

LITERATURE

- [1] *A. F. Thomas*, Chem. Comm. 1968, 1657.
 [2] *A. F. Thomas & M. Ozainne*, J. chem. Soc. 1970 (C), 220.
 [3] *W. H. Watanabe & L. E. Conlon*, J. Amer. chem. Soc. 79, 2828 (1956).
 [4] *Yu. K. Yur'ev, N. S. Zefirov & A. A. Shteinman*, Zh. obshch. Khim., 33, 1150 (1963).
 [5] *A. F. Thomas & G. Ohloff*, unpublished work.

65. Die nucleofuge Aktivität von Substituenten am Brückenkopf von Bicyclo[2.2.2]octan und Chinuclidin

Das $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnis als mechanistisches Kriterium

Fragmentierungsreaktionen, 24. Mitteilung

von **C. A. Grob, K. Kostka** und **F. Kuhnen**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(2. III. 70)

Summary. The rate ratios $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ of the bridgehead tosylate and bromide of bicyclo[2.2.2]octane and quinuclidine, respectively, have been determined in 80 vol.-% ethanol. The high ratio for the bicyclo[2.2.2]octane derivatives ($3,3 \cdot 10^3$ at 25°) indicates a highly ionic transition state. Since nucleophilic assistance to ionisation by solvent is precluded in this system a ratio of 10^3 or greater is typical for the «limiting» $S_{\text{N}}1$ mechanism. Lower $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ ratios therefore reflect increasing nucleophilic participation in the transition state of substitution and elimination reactions.

The high $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ ratio for 4-substituted quinuclidines, namely $1,6 \cdot 10^3$ at 25°, indicates the absence of anchimeric nitrogen participation in the transition state of this synchronous fragmentation. The rates of the 4-haloquinuclidines follow the normal order of nucleofugal activity for halides in solvolysis reactions.

Nach einem Vorschlag von *DePuy & Bishop* [1] kann das Verhältnis der RG.¹⁾-Konstanten eines *p*-Toluolsulfonates (Tosylates) und des entsprechenden Bromides ($k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$) in gewissen Fällen als Mass der Lösung der betreffenden Bindungen im Übergangszustand betrachtet werden. Systematische Untersuchungen von *Hoffmann* [2] haben die Gültigkeit dieses Kriteriums für das Ausmass der Ladungstrennung im Übergangszustand zahlreicher Substitutions- und Eliminations-Reaktionen bestätigt.

Je nach Substrat und Mechanismus kann das $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnis zwischen einem Bruchteil von Eins und ca. 10^3 variieren. Ein grosser Zahlenwert zeigt einen hohen Grad von Ladungstrennung im Übergangszustand an und *vice versa*. Typische $S_{\text{N}}2$ - und $E2$ -Reaktionen ergaben Werte um Eins oder kleiner als Eins, $S_{\text{N}}1$ - und $E1$ -Reaktionen grössere Werte bis zu ca. 10^3 . Infolge der extrem hohen RG. von tertiären Tosylaten bei solvolytischen Reaktionen²⁾ musste zur Bestimmung des $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnisses von *t*-Butyl-Derivaten die Elimination in Acetonitril herangezogen werden. Für diese vermutlich über das Carbonium-Ion verlaufende Reaktion wurde bei 0° ein Verhältnis von ca. 5000 geschätzt [2].

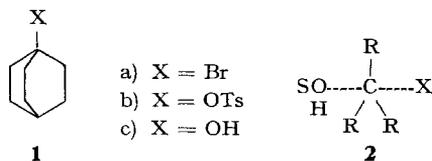
In einer anschliessenden Untersuchung von solvolytischen Reaktionen bestätigte *Hoffmann* die obige Beziehung zwischen Polarität des Übergangszustandes und

¹⁾ RG. = Reaktionsgeschwindigkeit.

²⁾ Tertiäre Tosylate sind in der Regel nicht isolierbar [3].

$k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnis [4]. Ferner postulierte er, dass der Übergangszustand einer $S_{\text{N}}1$ - (und $E1$ -) Reaktion um so mehr Ionencharakter besitzt, je rascher sie verläuft [4].

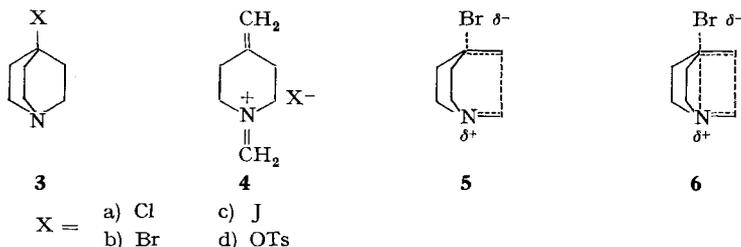
Aus diesem Postulat folgt, dass eine langsame $S_{\text{N}}1$ -Reaktion, wie beispielsweise die Solvolyse von 1-Brombicyclo[2.2.2]octan (**1a**) [5]³⁾, einen relativ unpolaren Übergangszustand mit geringer Ladungstrennung aufweisen sollte. Nach dem Kriterium von *DePuy & Hoffmann* müsste daher das $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnis der Solvolyse der 1-substituierten Bicyclooctane **1b** und **1a** klein sein im Vergleich zu entsprechenden *t*-Butyl-Derivaten, für welche ein Verhältnis > 4000 geschätzt wird [4].



Das Postulat von *Hoffmann* [4], welches einen Zusammenhang zwischen RG. und Polarität des Übergangszustandes einer $S_{\text{N}}1$ - (und $E1$ -) Reaktion voraussetzt, könnte durch Vergleich der RG. von 1-Tosyloxy- und 1-Brombicyclo[2.2.2]octan (**1b**) und (**1a**) überprüft werden⁴⁾. Damit wäre auch erstmals das $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnis der Solvolyse eines tertiären Substrates gemessen worden. Ein grosser Wert würde auf einen stark polaren, ein kleiner Wert auf einen relativ unpolaren Übergangszustand hinweisen. Die Struktur dieser Verbindungen schliesst jegliche nucleophile Unterstützung der Ionisation durch das Lösungsmittel gemäss **2** (SOH = hydroxylhaltiges Lösungsmittel) aus. Wie die Erfahrung lehrt (vgl. Diskussion), hat ein nucleophiler Übergangszustand wie **2** eine Erniedrigung des $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnisses zur Folge.

Das mechanistische Kriterium von *DePuy & Hoffmann* lässt sich auch zur Klärung eines weiteren Problems heranziehen, nämlich des Übergangszustandes der synchronen Fragmentierung von 4-substituierten Chinuclidinen (**3**). Wie berichtet worden ist [5], reagiert 4-Bromchinuclidin (**3b**) in 80-proz. Äthanol ca. $5,5 \cdot 10^4$ mal rascher als das homomorphe 1-Brombicyclo[2.2.2]octan (**1a**) und zwar unter quantitativer Bildung von N,4-bis-Methylenpiperidiniumbromid (**4b**). Diese heterolytische Fragmentierung erfolgt somit nach dem synchronen Mechanismus⁵⁾, d. h. die C2–C3-Bindung und die C4–Br-Bindung werden gleichzeitig im Übergangszustand gelöst.

Die grosse Reaktivität des Brückenkopf-Bromides **3b** im Vergleich zum homomorphen 1-Brombicyclooctan (**1a**) weist auf eine starke Beteiligung des Stickstoff-



³⁾ Dieser Vertreter der notorisch reaktionsträgen Brückenkopf-Halogenide (vgl. die Übersicht [6]) reagiert in 80-proz. Äthanol bei 55° $2,5 \cdot 10^6$ mal langsamer als *t*-Butylbromid [5].

⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. *H. M. R. Hoffmann* für diese Anregung.

⁵⁾ Vgl. die Übersicht in [7].

atoms im RG.-bestimmenden Schritt hin. Es konnte aber nicht entschieden werden, ob es sich um einen frangomeren Effekt⁵⁾ im Sinne des Übergangszustandes **5** handelt, oder um die Kombination eines frangomeren und eines anchimeren Effektes⁶⁾ gemäss Formulierung **6**. Im ersten Fall rührt die erhöhte Ionisationsgeschwindigkeit des Bromatoms einzig von der gleichzeitigen Lösung der C2–C3-Bindung unter Verlagerung der positiven Ladung auf das Stickstoffatom her. Im zweiten Fall **6** wird die Ionisation zusätzlich durch nucleophile Beteiligung des Stickstoffatoms durch den Ring, also durch eine N-4-Nachbargruppenbeteiligung gefördert⁶⁾. Nach bisheriger Erfahrung [2] [4] würde sich eine nucleophile Beteiligung des Stickstoffatoms auf der Rückseite von C4 durch ein im Vergleich zum Bicyclo[2.2.2]octan-Derivat **1** erniedrigtes $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnis äussern. Letzteres zeigt zudem das Ausmass der Lösung der C4–Br-Bindung im Übergangszustand der synchronen Fragmentierung an.

Zum Studium dieser Frage wurde das noch unbekannte 4-Tosyloxychinucidin (**3d**) benötigt. Da ferner von Interesse war, ob die RG. von 4-Halogenchinucidinen (**3**) der üblichen Reihe der nucleofugen Aktivität $\text{Cl} < \text{Br} < \text{J}$ folgt, wurden das Chlorderivat **3a** und das Jodderivat **3c** (beide ebenfalls noch unbekannt) in die Untersuchung einbezogen.

1-Hydroxybicyclo[2.2.2]octan (**1c**) wurde wie früher beschrieben [9] aus 1-Brombicyclo[2.2.2]octan (**1a**) hergestellt und mit Tosylchlorid in Pyridin in das noch nicht beschriebene 1-Tosyloxybicyclo[2.2.2]octan (**1b**) übergeführt. Wie erwartet, ist dieses tertiäre *p*-Toluolsulfonat stabil. Über die Herstellung der 4-Halogenchinucidine (**3a–c**) und des 4-Tosyloxychinucidins (**3d**) sowie über deren quantitative Fragmentierung zu den Imonium-Salzen **4a–4d** wird in der anschliessenden Mitteilung [10] berichtet.

Die Reaktionen der 1-Bicyclooctyl-Derivate **1a** und **1b** sowie der 4-Chinucidyl-Derivate **4a–4d** in 80-Vol.-proz. Äthanol folgten dem Zeitgesetz erster Ordnung. Die bei verschiedenen Temperaturen gemessenen RG.-Konstanten und die zugehörigen Aktivierungsparameter sind in Tab. 1 und 2 aufgeführt, die $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ -Verhältnisse bei 25° und bei 70° in Tab. 3.

Tabelle 1. RG.-Konstanten erster Ordnung von 1-*X*-Bicyclo[2.2.2]octan (0,01M) in 80-Vol.-proz. Äthanol mit Triäthylamin (0,015M)
mittlere Abweichung $\pm 1,5\%$

X	T(°C)	k (s ⁻¹)	E^\ddagger (kcal/Mol)	S^\ddagger (cal/Mol °C)
Br (1a)	25,0	$1,1 \cdot 10^{-10 \text{ a)}$	26,6	– 17,1
	70,0	$3,96 \cdot 10^{-8 \text{ a)}$		
	124,0	$8,03 \cdot 10^{-6}$		
	140,0	$2,92 \cdot 10^{-5}$		
	150,0	$6,39 \cdot 10^{-5}$		
OTs (1b)	25,0	$3,6 \cdot 10^{-7 \text{ a)}$	25,3	– 5,4
	58,3	$2,62 \cdot 10^{-5}$		
	70,0	$1,00 \cdot 10^{-4}$		
	79,2	$2,56 \cdot 10^{-4}$		

a) extrapoliert

6) Zur Definition des anchimeren Effektes bei Nachbargruppen-Beteiligungen vgl. [8].

Tab. 2. *RG.-Konstanten erster Ordnung von 4-X-Chinuclidinen (0,001M) in 80-Vol.-proz. Äthanol mit 0,004M Triäthylamin*
 mittlere Abweichung $\pm 1,5\%$

X	T (°C)	k (s ⁻¹)	k _{rel}	E [‡] (kcal/Mol)
Cl (3a)	60,01	1,03 · 10 ⁻⁶	1	26,93
	65,08	1,80 · 10 ⁻⁶		
	70,0	3,31 · 10 ⁻⁶ a)		
	73,15	4,81 · 10 ⁻⁶		
Br (3b)	25,0	6,06 · 10 ⁻⁶ a)	43	24,96
	40,05	4,60 · 10 ⁻⁶		
	49,91	1,55 · 10 ⁻⁴		
	55,01	2,87 · 10 ⁻⁴		
	70,0	1,52 · 10 ⁻³ a)		
J (3c)	35,0	7,66 · 10 ⁻⁶	146	24,89
	50,0	5,05 · 10 ⁻⁴		
	60,0	1,64 · 10 ⁻³		
	70,0	4,82 · 10 ⁻³		
OTs (3d)	0,0	4,32 · 10 ⁻⁴	2,5 · 10 ⁴	21,12
	20,0	6,10 · 10 ⁻³		
	25,0	1,06 · 10 ⁻²		
	70,0	8,14 · 10 ⁻¹ a)		

a) extrapoliert

 Tabelle 3. *k_{OTs}/k_{Br}-Verhältnisse in 80-Vol.-proz. Äthanol*

Temp. (°C):	25	70
Bicyclo[2.2.2]octyl-1-Derivate	3,3 · 10 ³	2,5 · 10 ³
Chinuclidyl-4-Derivate	1,6 · 10 ³	5,4 · 10 ³

Diskussion. – Wie Tab. 3 zeigt, beträgt das k_{OTs}/k_{Br} -Verhältnis der Bicyclooctan-Derivate bei 25° $3,3 \cdot 10^3$. Bedingt durch die unterschiedlichen Aktivierungsenergien des Tosylats und des Bromids nimmt das Verhältnis mit zunehmender Temperatur ab und beträgt bei 70° noch ca. $2,5 \cdot 10^3$. Es entspricht somit dem von *Hoffmann* für *t*-Butyl-Derivate geschätzten Wert von ca. 4000 (Äthanolysen bei 50°) [4]. Da, wie einleitend erwähnt, eine nucleophile Unterstützung der Ionisation durch das Lösungsmittel gemäss **2** ausgeschlossen ist, kann ein k_{OTs}/k_{Br} -Verhältnis von ca. 10^3 als charakteristisch für den sog. limitierenden (Lim) Solvolysemechanismus⁷⁾ [11] betrachtet werden. Für Methyl-, Äthyl- und Isopropyl-Derivate, bei deren Ionisation das Lösungsmittel eine wesentliche nucleophile Rolle spielt, betragen die k_{OTs}/k_{Br} -Verhältnisse 16–73 (bei 50°) [4]⁸⁾. *Es ist daher naheliegend, das k_{OTs}/k_{Br} -Verhältnis⁹⁾ allgemein als Kriterium für das Ausmass der Beteiligung eines Nucleophils im Übergangszustand der Ionisation einer Verbindung R–X zu betrachten.* Der Grenzwert für eine Ionisation

⁷⁾ D.h. mit minimaler nucleophiler Beteiligung des Lösungsmittels am Reaktionszentrum im Übergangszustand [11].

⁸⁾ In 80-proz. Äthanol betragen sie 11 bis 46 (Privatmitteilung von *P. von R. Schleyer*).

⁹⁾ Oder andere Kombinationen nucleofuger Gruppen.

ohne nucleophile Beteiligung (limitierender Mechanismus) scheint bei ca. 10^3 zu liegen¹⁰).

Das grosse k_{OTs}/k_{Br} -Verhältnis bei den 1-Bicyclooctan-Derivaten lässt erkennen, dass die Ladungstrennung im Übergangszustand weit fortgeschritten ist, obwohl es sich um eines der reaktionsträgsten tertiären Systeme handelt [6]. Das Postulat von Hoffmann [4], wonach der Übergangszustand einer S_N1 - (und $E1$ -) Reaktion um so mehr Ionencharakter besitzt, je schneller diese ist, kann somit in dieser allgemeinen Form nicht richtig sein.

Im Falle der Chinuclidin-Derivate **3b** und **3d** ist das k_{OTs}/k_{Br} -Verhältnis beinahe so gross wie bei den Bicyclooctan-Derivaten (Tab. 3), was auch hier für einen hohen Ionisationsgrad im Übergangszustand spricht. Ferner liefert der k_{OTs}/k_{Br} -Wert keinen Hinweis auf eine nennenswerte nucleophile Beteiligung des Stickstoffatoms im Sinne der Formulierung **6** des Übergangszustandes. Aus diesem Grunde wird für letzteren die Darstellung **5** vorgezogen. Die hohe Reaktivität der Chinuclidin-Derivate **3a** bis **3d** kann somit als frangomerer Effekt gedeutet werden¹¹). Die relativen RG.-Konstanten der drei Halogenchinuclidine **3a–3c** (Tab. 2, Kolonne 4) folgen der bei Solvolysereaktionen üblichen Abstufung der nucleofugen Aktivität der Halogenatome [12].

Die obigen RG.-Vergleiche führen zum Schluss, dass die Ionisation der Chinuclidin-Derivate **3a–3d** im Übergangszustand praktisch ebenso weit fortgeschritten ist, wie jene der Bicyclooctan-Derivate **1a** und **1b** und vermutlich auch entsprechender *t*-Butyl-Derivate. Über das Ausmass der Lösung der C2–C3-Bindung geben die vorliegenden Messungen keine Auskunft. Obwohl dieser Prozess mit der Ablösung des Halogenatoms gekoppelt ist, braucht er im Übergangszustand nicht gleich weit wie diese fortgeschritten zu sein. Der Übergangszustand der synchronen Fragmentierung $\overset{\curvearrowright}{N}-C-C-X$ kann variieren, wie im Falle der bimolekularen Elimination [13], und je nach Struktur einmal die Lösung der $C_\alpha-X$ -Bindung, das andere Mal die Lösung der $C_\beta-C_\gamma$ -Bindung im Vorsprung sein.

Die Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt.

Experimentelles. – Über die Herstellung von 1-Brombicyclo[2.2.2]octan (**1a**) [9], der 4-Halogenchinuclidine **3a–3c** [10] [14] sowie 4-Tosyloxychinuclidin (**3d**) [10] ist an anderer Stelle berichtet worden.

1-Tosyloxybicyclo[2.2.2]octan (1b). 1,26 g (0,01 Mol) 1-Hydroxybicyclo[2.2.2]octan (**1c**) (nach [9] hergestellt), Smp. 213–215°, und 2,5 g *p*-Toluolsulfochlorid wurden in 10 ml abs. Pyridin gelöst und im geschlossenen Kolben 64 Std. bei 40° gehalten. Das rotbraune Gemisch wurde mit Eiswasser versetzt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit 2N Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Kristallisation des öligen Rückstandes aus Petroläther unter Zusatz von Aktivkohle ergab 1,96 g (70% d. Th.) Tosyl-Derivat **1b**, Smp. 60–61°. Nach nochmaliger Kristallisation Smp. 65° (korr., Kofler-Block).

$C_{15}H_{20}O_3S$ (280,38) Ber. C 64,27 H 7,19 S 11,4% Gef. C 64,15 H 7,25 S 11,4%

¹⁰) Bei der Acetolyse der 1-Adamantyl-Derivate resultierte ein k_{OTs}/k_{Br} -Verhältnis von 5000 bei 25° (Privatmitteilung von P. von R. Schleyer).

¹¹) Die Auffassung ist natürlich vertretbar, dass der frangomere Effekt ein Spezialfall des anchimeren Effektes einer σ -Bindung darstellt. Im Falle des anchimeren Effektes kommt es aber zur kovalenten Bindung der Nachbargruppe am Reaktionszentrum, bei der synchronen Fragmentierung wird diese abgelöst. Die begriffliche Trennung beider Erscheinungen ist daher notwendig.

Kinetische Messungen. Diese wurden in 80-Vol.-proz. Äthanol (hergestellt durch Mischen von 1000 g «superdry» Äthanol und 317,5 g bidest. Wasser) durchgeführt. Jede Versuchsreihe wurde mindestens einmal wiederholt (Thermostaten-Konstanz $\pm 0,05^\circ$).

Die Messung der Bicyclo[2.2.2]octan-Derivate **1a** und **1b** erfolgte nach der Ampullen-Methode (vgl. [15]) in 0,01M Lösung, 0,016–0,017M in bezug auf Triäthylamin. Die Messung des Bromides **1a** erfolgte durch potentiometrische Titration der mit 2N HNO₃ angesäuerten Proben der Reaktionslösung mit 0,01N AgNO₃-Lösung. Zur Messung des Tosyl-Derivates wurde das überschüssige Triäthylamin mit 0,1N Salzsäure gegen Bromkresolgrün zurücktitriert.

Die Messung der Chinuclidin-Derivate **3a–3d**¹²⁾ erfolgte konduktometrisch [16] in 0,001M Lösung, 0,004M in bezug auf Triäthylamin. Die Messkurven wurden nach *Rosevear* [17] ausgewertet. Die Chinuclidin-Derivate wurden in Form der stabilen Salze (vgl. [10]) eingewogen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *C. H. DePuy & C. A. Bishop*, J. Amer. chem. Soc. 82, 2532 (1960).
- [2] *H. M. R. Hoffmann*, J. chem. Soc. 1965, 6753.
- [3] *H. M. R. Hoffmann*, J. chem. Soc. 1965, 6748.
- [4] *H. M. R. Hoffmann*, J. chem. Soc. 1965, 6762.
- [5] *P. Brenneisen, C. A. Grob, R. A. Jackson & M. Ohta*, Helv. 48, 146 (1965).
- [6] *R. C. Fort & P. von R. Schleyer* in «Advances in Alicyclic Chemistry», Vol. 1, 283, Academic Press Inc., New York 1966.
- [7] *C. A. Grob*, Angew. Chemie 81, 543 (1969).
- [8] *B. Capon*, Quarterly Reviews 18, 45 (1964).
- [9] *C. A. Grob, M. Ohta, E. Renk & A. Weiss*, Helv. 41, 1191 (1958).
- [10] *C. A. Grob & K. Kostka*, Helv. 53, 613 (1970).
- [11] *S. Winstein, E. Grunwald & H. N. Jones*, J. Amer. chem. Soc. 73, 2700 (1951); *A. F. Diaz, I. Lazdins & S. Winstein*, *ibid.* 90, 1904 (1968).
- [12] *A. Streitwieser*, Chemical Reviews 56, 571 (1965).
- [13] *J. F. Bunnett*, Angew. Chemie 74, 731 (1962).
- [14] *C. A. Grob & P. Brenneisen*, Helv. 41, 1184 (1958).
- [15] *C. A. Grob et al.*, Helv. 45, 1672 (1962).
- [16] *C. A. Grob et al.*, Helv. 46, 1190 (1963).
- [17] *W. E. Rosevear*, J. Amer. chem. Soc. 53, 1651 (1931).

¹²⁾ Unter Mitwirkung von Dr. *A. Weiss*.

66. Synthese und Fragmentierung von 4-Halogen- und 4-Tosyloxy-chinuclidinen

Chinuclidinreihe, 9. Mitteilung

von **C. A. Grob** und **K. Kostka**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(2. III. 70)

Summary. The synthesis and fragmentation of 4-chloro-, 4-iodo- and 4-tosyloxy-quinuclidine are described.

Für eine Untersuchung, über welche gesondert berichtet wird¹⁾, wurden 4-Chlor-, 4-Brom- und 4-Jod-chinuclidin (**6a–6c**) sowie 4-Tosyloxychinuclidin (**6d**) benötigt. 4-Bromchinuclidin (**6b**) wurde nach einem schon beschriebenen Verfahren [2] vor-

¹⁾ Vgl. die vorstehende Mitteilung [1].