

253. Synthese und Basizität 4-substituierter Chinuclidine

Chinuclidinreihe 12. Mitteilung

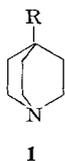
von **Eros Ceppi** und **Cyril A. Grob**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(28. IX. 74)

Summary. The preparation of a number of 4-substituted quinuclidines and the pK_a values of their hydroperchlorates in water are reported.

4-Substituierte Chinuclidine (**1**) sind wertvolle Modelle zur Bestimmung polarer Substituenteneinflüsse [1] [2]. In Fortführung unserer Arbeiten über die Synthese und die Basizität solcher Verbindungen [3] sind weitere Vertreter erstmals bzw. auf verbessertem Wege hergestellt und in die zur Messung der pK_a Werte benötigten Hydroperchlorate übergeführt worden.



R =

- | | |
|---|----------------------------------|
| a) COOC ₂ H ₅ | k) CH ₂ Br |
| b) COOCH ₃ | l) CH ₂ J |
| c) COOH | m) CHO |
| d) CONH ₂ | n) CH(OH) ₂ |
| e) CN | o) CH=CH ₂ |
| f) CH ₂ OH | p) C≡CH |
| g) CH ₂ OCOCH ₃ | q) C ₆ H ₅ |
| h) CH ₂ OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ | r) COCH ₃ |
| i) CH ₂ OCH ₃ | s) H |
| j) CH ₂ Cl | |

Ausgangspunkt dieser Synthesen war das 4-Äthoxycarbonyl-chinuclidin (**1a**), dessen Herstellung kürzlich verbessert wurde [4]. Erhitzen mit Wasser ergab Chinuclidin-4-carbonsäure (**1c**) bzw. dessen Zwitterion [5], welches über das Säurechlorid in den Methylester **1b** [5] übergeführt wurde. Die Herstellung von 4-Carbamoylchinuclidin (**1d**) liess sich gegenüber dem früheren Verfahren [6] verbessern, indem das Säurechlorid von **1c** direkt mit Ammoniak umgesetzt wurde. Das Amid **1d** ging durch Wasserabspaltung mittels Phosphorpentoxid in das Nitril **1e** über, das damit viel leichter zugänglich geworden ist [5].

Reduktion des Esters **1a** mit LiAlH₄ lieferte 4-Hydroxymethyl-chinuclidin (**1f**), das zur Herstellung des Acetates **1g**¹⁾ und des *p*-Toluolsulfonates **1h** [8] diente. Letzteres liess sich mit Natriummethylat unter Verwendung von Hexamethylphosphorsäuretriamid [9] als Lösungsmittel glatt in 4-Methoxymethyl-chinuclidin (**1i**) überführen. 4-Chlormethyl-(**1j**) und 4-Brommethyl-chinuclidin (**1k**) sind kürzlich von *Paleček & Hlavatý* [7] beschrieben worden, nicht aber das Jodmethylderivat **1b**, das durch Umsetzung des Tosylates **1h** mit Natriumjodid in Äthylenglykolmonomethyläther erhalten wurde.

¹⁾ Diese Verbindung ist neuerdings von anderer Seite beschrieben worden [7].

Chinuclidin-4-carbaldehyd (**1m**) wurde früher durch Oxydation von 4-Hydroxymethyl-chinuclidin (**1f**) mit Chromsäure in geringer Ausbeute erhalten und als Semicarbazon isoliert [5]. Von den nun zusätzlich untersuchten Oxydationsmitteln lieferte Silbercarbonat nach *Fétizon* [10] die besten Resultate. Der Aldehyd **1m** nimmt an der Luft Wasser auf und kristallisiert als Hydroperchlorat in Form des Hydrates **1n**.

Durch Umsetzung des Aldehyds **1m** mit Methyliden-triphenylphosphoran nach *Wittig* entstand das ölige 4-Vinylchinuclidin (**1o**), das als Hydroperchlorat isoliert wurde. Addition von Brom an die Doppelbindung von **1o** lieferte ein Dibromid, welches durch Behandlung mit Kalium-*t*-butylat in 4-Äthynylchinuclidin (**1p**) überging. Für die pK_a -Messungen musste letzteres chromatographisch gereinigt werden. Das ebenfalls benötigte 4-Phenylchinuclidin (**1q**) wurde nach bekanntem Verfahren [11] hergestellt.

Tab. 1. pK_a -Werte von 4-substituierten Chinuclidinen in Wasser bei 25,00°

	R	pK_a	$\pm T$	$\pm S \cdot 10^{-3}$	N	$\pm V \cdot 10^{-3}$
1b	COOCH ₃	9,46	0,022	7,266	14	5,849
1c	COO ⁻	10,55 ^{a)}	0,022	7,358	13	6,234
1d	CONH ₂	9,38	0,015	5,075	13	4,300
1g	CH ₂ OCOCH ₃	10,27	0,026	8,685	13	7,359
1h	CH ₂ OTs	9,87	0,029	8,689	12	9,717
1i	CH ₂ OCH ₃	10,50	0,012	4,044	13	3,427
1j	CH ₂ Cl	10,19	0,018	6,229	15	4,788
1k	CH ₂ Br	10,13	0,017	5,604	14	4,511
1l	CH ₂ J	10,12	0,023	7,825	14	6,299
1n	CH(OH) ₂	9,90	0,026	8,055	12	8,278
1o	CH=CH ₂	10,60	0,013	4,431	17	3,139
1p	C≡CH	9,53	0,030	10,37	15	7,971
1q	C ₆ H ₅	10,20	0,036	12,01	13	10,181
1s	H	10,97	0,030	6,860	15	5,273

^{a)} pK_a der ersten Dissoziationsstufe der Carbonsäure beträgt $3,64 \pm 0,03$.

Zur Bestimmung ihrer pK_a -Werte wurden die Chinuclidine in die kristallisierbaren Hydroperchlorate übergeführt. Die gemessenen Werte in Wasser bei 25,0° und ihre statistische Auswertung sind in Tab. 1 aufgeführt. Die pK_a Werte der Salze von **1a**, **1e**, **1f** und **1r** sind bereits mitgeteilt worden²⁾. Ferner sind kürzlich die pK_a -Werte der Chinuclidine **1g**, **1j** und **1k** in 5% wässrigem Äthanol von *Paleček & Hlavatý* [7] gemessen worden; sie weichen zum Teil erheblich von unseren Werten ab. Eine Diskussion der Resultate wird in einem anderen Zusammenhang erfolgen.

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*, Gesuchsnummern 2.267.70 und 2.617.72 unterstützt.

²⁾ Vgl. [2a].

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze unterhalb 200° ca. $\pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$. Die Smp. flüchtiger Substanzen wurden in zugeschmolzenen Kapillarrohren auf einem Smp.-Apparat nach *Tottoli* ausgeführt; sie sind ebenfalls korrigiert.

Die IR.-Spektren (Absorptionsmaxima in cm^{-1}) wurden auf einem *Beckmann*-IR-8-Spektrophotometer, die NMR.-Spektren mit einem *Varian*-A-60-Spektromter aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen in ppm beziehen sich auf Tetramethylsilan als internen Standard. Es bedeuten: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett, br. = breites Signal.

Andere Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotationsverdampfer.

Die Hydroperchlorate der folgenden Chinuclidine wurden auf zwei Wegen hergestellt:

a) Zur acetonischen Lösung der Base wurde mit einer Mikropipette die berechnete Menge 60proz. wässrige HClO_4 -Lösung gegeben. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde das Salz mit Äther gewaschen und umkristallisiert.

b) Die wässrige Lösung der reinen Hydrochloride wurde mit der berechneten Menge einer titrierten Silberperchlorat-Lösung versetzt, anschliessend über Cellit filtriert und eingedampft.

4-Äthoxycarbonyl-chinuclidin (1a) wurde nach der früher beschriebenen Methode [4] hergestellt. *Hydroperchlorat*: Aus abs. Äthanol Prismen, Smp. 143,5–145,5°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$ (283,72) Ber. C 42,33 H 6,40 N 4,94% Gef. C 42,40 H 6,30 N 4,86%

4-Methoxycarbonyl-chinuclidin (1b) wurde nach *Grob & Renk* [5] aus dem Hydrochlorid der 4-Chinuclidin-carbonsäure (**1c**) hergestellt. *Hydroperchlorat*: Aus Methanol Blättchen vom Smp. 212–214°. – IR. (KBr): 1725 (C=O), 1245 (C–O–C), 2400–2800 (Amin-Salz).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$ (269,61) Ber. C 40,08 H 5,98 N 5,19% Gef. C 40,14 H 6,08 N 5,49%

Chinuclidin-4-carbonsäure (1c). 0,54 gr (3 mmol) 4-Äthoxycarbonyl-chinuclidin (**1a**) wurden in 10 ml dest. Wasser über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Eindampfen des Wassers im RV. hinterblieb ein fester Rückstand. Aus Aceton/ H_2O 0,4 g (92%) kurze, hygroskopische Nadeln vom Smp. $> 300^\circ$ (Lit. [5]: Smp. $> 300^\circ$). *Pikrat*: aus Äthanol hellgelbe Nadeln vom Smp. 286–289° (Lit. [5]: Smp. 286–289°). Das *Hydroperchlorat* wurde aus dem Hydrochlorid der Säure durch Titration mit 0,1N AgClO_4 und Eindampfen der filtrierten Lösung hergestellt. Aus Methanol Blättchen vom Smp. 248–252°. – IR. (KBr): 1720 (C=O), 3200–2900 br. (OH). – NMR. (D_2O): 1,8–2,2 (6 H, *m*); 3,1–3,5 (6 H, *m*).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO}_6$ (255,59) Ber. C 37,58 H 5,52 N 5,47% Gef. C 37,50 H 5,56 N 5,31%

4-Carbamoylchinuclidin (1d). 0,5 gr (1,9 mmol) Hydrobromid des Esters **1a** wurden mit 7 ml 18proz. Salzsäure während 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im RV. und Waschen mit abs. Äther wurde der hellgelbe Rückstand rasch (Veresterungsgefahr) aus Äthanol umkristallisiert. Es resultierten 0,34 g Hydrochlorid der Chinuclidin-4-carbonsäure (**1c**) in Form von Nadeln, Smp. $> 350^\circ$ (Lit. [5] Smp. $> 370^\circ$). 0,24 gr (1,25 mmol) dieses Salzes wurden während 4 Std. in 6 ml Thionylchlorid unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die klare, hellgelbe Lösung eingedampft und mit 10 ml abs. CHCl_3 überschichtet. Die resultierende Suspension wurde bei 0° mit trockenem NH_3 -Gas gesättigt und über Nacht bei RT. stengelassen. Dann wurde das Gemisch mit einer ges. K_2CO_3 -Lösung bis zur Auflösung des Festkörpers versetzt, die entstehende wässrige Schicht abgetrennt und diese 4mal mit frischem CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über K_2CO_3 getrocknet, eingedampft, und der pulverige Rückstand aus Aceton umkristallisiert: 170 mg (89%) 4-Carbamoylchinuclidin in Form von Blättchen, Smp. 233–234° (im zugeschmolzenen Kapillarrohrchen (subl.) (Lit [6] Smp. 222–224°). – IR. (CHCl_3): 3540, 3420, 1590 (NH, Amid); 1675 (C=O). – NMR. (CDCl_3): 1,5–1,85 (6 H, *m*); 2,7–3,1 (6 H, br.); 5,7–6,2 (2 H, br.).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (154,21) Ber. C 62,30 H 9,15 N 18,17% Gef. C 62,04 H 9,13 N 18,42%

Hydroperchlorat: aus Methanol Blättchen vom Smp. 209–211°.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (254,61) Ber. C 37,28 H 6,25 N 11,00% Gef. C 37,48 H 5,99 N 10,81%

4-Cyanochinuclidin (1e). 0,6 g (3,9 mmol) 4-Carbamoylchinuclidin (**1d**) wurden mit 2,5 g P_2O_5 und 4 g Seesand gut vermischt und in 5 ml abs. Triäthylamin und 30 ml abs. CHCl_3 unter

Feuchtigkeitsausschluss während 30 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die klare, hellbraune Lösung abdekantiert, der Rückstand mit 50 ml Äther gewaschen und der Waschäther mit der abdekantierten Lösung vereinigt. Die vereinigten Lösungen wurden dann zur Entfernung eventuell noch gelöster Phosphorsäure mit 100 ml einer ges. K_2CO_3 -Lösung geschüttelt, die ihrerseits noch einmal mit 100 ml Äther gewaschen wurden. Die Ätherphasen wurden mit der organischen Schicht vereinigt, die Lösung über K_2CO_3 getrocknet, filtriert und auf dem Dampfbad eingedampft. Es resultierten 0,4 g rohes Nitril. Kristallisation aus Pentan ergab 0,34 g (65%) lange Nadeln vom Smp. 134–135° (Lit. [5] Smp. 135°). – IR. ($CHCl_3$): 2250 ($C\equiv N$), 2820 und 2880 (tert. Amin).

$C_8H_{12}N_2$ (136,18) Ber. C 70,55 H 8,88 N 20,57% Gef. C 70,81 H 9,09 N 20,29%

Hydroperchlorat: Aus Methanol Nadeln, Smp. > 300°.

$C_8H_{13}ClN_2O_4$ (236,67) Ber. C 40,60 H 5,54 N 11,84% Gef. C 40,38 H 5,62 N 11,60%

4-Hydroxymethyl-chinuclidin (1f). Eine Lösung von 3,21 g 4-Äthoxycarbonyl-chinuclidin (**1a**) in 25 ml abs. Äther wurde während 30 Min. zu 1,00 g $LiAlH_4$ in 40 ml abs. Äther getropft. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. stark gerührt und 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde dann mit 4 ml 1N NaOH hydrolysiert, der sich bildende körnige Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und mit Äther über Nacht kontinuierlich extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden bis zur beginnenden Kristallisation eingengt: 1,75 g (71%) lange Nadeln. Nach Eindampfen des Filtrates und Kristallisation aus $CHCl_3$ -Pentan 0,53 g (Totalausbeute 2,28 g = 92%). Smp. 138° (Subl.) (Lit. [5]: 89%, Smp. 138° (Subl.)). – IR. ($CHCl_3$): 3620 (OH), 3100 (breit, OH), 1055 (C–O). *Hydroperchlorat* aus 2-Propanol: Blättchen, Smp. 199–202°. – NMR. (D_2O): 1,6–2,0 (6 H, m, Chinuclidinprotonen); 3,2–3,6 (6 H, m, Chinuclidinprotonen) und 3,42 ppm (2 H, s, $-CH_2-OH$).

$C_8H_{16}ClNO_5$ (241,68) Ber. C 39,75 H 6,67 N 5,80% Gef. C 39,54 H 6,52 N 5,71%

4-Acetoxyethyl-chinuclidin (1g). 0,6 g (4,2 mmol) 4-Hydroxymethyl-chinuclidin (**1f**) wurden in 8 ml Acetanhydrid während 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Die braune Lösung wurde im RV. eingedampft und der Rückstand nochmals unter den gleichen Bedingungen mit Acetanhydrid behandelt. Nach Abkühlen und Eindampfen im RV. wurde der ölige, braune Rückstand mit wenig Wasser versetzt, mit Äther überschichtet und mit einer ges. K_2CO_3 -Lösung unter Eiskühlung basisch gestellt. Dann wurde sofort 3mal mit Äther extrahiert, die Ätherphase über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der rohe Ester (0,82 g) wurde im Kugelrohr destilliert und ging als farbloses Öl bei 60°/13 Torr über. Ausbeute: 0,3 g (40%). Wegen der Zersetzlichkeit wurde die freie Base sofort ins Hydroperchlorat übergeführt. Aus Aceton/Äther kleine Prismen vom Smp. 117–119°. – IR. (KBr): 1730 (C=O), 1255 (C–O–C), 2400–2800 (Amin-Salz). – NMR. (D_2O): 1,65–2,05 (6 H, m); 2,09 (3 H, s) CH_3-CO-O ; 3,15–3,55 (6 H, m); 3,92 (2 H, s) CH_2-O-CO .

$C_{10}H_{18}ClNO_6$ (283,64) Ber. C 42,33 H 6,40 N 4,94% Gef. C 42,49 H 6,58 N 5,18%

4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (1h) wurde nach *Grob et al.* [8] aus 4-Hydroxymethyl-chinuclidin durch Umsetzung mit Tosylchlorid in Pyridin hergestellt. *Hydroperchlorat*: aus abs. Äthanol feine Nadeln vom Smp. 199–201°. – IR. (KBr): 1345 und 1175 (SO_2-O), 1590 und 1490 (Aromat), 2400–2800 (Amin-Salz).

$C_{15}H_{22}ClNO_7S$ (395,78) Ber. C 45,74 H 5,63 N 3,81% Gef. C 45,51 H 5,62 N 4,06%

4-Methoxymethyl-chinuclidin (1i). Zu einer aus 0,85 g (35 mmol) Natriumhydrid und 5 ml abs. Methanol bereiteten Lösung von Natriummethylat in 6 ml Hexamethylphosphortriamid (HMPA) wurde unter Rühren 1 g (3,4 mmol) 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (**1h**) gegeben. Die Lösung wurde während 20 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich ein gelartiger Niederschlag ausschied. Nach Abkühlen wurde mit Äther überschichtet und mit Wasser versetzt bis sich zwei Phasen bildeten. Die wässrige Phase wurde 3mal mit Äther nachextrahiert. Die ätherischen Phasen wurden über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der ölige, farblose Rückstand enthielt aufgrund des Gas-Chromatogramms noch HMPA und Spuren von 4-Hydroxymethyl-chinuclidin. Es wurde an Alox (neutral, *Woelm*) chromatographiert. Mit Petroläther, Benzol und Äther wurden HMPA und mit Äther/Chloroform 90:10 0,35 g (70%) reines, öliges 4-Methoxymethyl-chinuclidin (**1i**) eluiert, das sofort ins *Hydroperchlorat* übergeführt wurde. Aus 2-Propanol Blättchen vom

Smp. 131–132°. – IR. (KBr): 2860 und 1150 (C—O—C); 2800–2400 (Amin-Salz). – NMR. (D₂O): 1,6–2,0 (6 H, m); 3,15–3,55 (6 H, m); 3,3–3,4 (5 H, m).

C₉H₁₈ClNO₅ (255,64) Ber. C 42,27 H 7,10 N 5,48% Gef. C 42,31 H 7,28 N 5,76%

4-Chlormethyl-chinuclidin (1j). 0,73 g (5,12 mmol) 4-Hydroxymethyl-chinuclidin (**1f**) wurden mit 13 ml Thionylchlorid und 0,3 ml Dimethylformamid während 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im RV. wurde das rohe 4-Chlormethyl-chinuclidin-hydrochlorid durch Titration mit 0,1 N AgClO₄ ins *Hydroperchlorat* übergeführt. Aus Methanol 0,95 g (72%) Blättchen, Smp. 208–210°. – NMR. (D₂O): 1,7–2,1 (6 H, m); 3,2–3,6 (6 H, m); 3,55 (2 H, s).

C₈H₁₅Cl₂NO₄ (260,07) Ber. C 36,94 H 5,81 N 5,38% Gef. C 37,03 H 5,80 N 5,26%

4-Brommethyl-chinuclidin (1k). 0,2 g (1,3 mmol) 4-Hydroxymethyl-chinuclidin (**1f**) wurden in einem Bombenrohr mit 7 ml einer 63proz. wässrigen HBr-Lösung während 16 Std. auf 125° erhitzt. Die eingedampfte Lösung wurde nochmals unter den gleichen Bedingungen mit der gleichen Menge 63proz. HBr-Lösung umgesetzt. Nach Eindampfen und Waschen mit Äther wurde der braune Rückstand in Äthanol mit Aktivkohle behandelt. Aus der äthanolischen Lösung kristallisierten 0,34 g (85%) reines 4-Brommethyl-chinuclidin-hydrobromid in Form von Nadeln, Smp. 260–262°. Daraus wurde das *Hydroperchlorat* hergestellt. Aus abs. Äthanol Blättchen vom Smp. 200–203°. – NMR. (D₂O): 1,72–2,1 (6 H, m); 3,2–3,6 (6 H, m); 3,48 (2 H, s).

C₈H₁₅BrClNO₄ (304,53) Ber. C 31,55 H 4,96 N 4,60% Gef. C 31,80 H 5,05 N 4,38%

4-Jodmethyl-chinuclidin (1l). 1,50 g (5,1 mmol) rohes 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (**1h**) wurden in 60 ml Äthylenglykolmonomethyläther gelöst und mit 9 g NaJ 14 Std. bei 130° erhitzt. Nach der Kurzwegdestillation wurde an Alox (neutral, *Woelm*) chromatographiert. Elution mit CH₂Cl₂/3% CH₃OH ergab 0,80 g (62%) farbloses Öl, das beim Kratzen sofort kristallisierte; Smp. 45–52°; nach Kristallisation aus Petroläther Smp. 52,5–53,5° (nach Sublimation im Hochvakuum unveränderter Smp.).

C₈H₁₄JN (251,16) Gef. C 38,30 H 5,90 N 5,62% Ber. C 38,26 H 5,62 N 5,58%

Hydroperchlorat: aus abs. Äthanol Blättchen vom Smp. 165–167°. – NMR. (D₂O): 1,7–2,1 (6 H, m); 3,18–3,6 (6 H, m); 3,3 (2 H, s).

C₈H₁₅ClJNO₄ (351,52) Ber. C 27,33 H 4,30 N 3,98% Gef. C 27,57 H 4,60 N 4,02%

Chinuclidin-4-carbaldehyd (1m). Eine Lösung von 1 g (6,5 mmol) 4-Hydroxymethyl-chinuclidin (**1f**) in 250 ml siedendem abs. Toluol wurde unter gutem Rühren mit 55 g (ca. 100 mmol) *Fétizon*-Reagens [10] versetzt und die Lösung nach kurzer Zeit schwarz färbende Suspension während 7 Std. unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen abfiltriert, mit warmem Äther gewaschen und die Lösung im RV. bei 10–15° eingedampft. Der Rückstand wurde unter guter Kühlung des Kondensators der Kurzwegdestillation bei 55°/13 Torr unterworfen, wobei 0,5 g (53%) öliges Aldehyd übergingen. – IR. (CHCl₃): 2820, 2720 und 1720 (CHO); 2880 und 2725 (tert. Amin). – NMR. (CCl₄) 1,3–1,7 (6 H, m); 2,55–2,95 (6 H, m); 9,0 (1 H, s). Der Rückstand der Destillation bestand hauptsächlich aus 4-Hydroxymethyl-chinuclidin, das wieder eingesetzt werden konnte. Der Aldehyd wurde nach Stehenlassen an der Luft langsam fest und sublimierte bei 55°/14 Torr³⁾. Nach zwei Sublimationen kleine Prismen vom Smp. 61–62°. – IR. (KBr): 1720 (CHO, sehr schwach); 3340 (OH).

C₈H₁₃NO · 3/4 H₂O Ber. C 62,80 H 9,47 N 9,15 H₂O 8,97%
(152,90) Gef. „ 62,68 „ 9,42 „ 9,10 „ 8,97%

Hydroperchlorat von Chinuclidin-4-carbaldehydhydrat (1n). Nach Auflösung des Aldehyds **1m** in wenig Wasser, Versetzen mit der äquiv. Menge einer 60proz. HClO₄-Lösung und Abkühlen, kristallisierte das schwerlösliche *Hydroperchlorat* in Form von langen Nadeln, Smp. 293–295° (Zers.). – IR. (KBr): 3190 (OH); 2850–2500 (Amin-Salz). – NMR. (DMSO): 1,5–2,0 (6 H, m); 3,05–3,50 (7 H, m); 4,82 (1 H, s); 8,5–9,5 (2 H, br.); auf Zugabe von D₂O verschwindet das Signal bei 8,5–9,5 ppm und das Signal bei 3,05–3,50 entspricht noch 6 H.

C₈H₁₆ClNO₆ (257,60) Ber. C 37,29 H 6,26 N 5,42% Gef. C 37,26 H 6,15 N 5,25%

³⁾ Zur Verhinderung der Hydrat-Bildung muss der Aldehyd in abs. Äther unter Feuchtigkeitsausschluss aufbewahrt werden.

4-Vinylchinuclidin (10). In einem 200 ml Sulfierkolben, der mit einer Gummimembran, einem Magnetrührer, N₂-Ein- und Auslass versehen war, wurden 2,2 g (6,14 mmol) Triphenylmethylphosphoniumbromid in 40 ml abs. Äther vorgelegt. Unter Rühren wurden durch die Membran 4 ml einer 1,85 M Butyl-lithium-Lösung in Hexan (*Merck*) eingespritzt. Nach 3stdg. Rühren bei RT. wurden zur klaren, orangen Lösung 0,42 g (3 mmol) wasserfreier Chinuclidin-4-carbaldehyd (**1m**) in wenig abs. Äther gegeben. Dabei fiel unter Entfärbung ein weisser Niederschlag aus. Die Reaktionslösung wurde während 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wurde mit abs. Äther gut nachgewaschen. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherphasen über K₂CO₃ wurde bei 0–10° eingedampft. Der ölige, braune Rückstand wurde im Kugelrohr bei 40°/13 Torr destilliert. Es resultierten 230 mg (60%) öliges 4-Vinylchinuclidin, das sofort ins *Hydroperchlorat* übergeführt wurde. Aus 2-Propanol Nadeln vom Smp. 181–183°. – IR. (KBr): 3085, 1640, 1000 und 940 (CH=CH₂); 2800–2400 (Amin-Salz). – NMR. (D₂O): 1,65–2,05 (6 H, m); 3,15–3,50 (6 H, m); 4,8–6,1 (3 H, m).

C₉H₁₆ClNO₄ (237,63) Ber. C 45,47 H 6,78 N 5,89% Gef. C 45,64 H 7,03 N 6,01%

4-Äthylchinuclidin (1p). Eine Lösung von 0,38 g (2,8 mmol) 4-Vinylchinuclidin in 40 ml CCl₄ wurde unter Eis-Kühlung mit einer Lösung von Brom in CCl₄ langsam versetzt bis die gelbe Farbe bestehen blieb. Nach 3stdg. Rühren bei RT. wurde eingedampft und das kristalline, leicht gelbe Dibromid im Hochvakuum getrocknet, Ausbeute 0,75 g. Dieses wurde zu einer frisch unter N₂ hergestellten Lösung von 2 g Kalium in 50 ml abs. *t*-Butylalkohol und 10 ml abs. Benzol gegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 Tage bei 120° gerührt, wobei ein weisser Niederschlag ausfiel. Nach Abkühlen der Suspension wurde das überschüssige Kalium-*t*-butylat mit Wasser zerstört und die resultierende Lösung 5mal mit Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte lieferten nach der Trocknung über K₂CO₃ und Eindampfen einen flüssigen, farblosen Rückstand, der aufgrund des Dünnschichtchromatogramms aus drei Komponenten bestand. Er wurde an Alox (neutral, *Woelm*) chromatographiert. Mit Petroläther, Benzol und Äther wurden die Verunreinigungen entfernt; mit Chloroform/Äther 4:1 wurden 0,35 g (60%) reines, kristallines 4-Äthylchinuclidin eluiert und sofort ins *Hydroperchlorat* überführt. Aus Äthanol Nadeln vom Smp. 305–307° (Zers.). – IR. (KBr): 3200, 725 und 710 (C≡CH); 2850–2400 (Amin-Salz). – NMR. (D₂O): 1,95–2,35 (6 H, m) 2,72 (1 H, s); 3,17–3,6 (6 H, m).

C₉H₁₄ClNO₄ (235,67) Ber. C 45,87 H 5,99 N 5,94% Gef. C 45,88 H 6,03 N 5,67%

4-Phenylchinuclidin (1q) wurde nach *Perrine* [11] und *Carroll* [12] hergestellt. *Hydroperchlorat*: aus Methanol Würfel vom Smp. 271–273° (Lit. [11] Smp. 271–273°). – IR. (KBr): 1600, 1580 und 1495 (Aromat); 765 und 705 (CH arom., *p*-Substitution); 2400–2800 (Amin-Salz). – NMR. (D₂O): 1,9–2,3 (6 H, m); 3,25–3,65 (6 H, m); 3,4 (5 H, s).

C₁₃H₁₈ClNO₄ (287,69) Ber. C 54,20 H 6,30 N 4,87% Gef. C 54,47 H 6,43 N 4,91%

4-Acetylchinuclidin (1r) wurde in der früher beschriebenen Weise [6] hergestellt und in das *Hydroperchlorat* übergeführt: Aus Methanol/Äther lange Nadeln, Smp. 178,5–182,5°.

C₉H₁₆ClNO₅ (253,69) Ber. C 42,61 H 6,36 N 5,52% Gef. C 42,56 H 6,39 N 5,80%

Das *Hydroperchlorat* von *Chinuclidin (1s)* wurde aus Chinuclidinhydrochlorid (*Fluka*, purum) durch Titration mit 0,1N AgClO₄ hergestellt. Aus 2-Propanol mikrokristalliner, hygroscopischer Niederschlag vom Smp. > 300°.

C₇H₁₄ClNO₄ (211,65) Ber. C 39,72 H 6,67 N 6,62% Gef. C 39,92 H 6,60 N 6,67%

pK_a-Werte der Hydroperchlorate. Die Messungen erfolgten nach folgender Methode [13]:

0,1 mmol analysenreines Hydroperchlorat wurde in einem thermostatisierten Titriergefäss (*Metrohm*) bei 25,00° in 10 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Aus einer 5 ml Mikrohandbürette (*Metrohm E 457*) wurde 0,1N NaOH (*Merck*) in 0,05 ml Portionen unter 99,99% N₂ zugegeben und der pH-Wert registriert⁴⁾. Mit jeder Substanz wurden zwei Titrationen durchgeführt. Als pH-Messgerät diente ein Präzisionskompensator (*Metrohm E 388*), an dem eine Glaselektrode (*Metrohm EA 109/UX*) und eine Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode (*Metrohm EA 437*) angeschlossen war. Die Eichung der Messkette erfolgte mit *Metrohm*-Puffern pH 7 und pH 9 (vor Gebrauch verdünnt),

⁴⁾ Für R = C₆H₅ und R = CH(OH)₂ wurde 0,01 mmol in 10 ml bidestilliertem Wasser gelöst und mit 0,01N NaOH (*Merck*) unter den gleichen Bedingungen titriert.

die mit einem maximalen Fehler von $\pm 0,02$ pH-Einheiten behaftet waren. Die Temperaturen wurden mit einem vom eidgenössischen Bureau für Mass und Gewicht geeichten Thermometer kontrolliert und schwankten maximal um $\pm 0,05^\circ$.

Die Berechnung des pK_a -Wertes für jeden Titrationspunkt aus der Molarität der Natronlauge (0,1), Anzahl ml zugegebener Natronlauge (ml), pH-Wert und Gesamtmolarität c geschah nach folgender Formel:

$$pK_a = \text{pH} + \log \frac{c \left((0,1 - 0,1 \cdot \text{ml}) / 0,1 \right) - [\text{H}^+] + [\text{OH}^-]}{c (0,1 \cdot \text{ml} / 0,1) + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-]}$$

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Ausreisser-Test von *Nalimov* auf einem Tischrechner (*Hewlett-Packard* Modell 9820 A). Als Rechengrundlage dienten folgende Gleichungen [14]:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}, \quad S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}, \quad T = S \cdot t \quad \text{sowie} \quad V = \frac{S \cdot t}{\sqrt{N}}$$

wobei:

\bar{x} = Mittelwert; x_i = einzelner Messwert; N = Anzahl Messwerte ($22 > N > 2$); S = Standardabweichung; T = Streubereich; t = Studentfaktor für eine statistische Sicherheit von 99% und V = Vertrauensbereich.

Die betreffenden Werte sind mit den pK_a -Werten in Tab. 1 aufgeführt.

Die Verbrennungsanalysen wurden von Herrn *E. Thommen*, die NMR.-Spektren von Herrn *K. Aegeter* durchgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Vgl. Dissertation *W. D. Treffert*, Universität Basel 1969; *J. Paleček & J. Hlavatý*, *Z. Chem.* **9**, 428 (1969).
- [2] a) *C. A. Grob, W. Simon & W. D. Treffert*, *Angew. Chem.* **85**, 310 (1973); b) *E. Ceppi, W. Eckhardt & C. A. Grob*, *Tetrahedron Letters* **1973**, 8627.
- [3] *C. A. Grob, W. Simon & W. D. Treffert*, *Helv.* **55**, 2439 (1972).
- [4] *W. Eckhardt, C. A. Grob & W. D. Treffert*, *Helv.* **55**, 2432 (1972).
- [5] *C. A. Grob & E. Renk*, *Helv.* **37**, 1681 (1954).
- [6] *H. P. Fischer & C. A. Grob*, *Helv.* **51**, 153 (1968).
- [7] *J. Paleček & J. Hlavatý*, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **38**, 1985 (1973).
- [8] *C. A. Grob, R. M. Hoegerle & M. Ohla*, *Helv.* **45**, 1823 (1962).
- [9] *H. Normant*, *Angew. Chem.* **79**, 1029 (1967); *B. Stephenson, G. Solladie & H. S. Mosher*, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 4184 (1972).
- [10] *M. Fétizon & M. Golfier*, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. C.*, **276**, 900 (1968).
- [11] *T. D. Perrine*, *J. org. Chemistry* **22**, 1484 (1957).
- [12] *F. I. Carroll et al.*, *J. org. Chemistry* **31**, 2957 (1966).
- [13] *A. Albert & E. P. Serjeant*, 'Ionization Constants of Acids and Bases', *Wiley*, New York 1962, S. 16.
- [14] *R. Kaiser & G. Gottschalk*, 'Elementare Tests zur Beurteilung von Messdaten', *Hochschultaschenbücher* Bd. 774, (1972).