

*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 HNO<sub>3</sub> angesäuerten Proben der Reaktionslösung mit 0,01N AgNO<sub>3</sub>-Lösung. Zur Messung des Tosyl-Derivates wurde das überschüssige Triäthylamin mit 0,1N Salzsäure gegen Bromkresolgrün zurücktitriert.

Die Messung der Chinuclidin-Derivate **3a–3d**<sup>12)</sup> 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).

<sup>12)</sup> 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

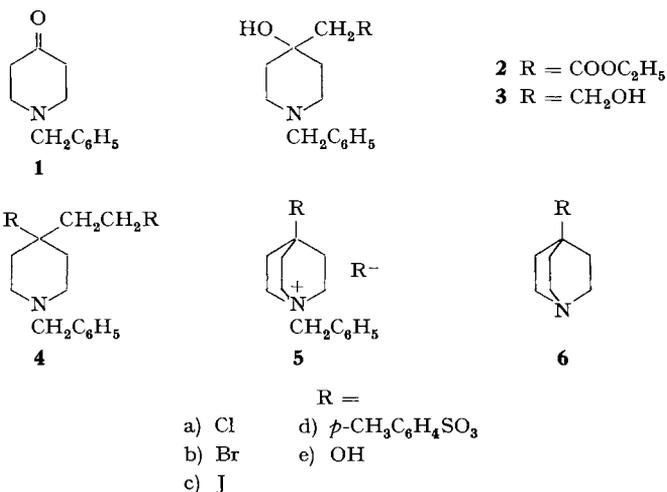
(2. III. 70)

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

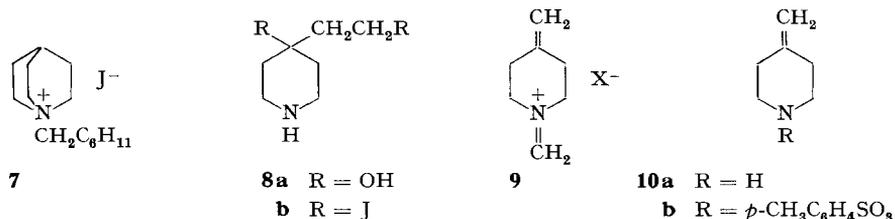
Für eine Untersuchung, über welche gesondert berichtet wird<sup>1)</sup>, wurden 4-Chlor-, 4-Brom- und 4-Jod-chinuclidin (**6a–6c**) sowie 4-Tosyloxychinuclidin (**6d**) benötigt. 4-Bromchinuclidin (**6b**) wurde nach einem schon beschriebenen Verfahren [2] vor-

<sup>1)</sup> Vgl. die vorstehende Mitteilung [1].

teilhaft synthetisiert. Aus 1-Benzyl-4-piperidon (**1**) wurde über den Hydroxyester **2** das 4-Hydroxy-4-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-piperidin (**3**) hergestellt und dieses über das Dibromid **4b** zum 1-Benzyl-4-brom-chinuclidiniumbromid (**5b**) cyclisiert. Hydrogenolyse der N-Benzylgruppe lieferte 4-Bromchinuclidin (**6b**).



Es war naheliegend, dieses Verfahren für die Synthese von 4-Chlor- und 4-Jodchinuclidin (**6a**) bzw. (**6c**) abzuwandeln. Tatsächlich konnten aus dem Aminodiol **3** mit Chlorwasserstoff- bzw. Jodwasserstoffsäure die Dihalogenide **4a** und **4c** erhalten und zu den entsprechenden 1-Benzyl-4-halogen-chinuclidin-Salzen **5a** und **5c** ringgeschlossen werden. Während sich das 4-Chlor-Derivat **5a** mit Palladium zum 4-Chlorchinuclidin (**6a**) hydrieren liess, trat beim Jod-Derivat **5c** keine Reduktion ein. Unter energischeren Bedingungen, nämlich *Raney*-Nickel bei erhöhter Temperatur und Druck, wurden sowohl die C4-Jod-Bindung als auch die Phenylgruppe hydriert, wie aus der Isolierung von uneinheitlichem 1-Hexahydrobenzyl-chinuclidiniumjodid (**7**) zu schliessen war. Auch beim Erhitzen des quaternären Salzes **5c** wurde der Benzylrest nicht abgespalten. Daher wurde 1-Benzyl-4-hydroxy-4-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-piperidin (**3**) zuerst zum Diol **8a** hydriert und dieses mit Jodwasserstoffsäure in das Dijodid **8b** übergeführt. Cyclisierung in alkalischer Lösung lieferte schliesslich 4-Jodchinuclidin (**6c**).



4-Tosyloxychinuclidin (**6d**) wurde durch Umsetzung des Kaliumsalzes des bereits von uns beschriebenen 4-Hydroxychinuclidins (**6e**) mit *p*-Toluolsulfosäurechlorid hergestellt, da Tosylierungsversuche mit dem freien Alkohol **6e** in Pyridin fehlschlagen.

Die 4-Halogenchinuclidine und das 4-Tosyloxychinuclidin sind nur als Salze sta-

bil. In alkalisch wässriger Lösung erleiden die freien Basen eine heterolytische Fragmentierung [3] unter Bildung des Imonium-Salzes **9**, welches durch Hydrolyse rasch in Formaldehyd und 4-Methylenpiperidin (**10a**) übergeht. Wie bereits im Falle des 4-Bromchinuclidins (**6b**) beschrieben worden ist [4], lässt sich **10a** als *p*-Toluolsulfonamid **10b** in praktisch quantitativer Ausbeute isolieren. Die Geschwindigkeit der Fragmentierung nimmt vom Chlorid **6a** zum Tosylat **6d** stark zu, wie in der vorstehenden Mitteilung gezeigt wird [1].

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds* unterstützt. *K. K.* dankt zudem Frau Prof. Dr. *Z. Jerzmanowska* für die Ermöglichung des Auslandsaufenthaltes und dem Ministerium für Gesundheitswesen der Polnischen Republik für die Gewährung eines Stipendiums.

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

Aus 1-Benzyl-4-piperidon (**1**) wurde, wie beschrieben [2], (1-Benzyl-4-hydroxy-4-piperidyl)-essigsäure-äthylester (**2**) hergestellt und mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **3** reduziert. In Abänderung der Vorschrift [2] soll nach der Reduktion das Gemisch mit soviel 4-proz. wässrige NaOH<sup>2)</sup> zersetzt werden, dass die ätherische Lösung des Diols von den festen Li-Al-Salzen abgesaugt werden kann. Nach mehrmaligem Auswaschen des Rückstandes mit Äther kann das gut wasserlösliche Diol **3** in 97% Ausbeute erhalten werden. Aus Benzol Smp.  $87-89^\circ$ .

*1-Benzyl-4-chlor-chinuclidiniumchlorid* (**5a**). Eine Lösung von 1,5 g 1-Benzyl-4-hydroxy-4-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-piperidin (**3**) in 40 ml abs. Chloroform wurde bei  $-15^\circ$  mit trockenem HCl gesättigt und im Einschlussrohr 48 Std. auf  $122^\circ$  erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand nochmals in gleicher Weise mit HCl in Chloroform erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde das kristalline 1-Benzyl-4-chlor-4-( $\beta$ -chloräthyl)-piperidin-hydrochlorid (**4a-HCl**) mit Aceton gewaschen: 1,35 g (68%), Smp.  $168-172^\circ$ .

Eine Lösung des rohen Salzes von **4a** in 10 ml Eiswasser wurde in einem Scheidetrichter mit Benzol überschichtet und unter Schütteln mit gesättigter  $K_2CO_3$ -Lösung versetzt. Die alkalische wässrige Schicht wurde abgetrennt und mehrmals mit frischem Benzol extrahiert. Die Benzol-extrakte, welche die Base **4a** enthielten, wurden kurz über  $K_2CO_3$  getrocknet, auf ca. 40 ml eingengt und 5 Tage unter Rückfluss gekocht. Das ausgefallene kristalline 1-Benzyl-4-chlor-chinuclidiniumchlorid (**5a**) wurde abfiltriert, mit Benzol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,05 g (61%), Smp.  $261-263^\circ$  (subl.).

$C_{14}H_{19}Cl_2N$	Ber.	C 61,77	H 7,04	Cl 26,05	N 5,15%
(272,21)	Gef.	„ 61,98	„ 7,34	„ 25,78	„ 5,20%

*4-Chlorchinuclidin-hydrochlorid* (**6a-HCl**). 1,75 g **5a** wurden in 30 ml Methanol gelöst und über 0,175 g 10-proz. Palladium-Kohle (*Fluka*) bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert (1 Mol-äquiv.  $H_2$ , 1 Std.). Die durch Celite filtrierte Lösung wurde bis zur Kristallisation eingengt; 0,86 g (76%) Blättchen, welche sich in geschlossener Kapillare bei  $302^\circ$  zersetzen. Zur Analyse wurde bei  $160^\circ/0,05$  Torr sublimiert.

$C_7H_{13}Cl_2N$	Ber.	C 46,17	H 7,20	Cl 38,94	N 7,69%
(182,10)	Gef.	„ 46,42	„ 7,26	„ 39,15	„ 7,56%

*1-Benzyl-4-jod-chinuclidiniumjodid* (**5c**). Die Lösung von 2,50 g Aminodiol **3** in 30 ml wässriger Jodwasserstoff-Lösung ( $d = 1,95$ ) wurde 8 Std. auf  $60^\circ$  erwärmt. Dann wurde vollständig bei ca.  $60^\circ$  eingedampft und der Rückstand aus 70 ml Methanol kristallisiert: 4,11 g (66%) *1-Benzyl-4-jod-4-( $\beta$ -jodäthyl)-piperidin-hydrojodid* (**4c-HJ**). Aus Methanol farblose Nadeln Smp.  $144,5-145,5^\circ$ .

$C_{14}H_{20}J_3N$ (583,05)	Ber.	C 28,83	H 3,46	N 2,40%	Gef.	C 29,08	H 3,70	N 2,00%
-----------------------------	------	---------	--------	---------	------	---------	--------	---------

2,76 g des in Wasser schwer löslichen, feinpulverisierten Hydrojodids von **4c** wurden in einem Scheidetrichter mit 2 ml Methanol versetzt, mit 25 ml Benzol überschichtet und mit eiskalter 10-proz.  $K_2CO_3$ -Lösung  $2\frac{1}{2}$  Min. geschüttelt. Dann wurde die wässrige Phase rasch abgetrennt und dreimal mit frischem Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte, aus denen sich bald das

<sup>2)</sup> Auf 1 g  $LiAlH_4$  4 ml 4-proz. NaOH-Lösung.

Salz **5c** auszuscheiden begann, wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht und filtriert. Es resultierten 2,12 g (98%) *Jodid 5c*, Smp. 236–238° (Zers.). Aus Methanol Prismen, Smp. 235–236° (Zers.).

$C_{14}H_{19}J_2N$  (455,13) Ber. C 36,94 H 4,21 N 3,08% Gef. C 37,15 H 4,34 N 2,80%

*Hydrierung von 5c*. In Gegenwart von Palladium-Kohle sowie Platin in Methanol oder Eisessig trat bei 70° und 3 Atü keine Hydrierung ein. Nach ca. 15-stündiger Hydrierung mit Raney-Nickel bei 100° und 200 Atü konnte neben wenig Ausgangsmaterial ein wasserlösliches Jodid vom Smp. 205–207° isoliert werden. Dieses stellt auf Grund der Jodbestimmung und des spektralen Verhaltens durch Ausgangsmaterial verunreinigtes N-Hexahydrobenzyl-chinuclidiniumjodid (**7**) dar.

*Hydrochlorid von 4-Hydroxy-4-(β-hydroxyäthyl)-piperidin (8a-HCl)*. Eine Lösung von 6,0 g des Hydrochlorids von 1-Benzyl-4-hydroxy-4-(β-hydroxyäthyl)-piperidin (**3-HCl**) vom Smp. 124–125° in 50 ml Methanol wurde mit 0,6 g 10-proz. Palladium-Kohle bei 4,25 Atm. und 70° hydriert. Nach Filtration und Einengen kristallisierten beim Versetzen mit Aceton 3,70 g (92,5%) Hydrochlorid von **8a**. Smp. 108–109°.

$C_7H_{16}ClNO_2$  (181,66) Ber. C 46,28 H 8,88 N 7,71% Gef. C 46,31 H 9,08 N 7,63%

*Hydrojodid von 4-Jod-4-(β-jodäthyl)-piperidin (8b-HJ)*. 4,0 g Hydrochlorid von **8a** wurden mit 60 ml wässriger HJ-Lösung ( $d = 1,95$ ) 9 Std. auf 60° erwärmt. Die braune Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit abs. Äther gewaschen. Kristallisation aus Methanol lieferte 7,76 g (72%) rohes Hydrojodid, Smp. 145–147°. Nochmalige Kristallisation aus Methanol ergab 6,40 g farblose Blättchen, Smp. 147–151° (Zers.).

$C_7H_{14}NJ_3$  (492,90) Ber. C 17,05 H 2,86 N 2,84% Gef. C 17,38 H 2,96 N 2,73%

Das Hydrojodid von **8b** wird von Wasser schwer benetzt. Zur Freisetzung der Base (vgl. nächste Stufe) wird daher Methanol zugesetzt.

*Hydrojodid von 4-Jodchinuclidin (6c-HJ)*. 2,0 g fein pulverisiertes Hydrojodid von **8b** wurden mit einem eiskalten Gemisch von 10 ml Methanol und 40 ml Benzol versetzt und im Scheidetrichter mit 20 ml eiskalter 1N NaOH-Lösung geschüttelt, bis alles gelöst war (ca. 3 Min.). Die Benzollösung wurde rasch abgetrennt und durch Filtration durch  $K_2CO_3$  getrocknet. Die wässrige Lösung wurde nochmals mit Benzol extrahiert und letzteres in gleicher Weise getrocknet und mit dem ersten Benzolextrakt vereinigt. Die sofort einsetzende Kristallisation des Hydrojodides von **6c** aus der Benzollösung wurde durch Kochen unter Rückfluss vervollständigt. Nach der Filtration resultierten 1,25 g (84%) des Salzes. Aus Äthanol Smp. 238–240° (geschl. Kapillare, Zers.).

$C_7H_{13}J_2N$  (364,99) Ber. C 23,03 H 3,59 N 3,77% Gef. C 22,77 H 3,65 N 3,54%

*4-Hydroxychinuclidin (6e)* wurde wie früher beschrieben [2] hergestellt und bei 100°/0,01 Torr sublimiert. Unter Ausschluss von Feuchtigkeit schmilzt die hygroskopische Verbindung bei 214 bis 215° (Lit. [2]: Smp. 158–161°).

*p-Toluolsulfonäuresalz von 4-p-Toluolsulfonyloxy-chinuclidin (6d-Toluolsulfonat)*. Unter Stickstoff und unter starkem Rühren wurden 0,822 g (21,02 mMol) Kalium in 70 ml abs. Toluol bei 90° fein pulverisiert. Dann wurden 2,0 g (15,73 mMol) 4-Hydroxychinuclidin (**6e**) zugegeben. Nach 4 Std. Rühren bei 100° kühlte man die Lösung auf 0° ab und tropfte innert 20 Min. 3,70 g (19,41 mMol) Tosylchlorid in 20 ml abs. Toluol zu. Nach 5 Std. bei 20° und 1 Std. bei 35° war die Reaktion beendet. Das Gemisch wurde unter Luftausschluss filtriert (Vorsicht wegen des unumgesetzten Kaliums) und das Filtrat mit einer Lösung von 1,8 g *p*-Toluolsulfonsäure in 60 ml abs. Äther versetzt. Das ausgeschiedene Salz wurde abfiltriert und mit abs. Äther gewaschen: 2,85 g (40%), Smp. 163–170°. Aus Äthanol Nadeln, Smp. 170–172,5°.

$C_{21}H_{27}NO_6S_2$  Ber. C 55,62 H 6,00 N 3,09 S 14,14%  
(453,58) Gef. „ 55,91 „ 6,14 „ 2,92 „ 13,72%

4-Hydroxychinuclidin (**6e**) setzt sich bei 6-stdg. Erwärmen mit Tosylchlorid in Pyridin auf 70° nicht um.

*Hydrolytische Fragmentierung von 6a, 6c und 6d*. Ca. 1 mMol der betreffenden Salze der obigen Verbindungen wurde nach der früheren Vorschrift<sup>3)</sup> in 5 ml 1N NaOH bei 25° während 2 Std.

<sup>3)</sup> Vgl. die Vorschrift 1c, S. 153 in [4].

hydrolysiert; im Falle des weniger reaktiven 4-Chlorchinuclidins (**6a**) erfolgte die Hydrolyse während 20 Std. im geschlossenen Rohr bei 90°. Anschliessend wurde mit ca. 2,5 mMol Tosylchlorid während 24 Std. geschüttelt und das fast quantitativ gebildete 1-(*p*-Toluolsulfonyl)-4-methylenpiperidin (**10b**) abfiltriert; Smp. 131–132° nach Kristallisation aus Methanol-Wasser.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. Grob, K. Kostka & F. Kuhnen, *Helv.* 53, 608 (1970).  
[2] C. A. Grob & P. Brenneisen, *Helv.* 41, 1184 (1958).  
[3] C. A. Grob & P. W. Schiess, *Angew. Chemie* 79, 1 (1967).  
[4] P. Brenneisen, C. A. Grob, R. A. Jackson & M. Ohta, *Helv.* 48, 146 (1965).

**67. Komplexe mit makrocyclischen Liganden I.**  
**Mechanismus der Komplexbildung zwischen Ni<sup>2+</sup>**  
**und 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan<sup>1)</sup>**

von Th. Kaden

Institut für Anorganische Chemie, Universität Basel (Schweiz)

(30. I. 70)

*Summary.* The kinetics of the formation of the Ni<sup>II</sup>-complex with 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan (Cyclam) are studied by spectrophotometric and potentiostatic methods. The reaction of Ni<sup>2+</sup> with the cyclic ligand is about 30 000 times slower than with the open chain triethylenetetraamine (Trien). Therefore the rate determining step with Cyclam can not be the dissociation of the first coordinated water molecule, as it is usually in complexation reactions, but it must be the formation of the second coordinative bond. This is considered to be due to the more rigid structure of Cyclam in comparison with Trien.

Der Mechanismus der Komplexbildung mit einzähnigen Liganden ist von *Eigen et al.* [1] eingehend untersucht worden. Nach einer raschen vorgelagerten Gleichgewichtsreaktion, in welcher ein loses Assoziat zwischen Metall-Ion und Ligand (Aquation-Ligand-Anlagerungskomplex) gebildet wird, folgt die langsame Abspaltung einer am Zentral-Ion koordinierten Wassermolekel, ohne dass sich der Ligand an diesem Prozess beteiligt. Erst nach diesem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird der Komplexbildner rasch in die erste Koordinationssphäre eingebaut. Aus diesem Mechanismus folgt, dass die gemessene bimolekulare Geschwindigkeitskonstante der Bildungsreaktion das Produkt der Gleichgewichtskonstanten des Anlagerungskomplexes und der Geschwindigkeitskonstanten für die Abdissoziation einer Wassermolekel ist. Da die Anlagerungskomplexe, abgesehen von kleineren durch die Ladung der Liganden bedingten Unterschieden<sup>2)</sup>, ähnliche Stabilitäten aufweisen, ist es verständlich, dass die Reaktionen eines und desselben Metall-Ions mit verschiedenen Komplexbildnern ungefähr gleich rasch vor sich gehen, da allen der gleiche geschwindigkeitsbestimmende Schritt zugrunde liegt.

<sup>1)</sup> Teilweise am XI. I.C.C.C. in Haifa (September 1968) vorgetragen.

<sup>2)</sup> Unterschiede in den Ladungen wirken sich mit einem Faktor von ca. 3 pro Ladungseinheit aus [2].