp. 57–59° auskristallisieren.

Aus Cyclohexan Smp. 63–64°. IR.-Spektrum (CHCl_3): 1765 cm^{-1} (Lacton).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (245,3) Ber. C 73,44 H 7,81 N 5,74% Gef. C 73,59 H 7,80 N 5,71%

Hydroperchlorat von 7. Aus Methanol Nadeln, Smp. 184–189°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6$ (345,8) Ber. C 52,10 H 5,83 N 4,05% Gef. C 51,98 H 5,90 N 4,09%

Zur Herstellung grösserer Mengen des Lactons **7** eignet sich das folgende Verfahren, bei welchem der Halbester **4c** nicht isoliert wird.

50 g (0,16 Mol) des Hydrochlorids von (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (**4a**) werden in 250 ml abs. Äthanol unter Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen auf 25° bei der gleichen Temperatur mit einer frisch bereiteten 20proz. Lösung von trockenem HCl in 250 ml abs. Äthanol vereinigt und 60 Min. bei der gleichen Temperatur stehengelassen. Dann wird mit Eis/Kochsalz gekühlt und unter starkem Rühren möglichst rasch mit 2N NaOH auf pH 6,8 gestellt und bei 50° am RV. eingedampft. Der kristalline Rückstand, der aus dem Halbester **4c** und NaCl besteht, wird im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet und sofort für die Reduktion zum Lacton eingesetzt.

Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 15,2 g (0,4 Mol) Natriumborhydrid und 34,8 g (0,4 Mol) wasserfreies Lithiumbromid in 500 ml abs. Diglyme (*Fluka*, über CaH_2 dest.) während 24 Std. bei 60° gerührt. Zur entstehenden Suspension gibt man den obigen gut getrockneten Rückstand und rührt unter Feuchtigkeitsausschluss während 48 Std. bei 60°. Dann wird das Lösungsmittel bei 80° am RV. abdestilliert. Die Lösung des Rückstandes in 200 ml Wasser wird mit 100 ml konz. HCl versetzt und während 2 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 500 ml Chloroform unterschichtet und mit festem pulverisiertem KHCO_3 auf pH 8 gestellt, wobei soviel Wasser zugegeben wird, dass zwei klare Phasen entstehen. Dann wird noch 2mal mit je 500 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden mit wenig Wasser gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (32,5 g, 83%) wird bei 100° am Wasserstrahlvakuum von noch vorhandenen Diglyme befreit und das Lacton **7** bei 145–147° und 0,02 Torr destilliert. Ausbeute 25,2 g (64%), Smp. 62–64°. (Die durchschnittlichen Ausbeuten schwanken zwischen 50 und 60%.)

Gemisch der Lactone 7 und 8. – In einem 750-ml-Sulfierkolben werden unter Stickstoff 19,17 g (74 mMol) Anhydrid der (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäure (**5**) in 500 ml frisch über Calciumhydrid destilliertem abs. 1,2-Dimethoxyäthan (Monoglyme, *Fluka AG*) gelöst, mit Trockeneis/Aceton auf ca. –70° gekühlt und stark gerührt. Zu dieser Lösung wird eine eben unter Luft und Feuchtigkeitsausschluss bereitete Lösung von 1,7 g (74 mMol) Natrium in 100 ml abs. Isopropylalkohol mit 100 ml abs. Monoglyme verdünnt und über einen Zeitraum von $4\frac{1}{2}$ Std. zugetropft. Die Reaktionslösung wird dann 2 Std. bei –70° weitergerührt, anschliessend mit 5,65 g Natriumborhydrid und 6,35 g getrocknetem Lithiumchlorid (je 150 mMol) versetzt, wobei eine dichte weisse Trübung entsteht. Dann wird während 11 Std. bei Raumtemperatur und während 49 Std. bei 100° weitergerührt. Die entstehende weisse, breiige Masse wird am RV. eingengt und der Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen. Die Lösung wird vorsichtig mit konz. HCl angesäuert (totales Volumen ca. 150 ml) und dann 15 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Bei der Hydrolyse entsteht zuerst ein öliges, zäher Niederschlag, der sich nach dem Ansäuern beim Erwärmen wieder klar löst. Nach dem Versetzen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung bis zur basischen Reaktion wird 3mal mit je 500 ml Chloroform extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels und anschliessendes Trocknen bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum bei 70° ergeben 17,7 g (98%) eines farblosen zähen Öls, das langsam kristallin erstarrt und auf Grund des Gas-Chromatogramms die isomeren Lactone **7** und **8** im Verhältnis von 1,98:1 enthält.

1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidinium-bromid (10). a) Aus reinem Lacton **7**. 20 ml abs. Äthanol werden unter Eiskühlung mit gasförmigem Bromwasserstoff gesättigt (Gewichtszunahme ca. 23,5 g) und unter weiterem Kühlen mit 2 g (0,0082 Mol) des reinen Lactons **7** in wenig abs. Äthanol

versetzt. Die Reaktionslösung wird 60 Std. bei 30° gerührt und anschliessend bei 40° am RV. eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und unter Eiskühlung mit 2N K₂CO₃-Lösung extrahiert, wobei das sich bildende Salz **10** in die Chloroformlösung geht. Die wässrige Phase wird 3mal mit Chloroform extrahiert. Die einzelnen organischen Phasen werden mit wenig ges. NaCl-Lösung gewaschen, vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Anschliessend wird eingedampft und bei 70° am Wasserstrahlvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der schaumartige Rückstand wird mit abs. Äther zerrieben und die gebildeten Kristalle abfiltriert. Rohausbeute 2,55 g (88%), Smp. 179–182,5°. Zur Analyse wird eine Probe aus Isopropylalkohol/Äther umkristallisiert. Smp. 183–185°.

IR.-Spektrum (KBr): 1730 cm⁻¹ (Estercarbonyl).

C₁₇H₂₄BrNO₂ (354,3) Ber. C 57,63 H 6,83 N 3,95% Gef. C 57,39 H 6,87 N 3,79%

b) Aus dem Gemisch der Lactone **7** und **8**. 50 ml abs. Äthanol werden mit gasförmigem Bromwasserstoff unter Eiskühlung gesättigt (Gewichtszunahme ca. 58 g) und unter Eiskühlung mit 5,44 g (22,2 mMol) des rohen Lactongemisches in wenig abs. Äthanol versetzt. Die Reaktionslösung wird 2½ Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend bei 35–40° am RV. eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und die Lösung langsam unter Eiskühlung mit ges. K₂CO₃-Lösung neutralisiert. Dabei wird immer soviel Wasser zugegeben, als nötig ist, den in der wässrigen Phase auftretenden Niederschlag zu lösen. Anschliessend wird mit K₂CO₃ alkalisch gestellt und mit Chloroform vollständig extrahiert. Nach dem Waschen mit ges. NaCl-Lösung und dem Trocknen über Natriumsulfat wird eingedampft und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum bei 70° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Der Rückstand, 7,5 g eines gelben Öls, wird in 50 ml abs. Benzol aufgenommen. Beim Erwärmen auf Rückflusstemperatur setzt gleich zu Beginn starke Kristallisation ein. Nach ca. 1 Std. wird abgekühlt und das kristalline Salz abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet: 4,52 g (57,5%) 1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidiniumbromid (**10**) in Form glänzender Blättchen vom Smp. 181–185°.

Lacton der (1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidyl-4)-essigsäure (**8**). Die filtrierte Benzollösung eines Ansatzes zur Herstellung von 1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidinium-bromid (**10**) aus dem Lactongemisch **7** und **8** wurde eingedampft. 8,36 g (aus 16,8 g Lactonisomerengemisch) eines solchen bräunlichen, teilkristallinen Rückstandes wurden in 35 ml mit HBr ges. abs. Äthanol aufgenommen. Der sich bildende kristalline Niederschlag wurde durch Zusatz von Äther vollständig ausgefällt, anschliessend abfiltriert und mit Äther gewaschen (6,43 g). Die ölige freie Base, die aus diesem Hydrobromid wie üblich isoliert wird, erstarrte allmählich kristallin (4,8 g, 99%).

Bei 2maliger Extraktion mit je 250 ml heissem Pentan lösten sich 4,02 g und aus der klaren farblosen Lösung kristallisierten beim Kühlen 3,1 g langer Prismen vom Smp. 72–73,5°. Nach dem Einengen des Filtrats zur Hälfte kristallisierten nochmals 0,58 g vom gleichen Smp. (total 22%, berechnet auf 16,8 g eingesetztes Lactonisomerengemisch). IR.-Spektrum (CHCl₃): 1775 cm⁻¹ (Lacton).

C₁₅H₁₉NO₂ (245,31) Ber. C 73,44 H 7,81 N 5,71% Gef. C 73,48 H 7,68 N 5,71%

Hydrobromid von 4-Carbäthoxychinuclidin (**1a**). 12,4 g (35 mMol) 1-Benzyl-4-carbäthoxychinuclidiniumbromid (**10**) wurden in 100 ml Methanol über 1,3 g 10proz. Pd/C bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme der berechneten H₂-Menge (¾ Std.) wurde über Cellit filtriert und die Lösung bei Raumtemperatur am RV. eingedampft. Der pulverige Rückstand (9,2 g, 100%) wurde aus abs. Äthanol/Äther umkristallisiert und lieferte 7,9 g (86%) **1a** in Form glänzender Blättchen. Diese schmelzen teilweise bei 255–261° (unkorr.), erstarren wieder und schmelzen nicht mehr unter 300°.

IR.-Spektrum (KBr): 1725 (C=O, Ester), 1270 cm⁻¹ (C—O—C, Ester). NMR.-Spektrum (D₂O): δ = 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃—); 1,95–2,35 (m, 6H, Chinuclidingerüst); 3,2–3,6 (m, 6H, Chinuclidingerüst); 4,20 (q, J = 7 Hz, 2H, —CH—O—) ppm.

C₁₀H₁₈BrNO₂ (264,2) Ber. C 45,46 H 6,87 N 5,30% Gef. C 45,50 H 6,90 N 5,38%

Zur Herstellung des Hydrochlorids wird die freie Base mit Äther aus einer K₂CO₃-alkalischen Lösung des Hydrobromids von **1a** extrahiert und die ätherische Lösung mit HCl/Äther versetzt. Kristallisation aus Isopropylalkohol ergibt glänzende Blättchen vom Doppel-Smp. 246–248,

286–291° (im geschlossenen Kapillarrohr, unkorrt.). Der Misch-Smp. mit authentischem Material [2] ergab keine Depression.

Hydroperchlorat: Prismen aus abs. Äthanol, Smp. 143,5–145,5°.

$C_{10}H_{18}ClNO_6$ (283,72) Ber. C 42,33 H 6,40 N 4,94% Gef. C 42,40 H 6,30 N 4,86%

(4-Carboxypiperidyl-4)-essigsäure-hydrochlorid (**11a**). – 5 g (0,018 Mol) (1-Benzyl-4-carboxypiperidyl-4)-essigsäurehydrochlorid (**4a**) werden in 50 ml Äthanol gelöst und mit 0,5 g 10proz. Pd/C hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung bei 50° am RV. eingedampft. Rohausbeute 3,3 g (92,5%), Smp. 198–205°. Zur Kristallisation wird in wenig Wasser gelöst und mit Aceton bis zur Trübung versetzt. Stehen bei 10° ergibt 3,24 g (91%) farblose Kristalle vom Smp. 201–202°.

$C_8H_{14}ClNO_4$ (223,66) Ber. C 42,96 H 6,31 N 6,26% Gef. C 43,20 H 6,27 N 6,44%

(4-Carboxypiperidyl-4)-essigsäureäthylester-hydrochlorid (**11b**). 0,5 g (0,0022 Mol) Dicarbonsäure (**11a**)-hydrochlorid werden in einer frisch bereiteten 10proz. Lösung von trockenem HCl in 50 ml abs. Äthanol gelöst und 48 Std. bei 25° stehengelassen. Dann wird bei 50° am RV. eingedampft und der Rückstand bis zur Gewichtskonstanz bei 70–80° am Wasserstrahlvakuum getrocknet. Nach ca. 10 Min. Kochen unter Rückfluss mit 1,5 ml Äthylacetat und anschliessendem Stehen bei 0° kristallisiert das Hydrochlorid des (4-Carboxypiperidyl-4)-essigsäureäthylesters (**11b**). Man filtriert ab und wäscht mit trockenem Äther nach. Rohausbeute 0,47 g (83%), Smp. 139–149°. Kristallisation aus Isopropylalkohol oder Äthanol/Äther ergibt 0,383 g (68%) Kristalle vom Smp. 164–165°.

$C_{10}H_{18}ClNO_4$ Ber. C 47,72 H 7,21 Cl 14,09 N 5,56
(251,71) Gef. „ 47,64 „ 7,32 „ 13,95 „ 5,39

Lacton der 4-(2'-Hydroxyäthyl)-piperidin-4-carbonsäure (**12**). Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 0,5 g (0,002 Mol) des Hydrochlorides des Halbesters (**11b**), 0,152 g (0,004 Mol) Natriumborhydrid und 0,17 g (0,004 Mol) wasserfreies Lithiumchlorid in 50 ml abs. Monoglyme (*Fluka*, über $LiAlH_4$ dest.) während 48 Std. bei 100° gerührt. Dann wird das Lösungsmittel bei 50° am RV. abdestilliert. Die Lösung des Rückstandes in 10 ml Wasser wird mit 10 ml konz. HCl auf pH 1 gestellt und 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit ges. $KHCO_3$ -Lösung auf pH 8 gestellt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0,272 g (88,5%) eines gelben Öls, wovon ca. 20% das gewünschte Lacton (**12**) sind (gas-chromatographische Bestimmung). Das Öl wird bei 100° und 12 Torr einer Kurzwegdestillation unterworfen und das *Pikral* in Methanol gefällt. Aus Methanol/Aceton derbe, gelbe Kristalle vom Smp. (Zers.) 235–240°.

$C_{14}H_{16}N_4O_9$ (384,30) Ber. C 43,75 H 4,20 N 14,58% Gef. C 43,98 H 4,44 N 14,40%

2-(1-Benzyl-4-hydroxymethyl-piperidyl-4)-äthanol (**6a**)⁷⁾. 4,0 g (105 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml abs. Tetrahydrofuran werden langsam mit 13,9 g (50 mMol) fein zerriebener Dicarbonsäure **4a** versetzt. Das Gemisch wird 4 Tage unter Rückfluss gekocht und dann unter Eiskühlung mit 20 ml 4proz. wässriger NaOH-Lösung versetzt. Der weisse, körnige Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit heissem Äther extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über P_2O_5 im Vakuum getrocknet (11,50 g, 92%) und liefert nach der Kristallisation aus Benzol/Petroläther 10,6 g (85%) Diol **6a**, Smp. 85–86°, als farblose Blättchen.

$C_{15}H_{23}NO_2$ (249,13) Ber. C 72,25 H 9,30 N 5,62% Gef. C 72,01 H 9,32 N 5,57%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. Grob, W. Simon & W. D. Treffert, *Helv.* 55, 2441 (1972).
 [2] C. A. Grob & E. Renk, *Helv.* 37, 1681 (1954).
 [3] G. Stork & S. M. McElvain, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 1053 (1946).
 [4] A. C. Cope et al., *J. Amer. chem. Soc.* 63, 3452 (1941).
 [5] E. Jucker & R. Süess, *Archiv f. Pharmazie* 294/66, 210 (1961).

⁷⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn E. Ceppi durchgeführt.