

## 196. Untersuchungen in der Chinuclidin-Reihe.

3. Mitteilung.

### 3-Chinuclidin-carbonsäure

von C. A. Grob und E. Renk<sup>1)</sup>.

(11. VIII. 54.)

Die beiden vorangegangenen Mitteilungen dieser Reihe befassten sich mit der Herstellung und den Eigenschaften der 4-Chinuclidin-carbonsäure<sup>2)</sup>. Im Zusammenhang mit laufenden Untersuchungen wurde auch ein Verfahren zur Herstellung der 3-Chinuclidin-carbonsäure (Ia) entwickelt. Ausser der Synthese dieser neuen Säure beschreiben wir hier deren Überführung in das bekannte 3-Methyl-chinuclidin (Id).



Ia R = COOH  
b R = CH<sub>2</sub>OH  
c R = CH<sub>2</sub>Cl  
d R = CH<sub>3</sub>

Als Ausgangsmaterial kam in erster Linie das bekannte 3-Chinuclidon (VII) in Frage. Diese Verbindung ist erstmals von *Clemo & Metcalfe*<sup>3)</sup> durch *Dieckmann*-Ringschluss von 1-Carbäthoxymethyl-4-carbäthoxy-piperidin (IV, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) und anschliessende Keton-spaltung hergestellt worden. Kürzlich haben *Sternbach & Kaiser*<sup>4)</sup> denselben Weg beschritten, den Dicarbonsäureester IV jedoch auf anderem Wege hergestellt. Während ihn die ersteren Autoren durch Kondensation von Isonipecotinsäure-äthylester (III, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) und Chloressigsäureäthylester erhielten, hydrierten *Sternbach & Kaiser* 1-Carbäthoxymethyl-4-carbomethoxy-pyridinium-bromid (V, R = CH<sub>3</sub>). Letztere Verbindung wurde durch Kondensation von Isonicotinsäure-methylester (II, R = CH<sub>3</sub>) und Bromessigsäure-äthylester erhalten.

Da der zuletzt erwähnte Weg der einfacher schien, wurde die Vorschrift von *Sternbach & Kaiser* nachgearbeitet. Bei der Hydrierung des Pyridiniumsalzes V (R = CH<sub>3</sub>) über Platin bei 80 Atm. wurde ein uneinheitliches Produkt erhalten, aus welchem jedoch das Hydrobromid des 1-Carbäthoxymethyl-4-carbomethoxy-piperidin (IV, R = CH<sub>3</sub>) in reiner Form isoliert werden konnte<sup>5)</sup>. Die Destillation

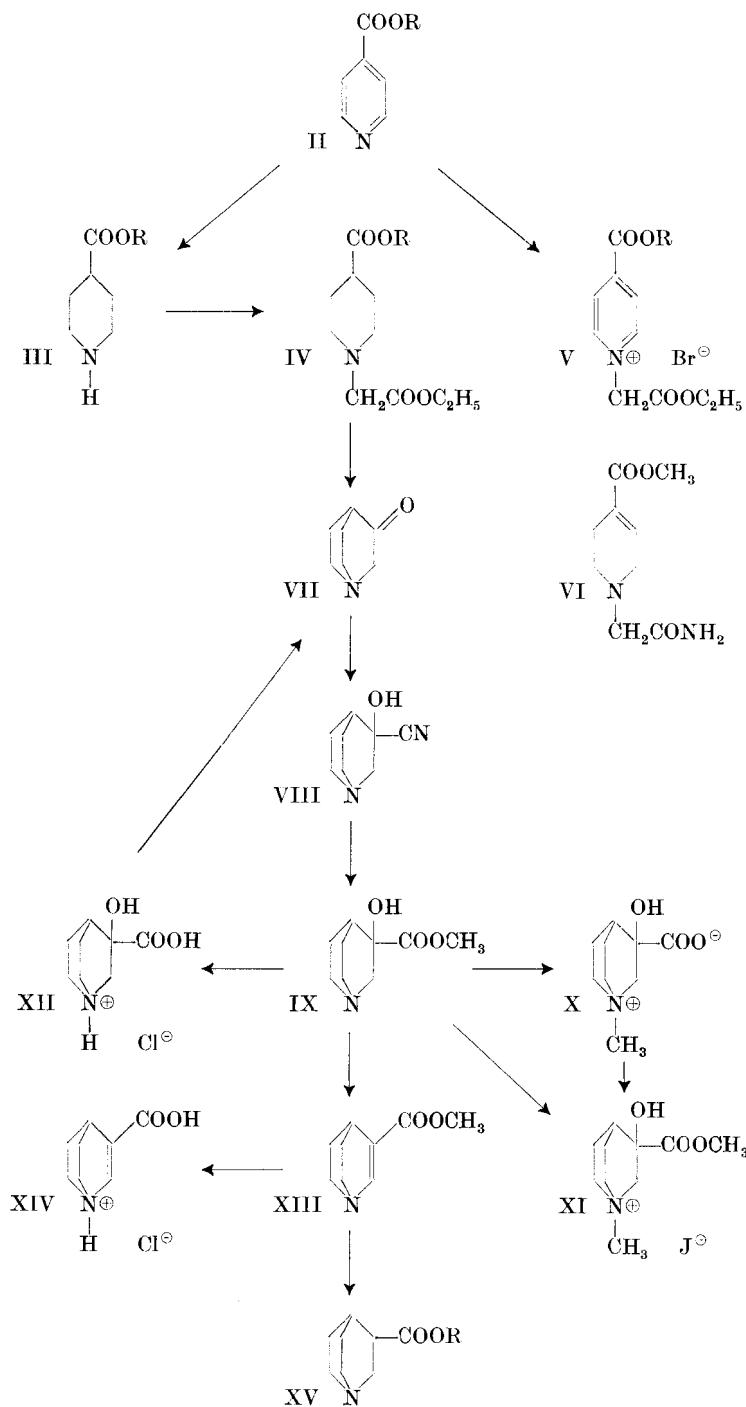
<sup>1)</sup> Auszug aus der Dissertation E. Renk, Basel, welche demnächst erscheint.

<sup>2)</sup> C. A. Grob & E. Renk, Helv. **37**, 1672, 1681 (1954).

<sup>3)</sup> G. R. Clemo & T. P. Metcalfe, Soc. **1937**, 1989.

<sup>4)</sup> L. H. Sternbach & S. Kaiser, Am. Soc. **74**, 2215 (1952).

<sup>5)</sup> Sternbach & Kaiser, loc. cit., wiesen bereits darauf hin, dass bei dieser Hydrierung in Äthanol mit einer Umesterung zu rechnen sei.



der freien Base lieferte Fraktionen mit stark verschiedenen Brechungsindices, was auf einen unvollständigen Verlauf der Hydrierung hindeutete. Diese Vermutung wurde bestätigt, als es gelang, aus der höhersiedenden Fraktion der Base nach Umsatz mit Ammoniak ein ungesättigtes Monoamid  $C_9H_{14}O_3N_2$  zu isolieren, welchem auf Grund des UV.-Absorptionsspektrums die Struktur VI zukommen muss. Aus dem so erhaltenen, uneinheitlichen Dicarbonsäureester IV konnten nach Ringschluss und Ketonspaltung nie mehr als 12 % 3-Chinuclidon (VII) erhalten werden.

Nach diesen Erfahrungen wurde das 1-Carbäthoxymethyl-4-carbalkoxy-piperidin (IV,  $R = C_2H_5$  bzw.  $CH_3$ ) nach *Clemo & Metcalfe*<sup>1)</sup> hergestellt. Die erforderlichen grösseren Mengen Isonipeptinsäure-äthylester (III,  $R = C_2H_5$ ) liessen sich nach unseren Erfahrungen am besten durch Druckhydrierung von Isonicotinsäure-äthylester (II,  $R = C_2H_5$ ) über *Raney*-Nickel in Dioxan bei ca.  $180^\circ$  bereiten<sup>2)</sup>. Ferner wurde Isonicotinsäure (II,  $R = H$ ) als Kaliumsalz mit *Raney*-Nickel bei  $180^\circ$  und 160 Atm. in guter Ausbeute zu Isonipeptinsäure (III,  $R = H$ ) hydriert; doch bereitete die Veresterung dieser Säure gewisse experimentelle Schwierigkeiten. Durch Kondensation von Isonipeptinsäure-methylester (III,  $R = CH_3$ ) bzw. Äthylester (III,  $R = C_2H_5$ ) mit Chloressigsäure-äthylester wurden die entsprechenden Piperidinderivate IV ( $R = CH_3$  bzw.  $C_2H_5$ ) in analysenreiner Form erhalten<sup>3)</sup>. Diese einheitlichen Verbindungen lieferten 3-Chinuclidon (VII) in Ausbeuten um 53 %<sup>3)</sup>.

An das nun leichter zugängliche Keton VII liess sich glatt Blausäure unter Bildung des Cyanhydrins VIII anlagern. Dieses ging nach Hydrolyse mit konz. Salzsäure und anschliessender Behandlung mit Chlorwasserstoff in Methanol in 3-Oxy-3-carbomethoxy-chinuclidin (IX) über. Wurde der Ester IX auf ca.  $120^\circ$  erhitzt, so erfolgte spontan eine Umlagerung zum Betain X der 1-Methyl-3-oxy-3-chinuclidinium-carbonsäure. Dieses Betain lieferte mit methanolischem Chlorwasserstoff den als Jodid isolierten Methylester der 1-Methyl-3-oxy-3-chinuclidinium-carbonsäure (XI). Da das Estersalz XI auch beim Umsatz des Oxyesters IX mit Methyljodid entsteht, kommt dem thermischen Umlagerungsprodukt von IX zweifellos die angegebene Betainstruktur X zu. Bei der salzauren Hydrolyse des Oxyesters IX entstand das Hydrochlorid der 3-Oxy-3-chinuclidin-carbonsäure

<sup>1)</sup> Loc. cit.

<sup>2)</sup> Die Hydrierung erfolgte in Analogie zur Reduktion von Nicotinsäure-äthylester durch *H. Adkins, L. F. Kuick, M. Farlow & B. Wojcik*, Am. Soc. **56**, 2425 (1934).

<sup>3)</sup> Der von *Sternbach & Kaiser*, loc. cit., angegebene Brechungsindex des Gemisches dieser beiden Ester IV ( $n_D^{25}$  1,4613 bis 1,4628) deutet auf einen Gehalt an partiell hydriertem Produkt hin. Im Einklang damit erhielten diese Autoren maximal 44 % 3-Chinuclidon (VII).

(XII). Als  $\alpha$ -Oxysäure zerfällt diese Verbindung beim Erhitzen mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure in das Keton VII und Kohlenmonoxyd.

Die letzte Etappe der Synthese der 3-Chinuclidin-carbonsäure (XV; R = H) bestand in der Eliminierung der Oxygruppe des Esters IX. Mit siedendem Thionylchlorid setzte sich dieser langsam um, wobei direkt und in guter Ausbeute der ungesättigte, bicyclische Ester XIII entstand<sup>1)</sup>. Es ist bemerkenswert, dass bei dieser Reaktion kein  $\alpha$ -Chlorester IX (Cl statt OH) gebildet wurde. Da  $\alpha$ -Chlorester unter diesen Bedingungen stabil sind<sup>2)</sup>, ist es unwahrscheinlich, dass intermediär ein solcher entstand. Somit zerfällt der langsam aus IX gebildete Chlorosulfitester direkt in den ungesättigten Ester XIII gemäss



Auf diese Reaktion und die bemerkenswerten Eigenschaften des ungesättigten Chinuclidins XIII werden wir in einem anderen Zusammenhang zurückkommen.

Der ungesättigte Ester XIII liess sich mit konz. Salzsäure zur entsprechenden Säure XIV hydrolyseren. Bei der katalytischen Hydrierung lieferte er 3-Chinuclidin-carbonsäuremethylester (XV; R = CH<sub>3</sub>), welcher bei der Hydrolyse in die gesuchte 3-Chinuclidin-carbonsäure (XV; R = H) überging.

Da bei der Reaktion des Oxyesters IX mit Thionylchlorid mit einer Umlagerung des Atomgerüstes gerechnet werden musste<sup>3)</sup>, schien es ratsam, die 3-Chinuclidin-carbonsäure (XV, R = H) mit dem bereits auf eindeutigem Wege synthetisierten 3-Methylchinuclidin (Id)<sup>4)</sup> zu verknüpfen. Zu diesem Zwecke wurde der Methyl-ester XV (R = CH<sub>3</sub>) mit Lithiumaluminiumhydrid zu 3-Oxymethyl-chinuclidin (Ib) reduziert. Dieses lieferte mit Thionylchlorid ohne Umlagerung 3-Chlormethyl-chinuclidin (Ic). Durch Hydrogenolyse über *Raney*-Nickel wurde dieses Halogenid in 3-Methyl-chinuclidin (Id) übergeführt, welches den Literaturangaben entsprechende Derivate<sup>4)</sup> lieferte.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Ferner danken wir der Leitung der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG.*, Ludwigshafen, für die Überlassung grösserer Mengen Isonicotinsäure.

<sup>1)</sup> Über die Lage der Doppelbindung besteht auf Grund der *Bredt'schen* Regel und des Umstandes, dass nachweislich keine Umlagerung stattfand, kein Zweifel.

<sup>2)</sup> Beispielsweise zerfallen Ester der  $\alpha$ -Chlor-camphersäure erst oberhalb 200° in Dehydro-camphersäure-ester: *J. Bredt*, A. **395**, 26 (1913).

<sup>3)</sup> Diese treten zwar im Bicyclo-[2,2,2]-octan-System seltener auf als im Bicyclo-[2,2,1]-heptan-System. Siehe dazu *H. M. Walborsky*, *Exper.* **9**, 209 (1953).

<sup>4)</sup> *V. Prelog, N. Šoštarić & E. Guštač*, A. **545**, 247 (1940); *R. Lukeš & J. Ernest*, Collection Czechoslov. Chem. Commun. **15**, 150 (1950).

### Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ .

Isonicotinsäure-äthylester (II, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Isonicotinsäure wurde auf bekannte Weise<sup>1)</sup> mit Thionylchlorid und abs. Äthanol verestert. Für 10 g Isonicotinsäure wurden 30 ml SOCl<sub>2</sub> verwendet. Sdp.<sub>10</sub> 98–99°, Ausbeute 80%.

Das *Hydrochlorid* des Esters wurde aus Aceton kristallisiert, Smp. 163–164° (unkorr. im Kapillarrohr). Smp. nach *Clemo & Hoggarth*<sup>1)</sup> 154°; nach *A. Pinner*<sup>2)</sup> 167°. Das Pikrat kristallisierte aus Äthanol in langen gelben Nadeln, Smp. 119°; Smp. nach *Clemo & Hoggarth*<sup>1)</sup> 142°.

Isonipeicotinsäure-hydrochlorid. 50 g Isonicotinsäure wurden in 350 ml Wasser unter Zusatz von 31 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gelöst und in Gegenwart von ca. 10 g *Raney*-Nickel bei 180–185° und einem Anfangsdruck von 120 at. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (ca. 7 Std.) wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung mit konz. HCl angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der aus Isonipeicotinsäure-hydrochlorid und KCl bestehende Rückstand wurde mit heißem abs. Äthanol extrahiert. Beim Abkühlen kristallisierte das Hydrochlorid von III, R = H, in farblosen Nadeln, Smp. 290–293° (unkorr.). Lit. Smp. 293° unkorrig.<sup>3)</sup> bzw. 300° korrig.<sup>4)</sup>.

2,2 g des obigen rohen Rückstandes lieferten 2,2 g 1-p-Toluolsulfonyl-isonipecotinsäure, Smp. 170°<sup>5)</sup>, entsprechend einer Ausbeute von 89% bezogen auf Isonicotinsäure.

Isonipeicotinsäure-methylester (III, R = CH<sub>3</sub>). 30 g des obigen Hydrierungsgemisches wurden in 400 ml abs. Methanol suspendiert und HCl-Gas bis zu einem Gehalt von ca. 10% eingeleitet. Nach 48stündigem Sieden unter Rückfluss wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit konz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit 300 ml Äther extrahiert. Die über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand destilliert. Nach einem geringen Vorlauf destillierten 6,45 g (37% bezogen auf Isonicotinsäure) des Esters III, R = CH<sub>3</sub>, Sdp.<sub>9</sub> 88–89°, als farbloses Öl.

Die freie Base bildet an der Luft rasch ein kristallines *Carbonat*. Aus Aceton-Äther farblose, breite Nadeln, Smp. 69–70°. Das in Äthanol hergestellte *Pikrat* wurde aus Isopropanol kristallisiert. Gelbe Nadeln, Smp. 118–119°.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 41,94 H 4,33 N 15,05%  
(372,26) Gef. „, 42,03 „, 4,34 „, 14,91%

Das bereits beschriebene *Hydrochlorid*<sup>3)</sup> kristallisierte aus Isopropanol in langen, breiten Nadeln, Smp. 166–167°<sup>3)</sup>.

Isonipeicotinsäure-äthylester (III, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Eine Lösung von 57,6 g Isonicotinsäure-äthylester in 300 ml abs. Dioxan wurde in einem Schüttelautoklaven bei 175–180° unter einem Anfangsdruck von 125 at. über ca. 15 g *Raney*-Nickel hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (ca. 5 Std.) wurde vom Katalysator abfiltriert und das Dioxan unter vermindertem Druck bei ca. 50° über eine 30 cm lange, mit *Raschig*-Ringen gefüllte Kolonne abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Stickstoff destilliert. Nach einem hauptsächlich aus Isonipeicotinsäure-äthylester bestehenden Vorlauf, 2,6 g, Sdp.<sub>10</sub> 98–100°, destillierte dieser als farblose Flüssigkeit, 52,2 g (87,5%), Sdp.<sub>10</sub> 100–101°.

Der Ester liefert an der Luft rasch ein *Carbonat*. Aus Aceton-Äther farblose Blättchen, Smp. 59–60°. Das *Pikrat* kristallisiert aus Äthanol in gelben Prismen, Smp. 177–178°; Lit. Smp. 172°<sup>6)</sup>.

<sup>1)</sup> *G. R. Clemo & E. Hoggarth*, Soc. 1941, 41.

<sup>2)</sup> *A. Pinner*, B. 34, 4234 (1901).

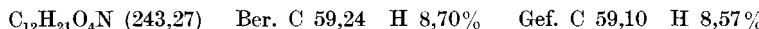
<sup>3)</sup> *V. Hanousek & V. Prelog*, Collection Czechoslov. Chem. Commun. 4, 259 (1932).

<sup>4)</sup> *J. P. Wibaut*, R. 63, 141 (1944).

<sup>5)</sup> *K. Freudenberg*, B. 51, 1668 (1918).

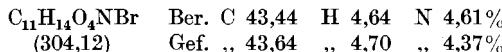
<sup>6)</sup> *G. R. Clemo & T. P. Metcalfe*, Soc. 1937, 1523.

1-Carbäthoxymethyl-4-carbäthoxy-piperidin (IV, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Diese Verbindung wurde in Anlehnung an die Vorschrift von *Clemo & Metcalfe*<sup>1)</sup> hergestellt. Zu einem Gemisch von 69,0 g (0,44 Mol) Isonicotinsäure-äthylester und 67,0 g (0,485 Mol) fein pulverisiertem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden 57,0 g (0,465 Mol) Chloressigsäure-äthylester unter Röhren im Laufe von einer Std. zugetropft. Die Zugabe erfolgte so, dass eine Temperatur von 60–65° eingehalten wurde. Das Gemisch wurde anschliessend unter weiterem Röhren 2 Std. in einem Bad von 90° erhitzt, dann abgekühlt, mit 200 ml Wasser versetzt und mit total 350 ml Äther extrahiert. Das nach Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Eindampfen erhaltene rote Öl wurde bei 0,01 mm Hg destilliert. Nach 8,0 g Vorlauf, Sdp. 46–101°, destillierten 93,7 g (89%) IV (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) als farbloses Öl vom Sdp. 101–103°, n<sub>D</sub><sup>22</sup> 1,4584; ber. für 25° 1,4567.



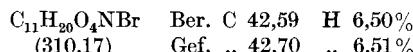
Das *Hydrobromid* dieser Verbindung wurde durch Einleiten von HBr in eine ätherische Lösung des Esters erhalten. Aus Aceton farblose Blättchen, Smp. 137°.

1-Carbäthoxymethyl-4-carbomethoxy-pyridinium-bromid (V, R = CH<sub>3</sub>). Diese Verbindung wurde nach *Sternbach & Kaiser*<sup>2)</sup> aus Isonicotinsäure-methylester und Bromessigsäure-äthylester in Äthanol hergestellt. Sie kristallisierte aus Methanol-Äther in farblosen Tafeln, Smp. 163–164°, Zers.; Smp. nach *Sternbach & Kaiser* 154–155°, Zers.



Die Verbindung ist hygroskopisch und verfärbt sich an der Luft langsam, beim Erwärmen in Lösung rasch rot.

1-Carbäthoxymethyl-4-carbomethoxy-piperidin (IV, R = CH<sub>3</sub>). a) Durch katalytische Hydrierung von 1-Carbäthoxymethyl-4-carbomethoxy-pyridinium-bromid nach *Sternbach & Kaiser*<sup>2)</sup>: 1-Carbäthoxymethyl-4-carbomethoxy-pyridinium-bromid, erhalten aus 27,4 g (0,20 Mol) Isonicotinsäure-methylester und 36,6 g (0,22 Mol) Bromessigsäure-äthylester in 15 ml abs. Äthanol, wurde in 100 ml abs. Äthanol gelöst und in Gegenwart von 0,15 g Platinoxyd unter 80 at. Anfangsdruck bei Zimmertemperatur hydriert. Obwohl die Wasserstoffaufnahme nach 5 Std. praktisch beendet war, wurde noch 15 Std. weiterhydriert, dann filtriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Eine Probe des kristallinen Rückstandes wurde einmal aus Aceton umkristallisiert, Smp. 139–147°. Weiteres Umlösen aus Aceton lieferte reines 1-Carbäthoxymethyl-4-carbomethoxy-piperidin-hydrobromid in farblosen, glänzenden Blättchen, Smp. 151°.



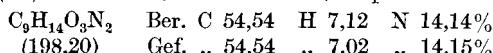
Das restliche Hydrierungsprodukt wurde in wenig Wasser gelöst und die mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung freigesetzte Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurde die Ätherlösung eingedampft und das zurückbleibende rote Öl bei 0,015 mm destilliert. Die folgenden Fraktionen wurden erhalten: a) Sdp. 91–92°, Bad 120–122°, n<sub>D</sub><sup>22</sup> 1,4664, 1,80 g; b) Sdp. 92–98°, Bad 122–133°, n<sub>D</sub><sup>22</sup> 1,4698, 28,73 g; c) Sdp. 98–100°, Bad 131–134°, n<sub>D</sub><sup>22</sup> 1,4772, 9,84 g. Alle Fraktionen waren farblose Flüssigkeiten, welche sich beim Stehen rasch rot färbten.

0,50 g der Fraktion c) wurden mit 10 ml 30-proz. ammoniakalischem Methanol während 6 Tagen bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Entfernung von 90 mg farbloser Kristalle, Smp. 150–155°, wurde im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende Öl aus Isopropanol kristallisiert, wobei nochmals 170 mg Kristalle, Smp. 135–151°, erhalten wurden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren beider kristallinen Frak-

<sup>1)</sup> *G. R. Clemo & T. P. Metcalfe*, Soc. 1937, 1989.

<sup>2)</sup> *L. H. Sternbach & S. Kaiser*, Am. Soc. 74, 2215 (1952).

tionen aus Isopropanol wurden 0,17 g 1-Carbaminomethyl-4-carbomethoxy-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (VI) in farblosen, breiten Nadeln, Smp. 154—156°, erhalten.



Das UV-Spektrum wurde in Methanol aufgenommen:  $\lambda_{\text{max}}$  212 m $\mu$ ,  $\log \varepsilon$  3,98.

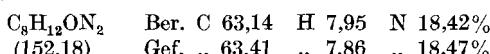
b) Durch Umsetzung von Isonipecotinsäure-methylester mit Chloressigsäure-äthylester: Die Herstellung von IV, R = CH<sub>3</sub> erfolgte wie beim oben beschriebenen 1-Carbäthoxymethyl-4-carbäthoxy-piperidin in einer Ausbeute von 96%. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 95—97°/0,01 mm,  $n_D^{26}$  1,4601; ber. für 25° 1,4605.



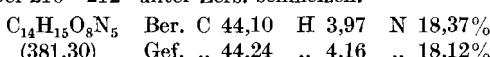
Durch Einleiten von HBr in eine ätherische Lösung des Esters wurde das unter a) beschriebene Hydrobromid erhalten.

3-Chinuclidon-hydrochlorid (VII). Bei der Herstellung dieser Verbindung wurde insofern von der Vorschrift von *L. H. Sternbach & S. Kaiser*<sup>1)</sup> abgewichen, als die Kondensation von IV, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> bzw. CH<sub>3</sub>, unter Stickstoff durchgeführt und durch Zusatz von wenigen Tropfen Methanol in Gang gesetzt wurde. Das in 53- bis 55-proz. Ausbeute erhaltene Hydrochlorid von VII kristallisierte aus Äthanol in farblosen Prismen, Smp. 294—295°, Zers. (unkorr.) (Lit. Smp. 311—313<sup>0 1)</sup>). Das Pikrat kristallisierte aus Methanol-Wasser in dunkelgelben Prismen, Smp. 208—210° (Lit. Smp. 210<sup>0 2)</sup>).

3-Oxy-3-cyano-chinuclidin (VIII). Zu einer eisgekühlten Lösung von 18,0 g (0,11 Mol) 3-Chinuclidon-hydrochlorid in 22,5 ml Wasser wurde während 15 Min. eine Lösung von 7,3 g (0,11 Mol) KCN in 22,5 ml Wasser zugetropft. Das bald in kristalliner Form ausgeschiedene Cyanhydrin VIII wurde noch eine Std. bei 0° gerührt, abfiltriert und mit wenig Eiswasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> wurden 16,0 g (94,5%) farbloses Cyanhydrin, Smp. 153—155°, erhalten. Es ist in Wasser schlecht, in Methanol und Äthanol gut, in Chloroform und anderen unpolaren Lösungsmitteln in der Kälte schlecht löslich. Aus Dioxan kristallisiert die Verbindung in farblosen Prismen, Smp. 159°, Zers. Dreimaliges Umkristallisieren aus Essigester erhöhte den Smp. auf 172—173°, Zers.

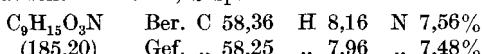


Das Pikrat kristallisierte aus Isopropanol in hellgelben Blättchen, Smp. ungefähr 133—134° unter Gasentwicklung. Die Schmelze erstarrt dann wieder zu gelben Nadeln, welche schliesslich bei 210—212° unter Zers. schmelzen.



3-Oxy-3-carbomethoxy-chinuclidin (IX). 9,5 g 3-Oxy-3-cyano-chinuclidin (VIII) wurden in 130 ml konz. HCl gelöst und 48 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum vollständig eingedampft, der kristalline Rückstand mit 130 ml bei 0° mit HCl gesättigtem abs. Methanol versetzt und 48 Std. unter gelegentlichem Schütteln bei ca. 20° stehengelassen. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit konz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung unter Eiskühlung stark alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurde die Chloroformlösung eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Pentan kristallisiert. Rosetten, Smp. 122°, 8,9 g (77%).

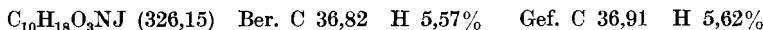
Zur Analyse wurde bei 60° und 12 mm sublimiert und aus Chloroform-Pentan umkristallisiert. Quadratische Blättchen, Smp. 122°.



<sup>1)</sup> *L. H. Sternbach & S. Kaiser*, Am. Soc. **74**, 2215 (1952).

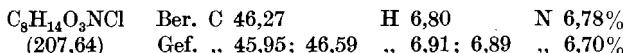
<sup>2)</sup> *G. R. Clemo & T. P. Metcalfe*, Soc. **1937**, 1989.

Die schlecht ätherlösliche Verbindung löst sich in Wasser mit phenolphthalein-alkalischer Reaktion. Das *Methojodid* XI wurde in Aceton hergestellt. Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Smp. 191–192°.

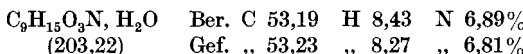


Das *Pikrat* kristallisiert aus Äthanol in feinen, gelben Nadeln, Smp. 188–189°. Das *Hydrochlorid* kristallisiert aus Aceton in zu Büscheln vereinigten Prismen, Smp. 140–141°, schwach hygroskopisch.

3-Oxy-3-chinuclidin-carbonsäure-hydrochlorid (XII). Eine Lösung von 0,20 g 3-Oxy-3-carbomethoxy-chinuclidin in 4 ml konz. Salzsäure wurde 48 Std. bei ca. 20° stehengelassen und dann im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol-Äther wurden 0,21 g (93,7%) des Hydrochlorides XII als farblose Nadeln erhalten; Smp. 252–255°, Zers., (Kapillarrohr, unkor.).



Betain der 1-Methyl-3-oxy-3-chinuclidinium-carbonsäure (X). Wurde der Oxyester IX einige Zeit in einem Bade von 110–130° erhitzt, so resultierte eine Schmelze, welche sich nicht mehr in Chloroform löste. Diese lieferte aus Isopropanol farblose Kristalle des Betains X, welche sich ab 255° verfärbten und bei 278–281° (unkorr.) im Kapillarrohr unter Zers. schmolzen. Das Betain enthält auch nach dem Trocknen während 5 Std. bei 80° und 0,01 Torr eine Molekel Kristallwasser.



1-Methyl-3-oxy-3-carboxy-chinuclidinium-chlorid. Eine Lösung des obigen Betains X in 2-n. HCl wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Aceton. Aus Äthanol-Äther farblose Kristalle, Smp. 259–261°, Zers. (Kapillarrohr, unkor.).

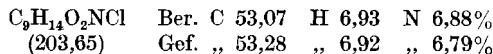


Das *Pikrat* des Betains X kristallisierte aus Äthanol in kurzen gelben Nadeln; Smp. 233–236°, Zers.

1-Methyl-3-oxy-3-carbomethoxy-chinuclidinium-jodid (XI). Eine Lösung von 1,0 g des Betains X in 15 ml abs. Methanol wurde mit HCl-Gas gesättigt und 24 Std. bei ca. 20° stehengelassen. Das nach dem Eindampfen hinterbliebene Öl lieferte aus Isopropanol 0,78 g ziemlich hygroskopisches 1-Methyl-3-oxy-3-carbomethoxy-chinuclidinium-chlorid.

Eine Lösung von 0,10 g dieses Chlorides und 0,07 g Kaliumjodid in abs. Äthanol schied beim Abkühlen Kaliumchlorid aus. Dieses wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol-Äther kristallisiert. Farblose Nadeln, Smp. 190–192°, welche mit dem oben beschriebenen *Methojodid* des Oxyesters IX keine Smp.-Depressionen ergaben.

3-Carbomethoxy-1-azabicyclo-[2,2,2]-octen-(2)-hydrochlorid. 8,8 g 3-Oxy-3-carbomethoxy-chinuclidin (IX) wurden portionenweise in 50 ml eisgekühltes reines  $SOCl_2$  eingetragen und die Lösung anschliessend unter Feuchtigkeitsausschluss 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Die entstandene dunkelgelbe Lösung wurde im Vakuum eingedampft und das Eindampfen dreimal mit je 10 ml Benzol wiederholt, wobei der Rückstand kristallisierte. Er wurde in heissem Aceton gelöst und mit Tierkohle aufgekocht. Durch Einengen der filtrierten Acetonlösung wurden insgesamt 7,0 g (72%) farblose Nadeln, Smp. 176–178°, erhalten. Zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton lieferte das schwach hygroskopische *Hydrochlorid* von XIII in farblosen Nadeln, Smp. 178–179°, (Zers.).



Das durch Eindampfen der Mutterlauge erhaltene gelbe Öl (2,5 g) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

1-Azabicyclo-[2,2,2]-octen-(2)-carbonsäure-hydrochlorid (XIV). Eine Lösung von 0,15 g 3-Carbomethoxy-1-azabicyclo-[2,2,2]-octen-(2)-hydrochlorid in 5 ml 20-proz. Salzsäure wurde 15 Std. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert, wobei 0,12 g (87%) kurze, farblose Stäbchen, Smp. 210–211°, Zers., erhalten wurden.

$C_8H_{12}O_2NCl$	Ber. C 50,67	H 6,38	N 7,39%
	(189,63)	Gef. „ 50,74	„ 6,63 „ 7,39%

3-Carbomethoxy-chinuclidin (XV, R =  $CH_3$ ). 6,4 g 3-Carbomethoxy-1-azabicyclo-[2,2,2]-octen-(2)-hydrochlorid, gelöst in 50 ml abs. Methanol, wurden bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck über 0,47 g Platinoxyd hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand (ca. 17 Std.). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte aus Aceton in farblosen, etwas hygrokopischen Prismen, Smp. 167–169°. Aus dem Hydrochlorid wurde in Äthanol das *Pikrat* hergestellt und aus demselben Lösungsmittel dreimal umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Smp. 155–156°.

$C_{15}H_{18}O_9N_4$	Ber. C 45,23	H 4,55	N 14,07%
(398,33)	Gef. „ 45,44	„ 4,75	„ 14,21%

3-Chinuclidin-carbonsäure-hydrochlorid. 1,50 g des Hydrochlorids von 3-Carbomethoxy-chinuclidin (XV; R =  $CH_3$ ) wurden mit 10 ml 20-proz. Salzsäure 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Es wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Aceton digeriert und filtriert. Die so erhaltenen 1,19 g (85%) des Hydrochlorids der 3-Chinuclidin-carbonsäure (XV, R = H) wurden dreimal aus abs. Äthanol umkristallisiert. Farblose kleine Würfel, Smp. 273–275°, Zers. (Kapillarrohr, unkorrr.).

$C_8H_{14}O_2NCl$	Ber. C 50,13	H 7,36	N 7,31%
(191,64)	Gef. „ 50,26	„ 7,36	„ 7,29%

3-Oxymethyl-chinuclidin (Ib). Aus 2,90 g 3-Carbomethoxy-chinuclidin-hydrochlorid wurde auf üblichem Wege die Base in Freiheit gesetzt. Nach dem Trocknen im Exsikkator über KOH und konz.  $H_2SO_4$  2,31 g farbloses Öl. Zu 0,90 g (0,0237 Mol)  $LiAlH_4$  unter 50 ml abs. Äther wurde im Verlauf von 5 Min. eine Lösung von 2,31 g (0,0137 Mol) dieser Base in 10 ml Äther zugetropft. Unter gutem Rühren wurde der gebildete Niederschlag 3 Std. unter Rückfluss gekocht und das überschüssige  $LiAlH_4$  unter Eiskühlung mit 5 ml Wasser vorsichtig zersetzt. Nun wurden 40 ml 50-proz. KOH-Lösung zugegeben und 20 Std. im Extraktionsapparat nach *Kutscher-Steudel* mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über  $K_2CO_3$  und Eindampfen der Ätherlösung wurden 2,0 g rohes 3-Oxymethyl-chinuclidin als viskoses Öl erhalten.

Das daraus bereitete *Pikrat* kristallisierte aus Isopropanol in langen gelben Nadeln, Smp. 188–190°.

$C_{14}H_{18}O_8N_4$	Ber. C 45,40	H 4,90	N 15,13%
(370,32)	Gef. „ 45,45	„ 4,84	„ 14,95%

Das *Methojodid* wurde in Aceton hergestellt. Aus Isopropanol farblose kleine Nadeln, Smp. 278–280°, Zers. (Kapillarrohr, unkorrr.). Das durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in eine ätherische Lösung der Base erhaltene Hydrochlorid ist kristallin, aber extrem hygrokopisch.

3-Chlormethyl-chinuclidin-hydrochlorid. 1,10 g rohes 3-Oxymethyl-chinuclidin (Ib) wurden mit ätherischer HCl in das Hydrochlorid übergeführt, welches nach gutem Trocknen im Vakuum in 10 ml trockenem Chloroform suspendiert wurde. Dazu wurden langsam 10 ml reines  $SOCl_2$  gegeben, wobei unter Erwärmung eine gelbe Lösung entstand. Diese wurde unter Feuchtigkeitsausschluss eine Stunde auf dem Dampfbad gekocht. Darauf wurde im Vakuum eingedampft und der gelbe kristalline Rückstand noch zweimal mit Chloroform abgedampft. Der Rückstand wurde mit Tierkohle in Metha-

nol aufgekocht, filtriert und erneut eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol wurden 1,35 g (88%) Hydrochlorid von Ic in Form farbloser Nadeln, Smp. 243—244°, erhalten.

$C_8H_{15}NCl_2$	Ber. C 48,99	H 7,71	N 7,14%
(196,11)	Gef. „ 49,02	„ 7,66	„ 7,28%

Aus dem Hydrochlorid wurde in Äthanol das *Pikrat* hergestellt. Aus Äthanol gelbe Prismen, Smp. 161—162°.

$C_{14}H_{17}O_7N_4Cl$	Ber. C 43,25	H 4,41	N 14,41%
(388,77)	Gef. „ 43,38	„ 4,52	„ 14,22%

3-Methyl-chinuclidin (Id). 1,27 g (0,0065 Mol) 3-Chlormethyl-chinuclidin-hydrochlorid wurden in 15 ml abs. Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,16 g (0,007 Atome) Natrium in 5 ml Methanol versetzt. Das ausgefallene NaCl wurde abfiltriert, mit 10 ml abs. Methanol nachgewaschen und das Filtrat mit *Raney*-Nickel, frisch aus 4 g Legierung bereitet, bei 100 at während 20 Std. bei Raumtemperatur hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat mit 10 ml einer 1-n. ätherischen HCl-Lösung versetzt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, die Base mit konz.  $K_2CO_3$ -Lösung in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über  $K_2CO_3$  wurde der Äther über eine kurze Kolonne vorsichtig abdestilliert. Der Rückstand wurde über Natrium destilliert, wobei 0,57 g (70,3%) 3-Methyl-chinuclidin bei 169—171° als farblose Flüssigkeit mit ausgeprägtem Amingeruch übergingen.

Aus der Base wurden die folgenden Derivate hergestellt (die in Klammern angeführten Smp. sind die von *Prelog* et al.<sup>1)</sup> für 3-Methyl-chinuclidin angegebenen Werte) *Pikrat*, aus Äthanol gelbe, verfilzte Nadeln, Smp. 226—228° (227°).

$C_{14}H_{18}O_7N_4$	Ber. C 47,45	H 5,12	N 15,81%
(354,32)	Gef. „ 47,41	„ 5,31	„ 15,92%

*Pikrolonat*, aus Aceton-Äther orange-gelbe Prismen, Smp. 205—206° (205—206°); *Chloroplatinat*, aus Wasser orange, kleine Nadeln oder Blättchen, Smp. 119°, Zers. (119°).

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

#### SUMMARY.

The synthesis of 3-quinuclidine carboxylic acid is described and its structure proven by conversion to 3-methyl-quinuclidine.

The above synthesis involves ethanolysis, dehydration and hydrogenation of the cyanohydrin of 3-quinuclidone. The preparation of the latter compound has been improved.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

---

<sup>1)</sup> *V. Prelog, N. Šoštarić & E. Guštak, A. 545, 247 (1940).*