

SUMMARY

The influence of association on the redox potential of vat dyes has been studied by means of a simple theoretical model. The calculation method used is illustrated by the information flow chart (Fig. 1), which indicates also how the program in UNIVAC-III-FORTRAN-IV has been written. The results obtained are summarized in Fig. 2.

CIBA AKTIENGESELLSCHAFT,
Zentrale für Applikationstechnik
und Betriebswirtschaftszentrale

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. BÜHLER, B. MILIĆEVIĆ & F. KERN, *Helv.* **45**, 1811 (1962).
 [2] S. HAFENRICHTER, *Melliand Textilber.* **38**, 1257 (1957).
 [3] B. MILIĆEVIĆ, *Helv.* **46**, 672 (1963).
 [4] Vgl. z. B.: M. TRIBUS, «Thermostatics and Thermodynamics», D. Van Nostrand Comp. Inc., New York 1961, S. 323.

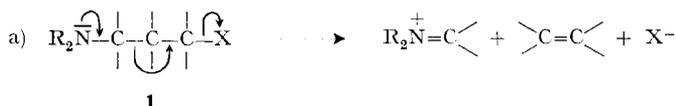
**15. Die synchrone Fragmentierung
von γ -Amino-cycloalkylhalogeniden.
2. Teil. Solvolysen von 4-Bromchinuclidin**

Fragmentierungs-Reaktionen, 12. Mitteilung

von **P. Brenneisen, C. A. Grob, R. A. Jackson** und **M. Ohta**

(5. XII. 64)

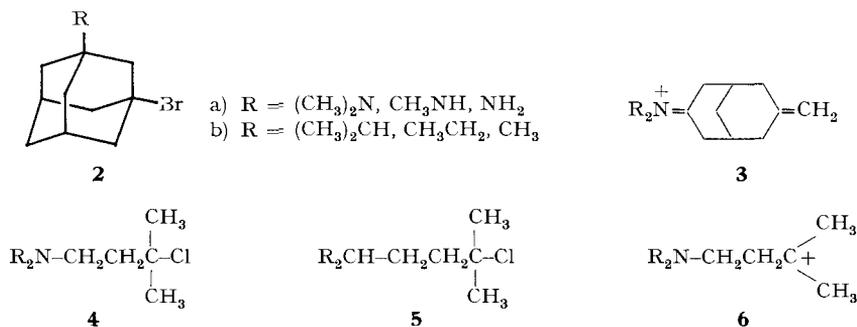
Theoretisch sollte die Fragmentierung eines γ -Aminohalogenids (**1**) mit grösster Leichtigkeit nach dem einstufigen, synchronen Mechanismus a) erfolgen, wenn sowohl die C α -X-Bindung als auch das Orbital des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom (N-Elektronenpaar) anti und parallel, d. h. anti-periplanar, zur gelösten C β -C γ -Bindung orientiert sind [1].



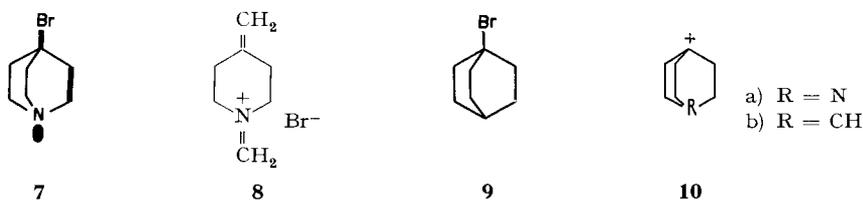
Wie kürzlich mitgeteilt wurde [2], gehen 1-Amino-3-brom-adamantane (**2a**), welche die obigen stereoelektronischen Bedingungen erfüllen, nach diesem Mechanismus in Carbimonium-Salze **3** über. Dabei ist die Geschwindigkeit dieser Fragmentierungs-Reaktion wesentlich grösser als diejenige der Solvolyse der homomorphen 1-Alkyl-3-brom-adamantane (**2b**), welche unter denselben Bedingungen eine unimolekulare Substitution (S_N1-Reaktion) erleiden [2].

Andererseits reagieren die acyclischen und daher konstellativ uneinheitlichen 3-Chlor- α, α' -dimethyl-propylamine (**4**, R = H, CH₃) etwas langsamer als die homomorphen Alkylchloride **5**, R = H, CH₃, was gegen eine direkte Beteiligung des Stickstoffatoms am Reaktionsgeschwindigkeits-bestimmenden Schritt spricht. Da zudem bei

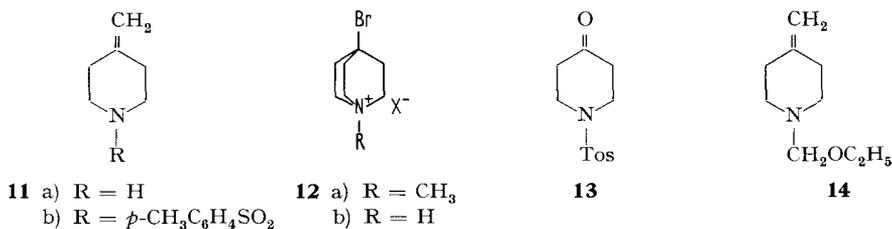
der Solvolyse von **4**, $R = \text{CH}_3$, in 80-proz. Äthanol ausser Fragmentierung noch Substitution zu Aminoalkohol und Aminoäther sowie Eliminierung zu Amino-olefin und Ringschluss zu einem Azetidinium-Salz eintreten, wurde ein zweistufiger Mechanismus über das Carbonium-Ion **6** postuliert [3].



Werden die Kohlenstoffatome der Methylgruppen an C_α und am N-Atom des acyclischen γ -Aminohalogenids **4**, $R = \text{CH}_3$, direkt miteinander verbunden, so resultiert das starre bicyclische Gerüst eines 4-Halogenchinuclidins wie **7**. In dieser konstativ einheitlichen Verbindung sind die C_α -X-Bindung und das N-Elektronenpaar in einer zur C_β - C_γ -Bindung anti-periplanaren Lage fixiert¹⁾. 4-Halogenchinuclidine wie das Bromid **7** sollten daher nach dem eingangs erwähnten synchronen Mechanismus a) reagieren, und zwar unter Bildung des N,4-Bis-methylen-piperidinium-Salzes **8**.



Dieser Mechanismus müsste sich durch eine im Vergleich zum homomorphen 1-Brom-bicyclo [2.2.2]octan (**9**) erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit (RG) zu erkennen geben. Da ferner das Halogenatom in beiden Verbindungen **7** und **9** am Brückenkopf eines bicyclischen Systems haftet, für welches die BREDT'sche Regel gilt [4], ist die Eliminierung von HBr und die bimolekulare Substitution (S_N2 -Reaktion) ausge-



¹⁾ Die anti-periplanar angeordneten Bindungen bzw. Elektronen sind in der Darstellung **7** durch Fettdruck hervorgehoben.

schlossen, die Ionisierung zum entsprechenden Carbonium-Ion **10a** bzw. **10b** stark erschwert [5].

Die Synthesen des 4-Bromchinuclidins (**7**) und des 1-Bromo-bicyclo[2.2.2]octans (**9**) sind in früheren Mitteilungen [6] [7] beschrieben worden. Damals wurde erwähnt, dass 4-Bromchinuclidin in wässriger Lösung rasch in das Carbimonium-Salz **8** bzw. dessen Hydrolysenprodukte, nämlich 4-Methylenpiperidin (**11a**) und Formaldehyd übergeht.

Zur Abklärung des Mechanismus einer Ionisierungsreaktion, wie sie die heterolytische Fragmentierung darstellt, ist die Kenntnis des Lösungsmiteileinflusses wertvoll. Die RG-Konstanten des 4-Bromchinuclidins wurden daher in Medien von verschiedenem Ionisierungsvermögen verglichen. Zudem wurde der Einfluss der N-Methylierung sowie der N-Protonierung in den Chinuclidinium-Salzen **12a** und **12b**, X = Br, untersucht. Die zum Vergleich benötigten RG-Konstanten des 1-Brombicyclo[2.2.2]octans (**9**) wurden in 80-Vol.proz. Äthanol bzw. 70-Vol.proz. Dioxan gemessen.

Resultate. 4-Bromchinuclidin (**7**) ist so reaktionsfähig, dass es sich bereits beim Umkristallisieren in wässrigen Lösungsmitteln fragmentiert [6]. In Gegenwart von Silber-Ionen bei 20° bilden sich innert weniger Sekunden Silberbromid sowie Formaldehyd, der sich als Dimedonderivat nachweisen lässt. Wird eine wässrige Lösung von **7** kurz zum Sieden erhitzt und nach dem Ansäuern mit HBr eingedampft, so erhält man praktisch quantitativ 4-Methylenpiperidin (**11a**) als Hydrobromid und daraus durch Hydrieren 4-Methylpiperidin. Erfolgt die Hydrolyse von **7** in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und Alkali, so resultiert das Sulfonamid **11b** des 4-Methylenpiperidins (**11a**), ebenfalls in praktisch quantitativer Ausbeute. Die Struktur dieser Verbindungen folgt aus dem IR.-Spektrum (λ 6,05 und 11,15 μ >C=CH_2) sowie aus der Bildung von N-Tosyl-4-piperidon (**13**) bei der Oxydation von **11b** mit Kaliumpermanganat. Somit entsteht bei der Hydrolyse von 4-Bromchinuclidin ausschliesslich N,4-Bis-methylen-piperidinium-bromid (**8**), bzw. dessen Folgeprodukte 4-Methylenpiperidin (**11a**) und Formaldehyd.

Die RG-Konstanten erster Ordnung des 4-Bromchinuclidins wurden in 0,01M Lösung in Wasser, Äthanol, Methanol, Aceton, sowie in 80-proz. Äthanol und 70-proz. Dioxan bestimmt, und zwar durch Titrieren der freiwerdenden Bromid-Ionen. Die bei mehreren Temperaturen gemessenen Konstanten und die daraus berechneten Aktivierungsparameter sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Obwohl das in wässrigen Lösungsmitteln entstehende 4-Methylenpiperidin (**11a**) eine beträchtlich stärkere Base darstellt als 4-Bromchinuclidin (vgl. unten), wurde jeweils 1 bis 2 Äquiv. NaOH zugesetzt, um die Protonierung letzterer Base auszuschliessen. Die Messungen in nicht-wässrigen Lösungsmitteln wurden in Gegenwart von zwei Äquiv. Diäthylamin durchgeführt. In Abwesenheit dieser Base nimmt die RG-Konstante erster Ordnung in Äthanol im Verlaufe der Reaktion ab. Dieses Verhalten lässt sich dadurch erklären, dass sich der Alkohol an das Carbimonium-Salz **8** unter Bildung von HBr und N-Äthoxymethyl-4-methylen-piperidin (**14**) addiert. Da letzteres eine schwächere Base ist als 4-Bromchinuclidin, wird für jede sich fragmentierende Molekel eine weitere durch Salzbildung verbraucht. Die auf dieser Basis berechnete RG-Konstante (vgl. exper. Teil) stimmt mit der in Gegenwart von Diäthylamin gemessenen Konstante relativ gut überein (Tabelle 1).

Die in Aceton gemessene RG nimmt mit fortschreitender Reaktion zu, was auf die Erhöhung der Polarität des Mediums durch das gebildete Carbimonium-Salz **8** (Salzeffekt) zurückgeführt werden kann. Eine Zunahme der RG-Konstante von 4-Bromchinuclidin, und zwar um 7 bzw. 37%, macht sich ebenfalls bei der Hydrolyse bei einer Ionenstärke von 0,1 bzw. 1,0 bemerkbar. Die titrimetrisch bestimmten RG-Konstanten von 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (**9**) in 80-proz. Äthanol und 70-proz.

Tabelle 1. RG-Konstanten erster Ordnung von 4-Bromchinuclidin (0,01M)

Lösungsmittel	Temp. °C	k (s ⁻¹)	k_{rel}	$E_{kcal/Mol}^{\ddagger}$	S^{\ddagger}
80-Vol. proz. Äthanol ^{a)}	25,0	$6,17 \cdot 10^{-6}$	31,6	25,21	0,0
	40,0	$4,61 \cdot 10^{-5}$ b)			
	55,0	$3,01 \cdot 10^{-4}$			
70-Vol. proz. Dioxan ^{a)}	25,0	$1,02 \cdot 10^{-5}$ e)	52	24,10	- 3,9
	28,0	$1,51 \cdot 10^{-5}$			
	40,0	$7,36 \cdot 10^{-5}$			
	55,0	$4,16 \cdot 10^{-4}$			
Äthanol ^{d)}	25,0	$1,95 \cdot 10^{-7}$ e)	1	26,0	- 4,3
	50,5	$5,88 \cdot 10^{-6}$			
	65,1	$3,48 \cdot 10^{-5}$			
	74,7	$9,65 \cdot 10^{-5}$			
	74,7	$11,9 \cdot 10^{-5}$ e)			
Methanol ^{d)}	25,0	$1,01 \cdot 10^{-6}$ e)	5,2	26,31	0,13
	39,4	$7,80 \cdot 10^{-6}$			
	54,9	$5,82 \cdot 10^{-5}$			
Wasser	14,5	$5,62 \cdot 10^{-4}$ i)	1,34 · 10 ⁴		
	25,0	$2,65 \cdot 10^{-3}$ f)			
	25,0	$2,62 \cdot 10^{-3}$ g)			
Aceton ^{d)}	25,0	$2,44 \cdot 10^{-9}$ e)	1,25 · 10 ⁻²		
	92,7	$2,89 \cdot 10^{-6}$ h)			
	124,7	$3,51 \cdot 10^{-5}$ h)			
	137,9	$8,78 \cdot 10^{-5}$ h)			

a) In Gegenwart von 0,01M NaOH und 0,01M NaBr.

b) Mit 0,03M NaOH und 0,01M NaBr ist $k = 4,60 \cdot 10^{-5}$; mit 0,02M **7**, 0,02M NaOH und 0,02M NaBr ist $k = 4,65 \cdot 10^{-5}$.

c) Extrapoliert.

g) Durch pH-Änderung bestimmt.

d) Mit 0,02M Diäthylamin.

h) Anfangs-RG-Konstanten.

e) Ohne Diäthylamin.

i) Mit 0,1 und 1,0M KNO₃ ist $k = 6,00$ bzw. $7,57 \cdot 10^{-4}$.

f) Konduktometrisch bestimmt [2].

Tabelle 2. RG-Konstanten erster Ordnung von 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (0,01M)

Lösungsmittel	Temp. °C	k (s ⁻¹)	$E_{kcal/Mol}^{\ddagger}$	S^{\ddagger}
80-Vol.proz. Äthanol ^{a)}	124,2	$8,29 \cdot 10^{-6}$	27,33	- 15,6
	131,8	$1,49 \cdot 10^{-5}$		
	138,1	$2,64 \cdot 10^{-5}$		
	55,0	$5,54 \cdot 10^{-9}$ b)		
70-Vol.proz. Dioxan	131,2	$1,12 \cdot 10^{-5}$ c)		
	100,0	$0,68 \cdot 10^{-6}$ d)		

a) Mit 0,0128M NaOH.

b) Extrapoliert.

c) Nach W. VON E. DOERING *et al.* [8] $0,933 \cdot 10^{-5}$ bei 131,2°.

d) [8].

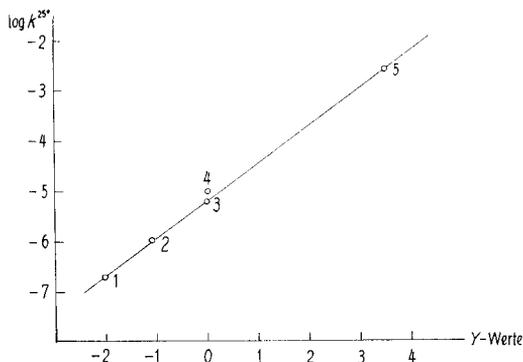
Tabelle 3. Relative RG-Konstanten in

	80-proz. Äthanol 55°	70-proz. Dioxan 100°
1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan	1	1
4-Bromchinuclidin	$5,4 \cdot 10^4$	$5,6 \cdot 10^4$
<i>t</i> -Butylbromid	$2,5 \cdot 10^6$ a)	—

a) Extrapoliert nach den Werten von C. A. COOPER & E. D. HUGHES [9].

Dioxan (Tabelle 2) werden in Tabelle 3 mit denjenigen von 4-Bromchinuclidin und *t*-Butylbromid verglichen.

Zur Ermittlung des Zusammenhanges zwischen der Fragmentierungsgeschwindigkeit von **7** und dem Ionisierungsvermögen des Lösungsmittels [10] wurden die in hydroxyllischen Lösungsmitteln gemessenen logarithmierten *k*-Werte gegen die WINSTEIN'schen Y-Werte [11] aufgetragen (Figur).



Abhängigkeit von $\log k^{25}$ vom Ionisierungsvermögen *Y* des Lösungsmittels

1. Äthanol; 2. Methanol; 3. 80-proz. Äthanol; 4. 70-proz. Dioxan; 5. Wasser

Beim Versuch, die Basenstärke des 4-Bromchinuclidins (**7**) bzw. den pK_a -Wert der konjugaten Säure **12b** in Wasser mittels der Halbneutralisationsmethode zu bestimmen, wurde eine ziemlich rasche Zunahme der Wasserstoffionen-Konzentration mit der Zeit festgestellt. Wurde der pH-Wert der Reaktionslösung gegen die Zeit aufgetragen, so resultierte eine Gerade, aus deren Steigung auf Grund der Beziehung $pH = -kt/2,303$ eine RG-Konstante erster Ordnung von $2,62 \cdot 10^{-3}$ bei 25° errechnet wurde²⁾. Dieser Wert stimmt mit dem konduktometrisch gemessenen gut überein (Tabelle 1). Extrapolation des pH-Wertes auf die Zeit $t = 0$ ergab für 4-Bromchinuclidin einen pK_a -Wert von 8,6. Für 4-Methylenpiperidin (**11a**) kann auf Grund bekannter Regeln [12]³⁾ ein pK_a von ca. 10,8 angenommen werden. 4-Bromchinuclidin ist somit eine wesentlich schwächere Base als Chinuclidin selbst ($pK_a = 10,95$ [13]),

²⁾ Wie im experimentellen Teil gezeigt wird, ist zu Beginn der Reaktion eine lineare Abhängigkeit des pH-Wertes von der Zeit zu erwarten, wenn bei der Reaktion eine stärkere Base entsteht.

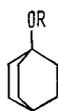
³⁾ Da die Doppelbindung in **11a** durch zwei gesättigte Kohlenstoffatome vom basischen Zentrum getrennt ist, kann ein um ca. 0,5 pK_a -Einheiten geringerer Wert als beim Piperidin (pK_a 11,28) angenommen werden.

was in Anbetracht des C–Br-Dipols und der geringen mikroskopischen Dielektrizitätskonstante dieser kugeligen Molekel nicht überrascht.

In stark saurer Lösung oder nach Quaternisierung des N-Atoms tritt keine Fragmentierung ein. So kann N-Methyl-4-brom-chinuclidinium-nitrat (**12a**, X = NO₃) selbst nach vierwöchiger Behandlung mit wässriger Silbernitrat-Lösung bei 100° unverändert zurückgewonnen werden.

Diskussion. 4-Bromchinuclidin fragmentiert sich in polaren Lösungsmitteln vollständig unter Bildung von N,4-Bis-methylen-piperidinium-bromid (**8**). In 80-proz. Äthanol und in 70-proz. Dioxan reagiert es über 50000mal rascher als das homomorphe 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (**9**), eine Verbindung, welche unter diesen Bedingungen nach dem zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus (S_N1) den Alkohol **15a** oder den Äther **15b** liefert [8] [14]. Im RG-bestimmenden Ionisierungsschritt des 4-Bromchinuclidins ist somit das N-Elektronenpaar beteiligt, was ebenfalls aus dem Fehlen einer Fragmentierung bei den Salzen **12a** und **12b** geschlossen werden kann. Damit fällt eine der Fragmentierung vorausgehende Ionisierung des 4-Bromchinuclidins zum Brückenkopf-Carbonium-Ion **10a** ausser Betracht.

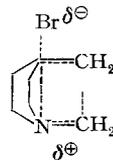
Hingegen wird der synchrone einstufige Mechanismus a) (S. 146) allen Befunden gerecht. Die Darstellung **16** bzw. **17** des Übergangszustandes soll die Unterstützung der Ionisierung des Bromatoms durch die gleichzeitige Lösung der C2–C3-Bindung und durch die Kationisierung des Stickstoffatoms zum Ausdruck bringen.



15 a) R = H
b) R = C₂H₅



16

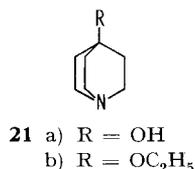
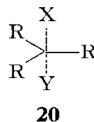
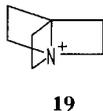
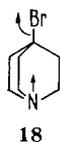


17

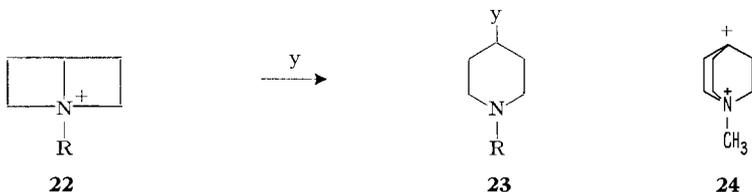
Wie die Figur zeigt, wird die GRUNDWALD-WINSTEIN'sche Lösungsmittel-Korrelation $\log k/k_0 = mY$ [10] erfüllt⁴⁾, denn es resultiert eine Gerade, wenn $\log k$ (25°) gegen den Y-Wert des betreffenden Lösungsmittels aufgetragen wird. Die Steigung m der Geraden, ein Mass für die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber Änderungen des Ionisierungsvermögens Y des Lösungsmittels, beträgt 0,75. Bei Carbonium-Ion-Reaktionen tertiärer Halogenide, wie *t*-Butylbromid oder 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (**9**), beträgt die Substratkonstante m 0,94 bzw. 0,91 [10] [15]. Somit spricht die Fragmentierung von 4-Bromchinuclidin wesentlich schwächer auf das Ionisierungsvermögen des Lösungsmittels an als typische S_N1-Reaktionen. Dieses Verhalten ist mit dem synchronen Mechanismus **16** vereinbar, da in diesem Fall das entstehende kationische Zentrum an C4 durch die Elektronen der C2–C3-Bindung bzw. des Stickstoffatoms «intern solvatisiert» wird. Die Reaktion ist daher weniger auf externe Solvata-tion angewiesen. Die grosse Reaktivität von **7** zeigt zudem, dass die Spaltung der C2–C3-Bindung im Übergangszustand **17** ziemlich fortgeschritten sein muss. Denn in einem Edukt-ähnlichen Übergangszustand wäre die Ausbildung von Doppelbindungen an den Brückenkopfatomen N und C4 im Sinne der BREDT'schen Regel gehindert. Die

⁴⁾ Die geringe Abweichung des Messpunktes für 70-proz. Dioxan ist für binäre Lösungsmittel-gemische charakteristisch [11].

grosse Reaktivität von **7** (diese Verbindung reagiert in 80-proz. Äthanol nur 45mal langsamer als das äusserst reaktionsfähige *t*-Butylbromid) erlaubt zudem die Feststellung, dass die BREDT'sche Regel nicht gilt, wenn das bicyclische System im Übergangszustand aufgehoben wird.



Die gegenüber 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (**9**) erhöhte Reaktivität von 4-Bromchinuclidin liesse sich noch mittels eines Mechanismus erklären, bei welchem die Ionisation des Bromatoms durch transannulare Beteiligung des N-Atoms gemäss **18** unterstützt wird. In diesem Fall würde direkt das äusserst gespannte, tricyclische Azetidinium-Salz **19** entstehen, ein Prozess, bei welchem sämtliche Tetraederwinkel des Ringgerüsts gleichzeitig auf ca. 90° verringert werden müssten. Dieser Mechanismus setzt ferner voraus, dass sich das freie N-Elektronenpaar im Gegensatz zur Erfahrung⁵⁾ in nennenswertem Ausmass im Innern des Chinuclidinringes aufhält. Ferner entspricht die Anordnung der Liganden an C4 und am N-Atom des tricyclischen Salzes **19** der planaren und notorisch energiereichen Konfiguration des Übergangszustandes **20** einer bimolekularen Substitutions-Reaktion (S_N2). Schliesslich ist im Falle, dass ein Zwischenprodukt wie **19** auftritt, mit nucleophiler Ringöffnung und Bildung von 4-substituierten Chinuclidin-Derivaten wie **21a** und **b** zu rechnen, in Analogie zur kürzlich beschriebenen Ringöffnung von bicyclischen Azetidinium-Salzen **22** zu 4-substituierten Piperidinen **23** [18]⁶⁾.



Die durch synchrone Fragmentierung bewirkte Erhöhung der RG-Konstante k_f im Vergleich zur Ionisierungsgeschwindigkeit k_0 der homomorphen Verbindung wurde als frangomere Beschleunigung bezeichnet [1] [2] [19]. Im Falle des 4-Bromchinuclidins beträgt diese ca. $5,5 \cdot 10^4$, was gemäss der Beziehung $\Delta\Delta F^\ddagger = RT \ln k_f/k_0$ [19] einer Erniedrigung der freien Aktivierungsenergie ΔF^\ddagger um ca. 7 kcal pro Mol entspricht. Die beachtliche Grösse dieses Effektes weist auf die Bedeutung stereoelektronischer Faktoren bei der synchronen Fragmentierung hin, welche bei 4-Bromchinuclidin besonders günstig sind. Zudem ist in diesem Fall die Atomfolge N-C-C-C-X dreifach vertreten, so dass die Fragmentierung statistisch gegenüber der analogen

⁵⁾ Es wird allgemein angenommen, dass das Orbital des N-Elektronenpaares und die drei Liganden des N-Atoms tetraedrisch angeordnet sind [16] [17].

⁶⁾ Wie in der anschliessenden Mitteilung gezeigt wird, fragmentieren sich 4-Halogenpiperidine ohne Intervention der wesentlich weniger gespannten Azetidinium-Salze wie **22**.

Reaktion von 1-Amino-3-brom-adamantanen (**2 a**) begünstigt ist. Schliesslich ist die Fragmentierung von **7**, welches lauter ekliptische Teilkonformationen enthält, zu N,4-Bis-methylen-piperidinium-bromid (**8**) von einer Abnahme der PITZER-Spannung begleitet, was sich ebenfalls reaktionsfördernd auswirken muss.

Andererseits führt die Ionisierung des als Vergleich verwendeten 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octans (**9**) zu einem relativ instabilen Brückenkopf-Carbonium-Ion (**10 b**), wie der RG-Vergleich mit dem ca. 10^6 mal reaktiveren *t*-Butylbromid lehrt (Tabelle 3).

Bemerkenswert ist schliesslich die selbst für Brückenkopf-Halogenide aussergewöhnliche Reaktionsträgheit des N-Methyl-4-brom-chinuclidinium-Kations (**12 a**), welches sogar nach vierwöchigem Sieden mit wässriger Silbernitrat-Lösung nicht angegriffen wird. Zum Vergleich sei erwähnt, dass unter diesen Bedingungen sowohl 4-Bromchinuclidin (**7**) als auch 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (**9**) momentan reagieren⁷⁾. Die Reaktionsträgheit von **7** kann auf eine äusserst wirksame elektrostatische Hinderung der Ionisierung des quaternären Salzes **12 a** zurückgeführt werden, denn im entsprechenden Zwischenprodukt **24** stehen sich zwei dielektrisch kaum abgeschirmte kationische Zentren unmittelbar gegenüber.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, sei für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, dem DEPARTMENT OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH, England, und den KOWA CHEMICAL LABORATORIES, Tokyo, für die Ausrichtung von Stipendien an R. A. J. bzw. M. O. bestens gedankt.

Experimenteller Teil

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

1. Hydrolyse von 4-Bromchinuclidin (7). – a) 1,0494 g (5,521 mMol) 4-Bromchinuclidin in 20 ml dest. Wasser wurden mit 1,1447 g (5,521 mMol) AgClO_4 in 5 ml dest. Wasser versetzt, wobei momentan AgBr ausfiel. Nach 30 Min. Stehen im Dunkeln wurde das ausgefallene AgBr abfiltriert und mit dest. Wasser gewaschen. Nach 21stdg. Trocknen über konz. Schwefelsäure wog der Niederschlag 1,032 g (100%). Das mit dest. Wasser auf 30 ml verdünnte Filtrat wurde in eine 5-proz. methanolische Dimedon-Lösung abdestilliert, wobei nach 3 Std. 1,1316 g (70%) des kristallinen Dimedonderivats des Formaldehyds ausfielen und abfiltriert wurden, Smp. 188–189°.

b) 0,8089 g (4,25 mMol) 4-Bromchinuclidin wurde in 25 ml dest. Wasser 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde die Lösung mit 5-proz. HBr kongosauer gestellt und unter vermindertem Druck eingedampft. Dann wurde der kristalline Rückstand von **11 a**-Hydrobromid (ν 1650 und 895 cm^{-1}) in 30 ml Feinsprit mit 120 mg vorhydriertem PtO_2 -Katalysator unter Normalbedingungen hydriert, wobei im Verlauf von 16 Std. 1 Moläquiv. H_2 aufgenommen wurde. Vom Katalysator abfiltriert und eingedampft verblieb 0,755 g (98,1%) kristallines 4-Methylpiperidin-hydrobromid. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther farblose Nadeln, Smp. 173–175°, welche mit dem unten beschriebenen Hydrobromid des 4-Methylpiperidins keine Smp.-Depression ergaben.

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NBr}$ (180,10) Ber. C 40,01 H 7,99 N 7,78% Gef. C 40,05 H 7,99 N 7,60%

c) 1,0762 g (3,77 mMol) Hydrobromid des 4-Bromchinuclidins (**7**) und 0,7906 g (1,1 Äquiv.) verriebenes Tosylchlorid wurden mit 17 ml 1N NaOH (4,5 Äquiv.) alkalisch gestellt und 2 Std. bei 20° geschüttelt. Hierauf wurde noch 0,719 g (1 Äquiv.) Tosylchlorid zugegeben und 24 Std. geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und dann getrocknet: 0,936 g (98,9%) *p*-Toluolsulfonamid des 4-Methylenpiperidins (**11 b**), Smp. 128–130°. Aus Methanol-Wasser farblose Schuppen, Smp. 131,5–132,8°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}$ (251,33) Ber. C 62,14 H 6,82 N 5,57% Gef. C 62,37 H 7,07 N 5,69%

⁷⁾ Nach W. von E. DOERING *et al.* [8] geht 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (**9**) mit wässriger AgNO_3 -Lösung bereits nach 4 Std. bei 20° in die 1-Hydroxy-Verbindung über.

Bei Wiederholungen dieses Versuches wurde das Sulfonamid **11b** in Ausbeuten von 95,5 bzw. 98,3% isoliert.

d) *p*-Toluolsulfonamid des 4-Piperidons (**13**). 0,3212 g 4-Methylenpiperidin-*p*-Toluolsulfonamid (**11b**) wurde in 10 ml Aceton gelöst und nach dem Abkühlen in einem Aceton-Trockeneis-Bad mit einer Lösung von 0,666 g (3 Äquiv.) KMnO_4 und 0,442 g wasserfreiem MgSO_4 in 10 ml Aceton-Wasser (1:1) versetzt. Unter zeitweisem Schütteln wurde das Gemisch 15 Min. bei -60° und dann 2 Std. bei 20° stehengelassen, worauf das ausgefallene MnO_2 abfiltriert und mit Aceton gut gewaschen wurde. Das eingeeengte Filtrat wurde in Essigester aufgenommen und dieser solange mit Wasser gewaschen, bis die durch das überschüssige KMnO_4 verursachte Rotfärbung verschwunden war. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Essigesters verblieb 0,2344 g eines sehr viskosen Öles, das sorgfältig im Hochvakuum getrocknet wurde ($\lambda_{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$: 5,80 μ).

Aus 0,22 g dieses Öles und 0,25 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden in 12 ml Methanol und 2 ml konz. Salzsäure das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des 4-Piperidon-sulfonamids hergestellt. Aus Essigester-Methanol gelbe Nadeln, Smp. 181–183°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_5\text{S}$ (433,39) Ber. C 49,76 H 4,64 N 16,12% Gef. C 50,02 H 4,53 N 15,91%

e) *Hydrobromid des 4-Methylpiperidins*. 300 mg 4-Picolin wurden in 5 ml Eisessig mit 120 mg vorhydriertem Platinoxid unter Normalbedingungen hydriert. Nach 5 Std. kam die Hydrierung zum Stillstand, wobei 140 ml Wasserstoff aufgenommen wurden (berechnet 131 ml). Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat mit 1,5 ml einer 48-proz. HBr-Lösung versetzt und dann im Vakuum eingedampft. Es hinterblieb 0,55 g farblose Kristalle; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther Smp. 173–175°, Misch-Smp. mit authentischem Material [20] ohne Depression.

2. Versuch zur Hydrolyse von 1-Methyl-4-brom-chinuclidinium-bromid (12a). – 0,500 g (1,755 mMol) 1-Methyl-4-brom-chinuclidinium-bromid (**12a**) in 10 ml dest. Wasser wurde mit 0,5963 g (3,51 mMol) AgNO_3 in 20 ml dest. Wasser versetzt, wobei momentan AgBr ausfiel. Dieses wog nach 12 stdg. Trocken über konz. H_2SO_4 0,329 g (1,752 mMol). Das Filtrat wurde mit dest. Wasser auf 100 ml aufgefüllt und im Dunkeln einen Monat unter Rückfluss gekocht; doch zeigte die klare Lösung nur eine schwache Opaleszenz. 20 ml der Lösung wurden unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Isopropanol aufgenommen und mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Es fiel 0,1434 g 1-Methyl-4-brom-chinuclidinium-pikrat vom Smp. 263–266° aus (Lit.: Smp. 263–266,5° [6]). Auf 100 ml umgerechnet, ergab dies 0,7170 g, was 97,9% des eingesetzten Ausgangsmaterials entspricht.

3. Kinetische Messungen. – a) *In 80-Vol.proz. Äthanol und 70-Vol.proz. Dioxan*. Diese Lösungsmittel wurden aus 1000 g abs. Äthanol (über Magnesium destilliert) und 317,5 g dest. Wasser, bzw. aus 500 ml abs. Dioxan und 214,3 ml dest. Wasser hergestellt. Lösungen von NaOH wurden in diesen Lösungsmitteln bereitet und die Konzentration titrimetrisch bestimmt.

In der Regel wurde eine auf 0° gekühlte 0,01M Lösung von 4-Bromchinuclidin-hydrobromid mit 2 Moläquiv. NaOH-Lösung versetzt und die Lösung in ca. 15 Ampullen à ca. 11 ml in der früher beschriebenen Weise im Thermostaten zur Reaktion gebracht [3]. In bestimmten Zeitintervallen wurde eine Ampulle auf 0° abgekühlt und in 10,0 ml des Inhalts (herauspipettiert) der Bromidgehalt nach VOLHARD bestimmt. Zu diesem Zweck wurde mit 3 ml konz. HNO_3 : H_2O (1:1), 0,5 ml Nitrobenzol und 0,5 ml $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2$ sowie mit 2,50 ml einer 0,1N AgNO_3 -Lösung versetzt. Die nicht verbrauchten Silber-Ionen wurden mit 0,1N KCNS-Lösung zurücktitriert, bis eine bleibende Rotfärbung auftrat. Es wurde jede Messung mindestens einmal wiederholt und jeweils die mittlere RG-Konstante und die mittlere Abweichung wie üblich [3] berechnet. Letztere betrug in den wässrigeren Lösungsmitteln ± 1 –2%.

b) *In nicht-wässrigen Lösungsmitteln*. Es wurden jeweils 1,0 mMol 4-Bromchinuclidin, Smp. 89–90° [6], sowie 2,0 mMol Diäthylamin in 100 ml des betreffenden Lösungsmittels (abs. Äthanol, Methanol und Aceton) aufgelöst und die Lösung auf Ampullen verteilt. Nach bestimmten Zeiten wurden jeweils aus einer Ampulle 10,0 ml wie oben nach VOLHARD titriert. Der Endwert wurde nach 13 Halbwertszeiten oder durch Erhitzen auf höhere Temperatur bestimmt. Im Falle der Reaktion in Aceton wurde die Anfangs-RG-Konstante aus dem Konzentrations-Zeit-Diagramm berechnet.

Im Falle der Fragmentierung in abs. Äthanol in Abwesenheit von Diäthylamin ergab das log *c*-Zeit-Diagramm keine Gerade, indem die scheinbare Konstante erster Ordnung abnahm. Hin-

gegen stimmte die nach der Gleichung $d[B]/dt = -2k[B]$ bzw. $\log [B] = -2k \cdot t/2,303 + c$ errechnete Konstante ($[B]$ = Konzentration des freien 4-Bromchinuclidins) gut mit der in Gegenwart von Diäthylamin erhaltenen überein.

c) *Fragmentierung und pK_A -Messung in Wasser*. Diese Messungen wurden mit einem METROHM-Potentiometer E 187, welches vor jeder Messreihe mit drei Puffer-Lösungen eingestellt wurde, durchgeführt. In einem thermostatisierten Glasgefäß wurden 60 ml dest. Wasser und 2,5 ml 0,10N NaOH vorgelegt und die Lösung nach Eintauchen der Glaselektrode unter N_2 und unter magnetischem Rühren auf die gewünschte Temperatur gebracht. Dann wurde 0,5 mMol 4-Bromchinuclidin-hydrobromid zugegeben und die pH-Änderung zeitlich über ca. 2 pH-Einheiten verfolgt. Aus der Steigung des pH-Zeit-Diagrammes wurden nach der Gleichung $pH = -k \cdot t/2,303 + c$ die RG-Konstanten erster Ordnung ausgerechnet. Durch Extrapolation des pH-Zeit-Diagrammes auf $t = 0$ konnte das pH einer Lösung gleicher Konzentration der Base und des Salzes, d. h. der pK_A -Wert des 4-Bromchinuclidins, auf $8,6 \pm 0,1$ bei 25° geschätzt werden.

Ist nämlich 4-Methylenpiperidin (**11a**) eine wesentlich stärkere Base als 4-Bromchinuclidin (**7**), so geht letzteres bei der Hydrolyse vollständig in das Salz von **11a** über. Damit werden die Geschwindigkeit des Verbrauches von **7** (Base B), bzw. die Bildung des Salzes **11a** (B^+H^+) durch folgende Gleichungen beschrieben:



sowie

$$[H^+][B]/[HB^+] = K_a \quad (2)$$

bzw. dessen Differential-Form

$$\frac{d[H^+]}{[H^+]} + \frac{d[B]}{[B]} - \frac{d[HB^+]}{[HB^+]} = 0 \quad (3)$$

Nun ist

$$\frac{d[B]}{dt} = -k[B] - \frac{d[HB^+]}{dt} \quad (4)$$

wobei letzteres Glied die in der Zeit dt dissoziierende Menge von 4-Bromchinuclidin-hydrobromid darstellt. Zudem ist

$$-d[HB] = d[H^+] \quad (5)$$

Somit ist

$$d[B] = -k[B]dt + d[H^+] \quad (6)$$

(5) und (6) in (3) eingesetzt ergibt

$$\frac{d[H^+]}{[H^+]} + \frac{d[H^+]}{[B]} + \frac{d[H^+]}{[HB^+]} = k dt \quad (7)$$

Da $[B]$ und $[HB^+]$ zu Beginn der Reaktion sehr gross sind im Verhältnis zu $[H^+]$, vereinfacht sich (7) zu

$$\frac{d[H^+]}{[H^+]} = k dt \quad (8)$$

Integriert ergibt (8) die obige Gleichung $pH = -kt/2,303 + c$, mittels welcher die RG-Konstante von **7** bzw. dessen pK_A -Wert berechnet werden kann.

SUMMARY

The fragmentation of 4-bromo-quinuclidine (**7**) to N,4-bis-methylene-piperidinium bromide (**8**) has been studied in six solvents. In 80% ethanol and in 70% dioxane 4-bromo-quinuclidine reacts $5.5 \cdot 10^4$ times as fast as the homomorphous compound 1-bromo-bicyclo[2.2.2]octane (**9**). The nitrogen atom therefore participates in the rate determining step.

The rates of reaction of 4-bromo-quinuclidine in aqueous and alcoholic solvents correlate well with WINSTEIN's Y-values of solvent ionizing power. They are, how-

ever, less sensitive to the latter property than are typical carbonium ion (S_N1) reactions.

These findings support the concerted one-step fragmentation mechanism predictable on stereo-electronic grounds. By contrast the bridgehead bromine atom in N-methyl-4-bromo-quinuclidinium salts (**10a**) is exceptionally unreactive, no reaction occurring upon treatment with aqueous silver ion at 100° for four weeks.

Institut für Organische Chemie
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB, *Experientia* **13**, 126 (1957); «Theoretical Organic Chemistry», Report on the KÉKULÉ Symposium, London 1958, S. 114; *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 1360; A. T. BOTTINI, C. A. GROB & E. SCHUMACHER, *Chemistry & Ind.* **1958**, 757.
 - [2] C. A. GROB & W. SCHWARZ, *Helv.* **47**, 1870 (1964).
 - [3] C. A. GROB, F. OSTERMAYER & W. RAUDENBUSCH, *Helv.* **45**, 1672 (1962).
 - [4] V. PRELOG, *J. chem. Soc.* **1950**, 420.
 - [5] D. E. APPLEQUIST & J. D. ROBERTS, *Chem. Reviews* **54**, 1065 (1954); U. SCHÖLLKOPF, *Angew. Chem.* **72**, 147 (1960).
 - [6] C. A. GROB & P. BRENNSEISEN, *Helv.* **41**, 1184 (1958).
 - [7] C. A. GROB, M. OHTA, E. RENK & A. WEISS, *Helv.* **41**, 1191 (1958); ferner W. VON E. DOERING & A. SAYIGH, *Diss. A. SAYIGH*, Columbia University, New York 1952.
 - [8] W. VON E. DOERING, M. LEVITZ, A. SAYIGH, M. SPRECHER & W. P. WHELAN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1008 (1953).
 - [9] C. A. COOPER & E. D. HUGHES, *J. chem. Soc.* **1937**, 1183.
 - [10] E. GRUNWALD & S. WINSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 846 (1948); S. WINSTEIN, E. GRUNWALD & H. W. JONES, *ibid.* **73**, 2700 (1951).
 - [11] A. H. FAINBERG & S. WINSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2770 (1956); S. WINSTEIN *et al.*, *ibid.* **79**, 1597, 1602, 4151, 5937 (1957).
 - [12] J. CLARK & D. D. PERRIN, *Quart. Rev.* **18**, 295 (1964).
 - [13] C. A. GROB, A. KAISER & E. RENK, *Chemistry & Ind.* **1957**, 598, sowie *Diss. J. ZERGENYI*, Basel 1962.
 - [14] C. A. GROB, W. SCHWARZ & H. P. FISCHER, *Helv.* **47**, 1385 (1964).
 - [15] A. STREITWIESER, *Chem. Reviews* **56**, 571, 642 (1956).
 - [16] W. J. ORVILLE, *Chem. Reviews* **57**, 1179 (1957).
 - [17] K. BROWN, A. R. KATRITZKY & A. J. WARRING, *Proc. chem. Soc.* **1964**, 257.
 - [18] C. A. GROB & V. KRASNOBAJEV, *Helv.* **47**, 2145 (1964).
 - [19] H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* **45**, 2539 (1962).
 - [20] J. H. PADEN & H. ADKINS, *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 2487 (1936).
-