

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

81. JAHRGANG 1969

HEFT 15

SEITE 543–580

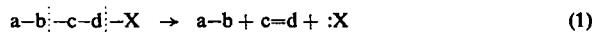
Mechanismen und Stereochemie der heterolytischen Fragmentierung

Von C. A. Grob^[*]

Heterolytische Fragmentierungen können nach mehreren Reaktionsmechanismen ablaufen. Am Beispiel von γ -Halogenkylaminen und γ -Aminosulfonaten ($N-C-C-C-X$) kann gezeigt werden, daß infolge struktureller und sterischer Faktoren ein- oder mehrstufige Mechanismen in Erscheinung treten. Die einstufige, synchrone Fragmentierung ist an strenge stereoelektronische Bedingungen gebunden und hat eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge, die sich im „frangomeren Effekt“ äußert. Ketoxim-Derivate $RR'C=N-X$ reagieren je nach der Natur der α -Substituenten entweder unter synchroner Beckmann-Fragmentierung oder unter Beckmann-Umlagerung zu Nitrium-Salzen, welche ebenfalls zu Fragmentierungsprodukten führen können. Da Fragmentierungen häufig von konventionellen Substitutionen, Eliminationen und Umlagerungen begleitet werden, setzt eine erfolgreiche Reaktionslenkung die Kenntnis aller möglichen Mechanismen voraus.

1. Einleitung

Die heterolytische Fragmentierung ist ein weitverbreiteter Reaktionstyp in der organischen Chemie^[1]. Durch Fragmentierung zerfallen Moleküle, die gewisse Kombinationen von Kohlenstoff- und Heteroatomen wie O, N, S, P und Halogene enthalten, in gesetzmäßiger Weise in drei Bruchstücke^[2]. In der allgemeinen Formulierung von Gleichung (1)



bedeutet $a-b$ eine elektrofuge Gruppe^[3], welche in Form des um ein Elektron ärmeren Fragmentes $a-b$ austritt. $-c-d$ ist die mittlere Gruppe, die im Verlauf des Prozesses zum ungesättigten Fragment $c=d$ wird. Die nucleofuge Gruppe^[3] $-X$ tritt in Form des um ein Elektron reichereren Fragmentes $:X$ aus. Einige dieser Gruppen, deren Kombinationen zu den wich-

Tabelle I. Zur heterolytischen Fragmentierung führende Gruppen.

| Elektrofuge Gruppen a-b | Mittlere Gruppen -c-d | Nucleofuge Gruppen -X |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| HO-CR ₂ | -CR ₂ -CR ₂ | -Cl |
| RO-CR ₂ | -CR=CR | -Br |
| HOOC | -CR ₂ -NR | -I |
| R ₂ N-CR ₂ | -CR ₂ -O | -SO ₃ R |
| R ₃ C | -CO-O | -OCOR |
| RCO | -N=N | -OH [⊕] |
| $\overset{\oplus}{R_2C}-CR_2$ | -CO | -NR ₃ [⊕] |
| H ₂ N-NH | | -SR ₂ [⊕] |
| HN=N | | -N ₂ [⊕] |

tigsten fragmentierbaren Klassen führen^[1], sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Gemessen an der großen Zahl bekannter Fragmentierungsreaktionen sind bisher nur wenige in bezug auf ihren Mechanismus und auf ihre Abhängigkeit von sterischen Faktoren untersucht worden. Die wohl gründlichste Studie dieser Art wurde mit γ -Halogenkylaminen und γ -Aminosulfonaten (1) (X = Halogen bzw. $-OSO_2R$) durchgeführt, deren Fragmentierung zu einem Imonium-Salz und einem Olefin führt [Gl. (2), Weg F]. Diese Verbindungen sind in acyclischen, monocyclischen und bicyclischen Varianten erhältlich, allerdings oft nur mit beträchtlichem synthetischem Aufwand. Da Verbindungen vom Typ (1) in wässrigen und alkoholischen Lösungen direkt reagieren und Reaktionsverlauf sowie Geschwindigkeit leicht

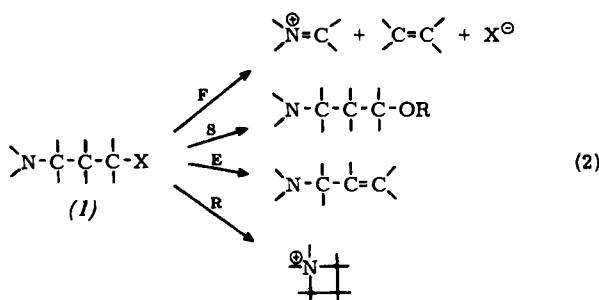
[*] Prof. Dr. C. A. Grob

Institut für Organische Chemie der Universität
CH-4000 Basel (Schweiz), St. Johanns-Ring 19

[1] C. A. Grob u. P. W. Schiess, Angew. Chem. 79, 1 (1967);
Angew. Chem. internat. Edit. 6, 1 (1967).

[2] C. A. Grob u. W. Baumann, Helv. chim. Acta 38, 594 (1955);
C. A. Grob, Experientia 13, 126 (1957); Theoretical Organic
Chemistry, Report on the Kekulé Symposium. Butterworth,
London 1958, S. 114.

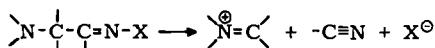
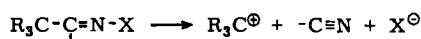
[3] J. Mathieu, A. Allais u. J. Valls, Angew. Chem. 72, 71 (1960).



F = Fragmentierung, S = Substitution, E = Elimination,
R = Ringschluß

ermittelt werden können, eignen sie sich besonders gut zum Studium der heterolytischen Fragmentierung.

Dasselbe gilt für gewisse Ketoxim- sowie für α -Amino-ketoxim-Derivate, welche in polaren Lösungsmitteln in Nitrile und Carbonium- bzw. Imonium-Ionen zerfallen (s. Abschnitt 10).



2. Übersicht über die Reaktionswege des Systems $\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{X}$

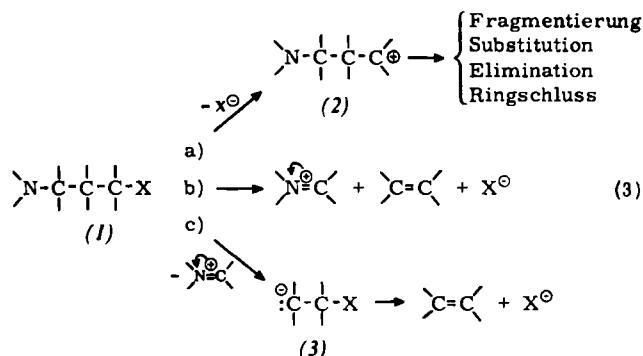
Den γ -nucleofug-substituierten Aminen (1) stehen mehrere Reaktionswege zur Verfügung. Außer der hier vor allem interessierenden Fragmentierung (F) zu einem Imonium-Salz und einem Olefin [Weg F in Gl. (2)] ist mit mindestens drei weiteren Reaktionen zu rechnen. In nucleophilen Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkoholen können neben einer Substitution (S) auch eine Elimination (E) sowie ein Ringschluß (R) zu einem Azetidinium-Salz eintreten. Der Reaktionsverlauf hängt, wie an Beispielen gezeigt werden soll, von Struktur, Konfiguration und Konformation des Substrates ab. Außer elektronischen Faktoren bestimmen also auch sterische Faktoren den Mechanismus und somit die Bildung der Produkte.

3. Die drei Grundmechanismen

Obwohl die strukturellen und elektronischen Bedingungen sowie die Zahl der gelösten Bedingungen bei allen Fragmentierungsreaktionen nach Gl. (1) gleich sind, kann der zeitliche Ablauf verschieden sein. So vollzieht sich der Prozeß in einem oder in zwei Schritten, je nachdem ob sich die Fragmente a-b und $-X$ gleichzeitig oder nacheinander von der mittleren Gruppe $-c-d$ ablösen. Im Falle γ -nucleofug-substituierter Amine (1) ergeben sich daraus drei Grundmechanismen [Gl. (3)]. Es sind dies der einstufige Prozeß b) sowie zwei zweistufige Prozesse a) und c), welche alle das kinetische Gesetz erster Ordnung befolgen.

Der zweistufige Prozeß a) wird durch Austritt des Nucleofugs $-X$ unter Bildung eines γ -Amino-carbo-

nium-Ions (2) eingeleitet. In einem anschließenden rascheren Schritt zerfällt dieses in ein Imonium-Ion und ein Olefin, womit die Fragmentierung abgeschlossen ist. Die kationische Zwischenstufe (2) kann aber auch durch Substitution, Elimination und Ringschluß weiter reagieren.



Beim einstufigen oder synchronen Prozeß b) lösen sich das elektrofuge Imonium-Ion und das Nucleofug $-X$ gleichzeitig von C_β und C_α ab. Im dritten Fall c) löst sich zuerst das Imonium-Ion ab. Das verbleibende Carbanion (3) zerfällt anschließend in ein Olefin und X^\ominus oder stabilisiert sich in anderer Weise, z. B. durch Aufnahme eines Protons.

Diese drei Grundmechanismen sind an strukturelle sowie stereoelektronische Voraussetzungen gebunden und finden eine Analogie in den drei bekannten Mechanismen der 1,2-Elimination zu Olefinen^[4]. Während dort aber ein Wasserstoff- oder ein Halogen-Atom als elektrofuge Partikel durch eine externe Base oder ein Reduktionsmittel abgespalten wird, tritt bei der Fragmentierungsreaktion eine mehratomige Gruppe spontan aus [Gl. (1)].

Der zweistufige Fragmentierungsmechanismus a) und der synchrone Mechanismus b) sind in vielen Fällen nachgewiesen worden. Der seltene zweistufige Mechanismus c) konnte erst kürzlich mit Sicherheit nachgewiesen werden.

4. Der zweistufige Carbonium-Ion-Mechanismus

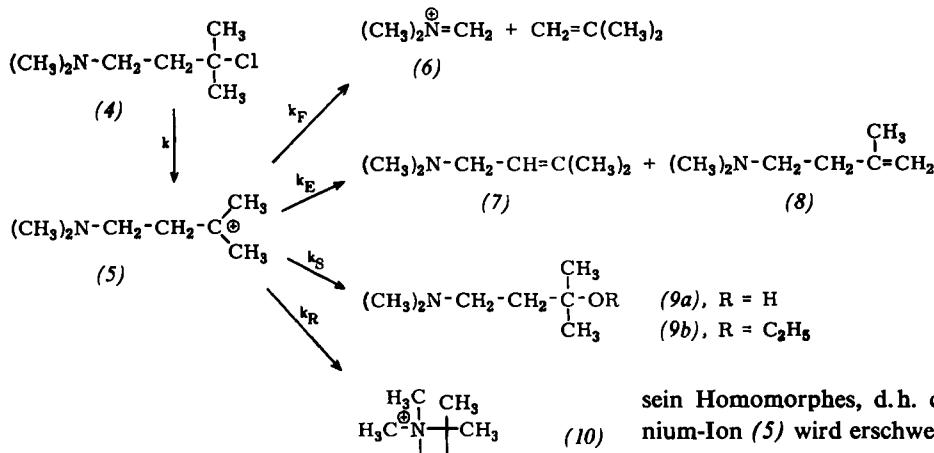
Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt besteht hier in der Ionisation zu einem Carbonium-Ion [Weg a) in Gl. (3)]. Er ist somit identisch mit jenem der unimolekularen Substitution ($S_{\text{N}}1$) und Elimination (E 1)^[4]. Wie in diesen Fällen ist die Tendenz zur Ionisation am größten, wenn ein tertiäres und daher besonders stabiles Carbonium-Ion gebildet wird. Dies trifft z. B. bei 3-Chlor-*N,N*-trimethyl-butylamin (4) zu^[5].

Die Reaktion dieser Verbindung in 80-Vol.-proz. Äthanol^[6] führt zu 38 % Fragmentierungsprodukten,

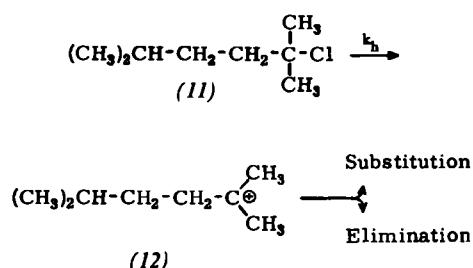
[4] C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Cornell University Press, Cornell 1953, S. 419ff.; J. chem. Soc. (London) 1962, 265.

[5] C. A. Grob u. F. Ostermayer, Helv. chim. Acta 45, 1119 (1962); C. A. Grob, F. Ostermayer u. W. Raudenbusch, ibid. 45, 1672 (1962).

[6] Wenn nicht anders vermerkt, wurden die in diesem Aufsatz beschriebenen Reaktionen in 0.01–0.001 M Lösung in 80-Vol.-proz. Äthanol durchgeführt.



nämlich zu Isobuten sowie zu Dimethylamin und Formaldehyd, den Hydrolyseprodukten des Imonium-Ions (6). Außerdem entstehen 37 % der Aminoolefine (7) und (8) durch Elimination, 23 % des Alkohols (9a) und des Äthyläthers (9b) durch Substitution sowie 2 % des Azetidinium-Ions (10) durch Ringschluß. Die Anteile der Produkte ändern sich kaum, wenn man statt der Chlor- (4) die Brom- oder Jod-Verbindung einsetzt. (Aus der Brom-Verbindung wurden z.B. 40 %, aus der Jod-Verbindung 42 % Fragmentierungsprodukte erhalten.) Hingegen nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit (im folgenden als RG abgekürzt) in der bei Ionisationsreaktionen üblichen Reihenfolge $\text{Cl} < \text{Br} < \text{J}$ zu. Diese Befunde sprechen dafür, daß im RG-bestimmenden Schritt k das γ -Amino-carbonium-Ion (5) gebildet wird, welches in raschen Folgeschritten k_F , k_E , k_S und k_R weiter reagiert.

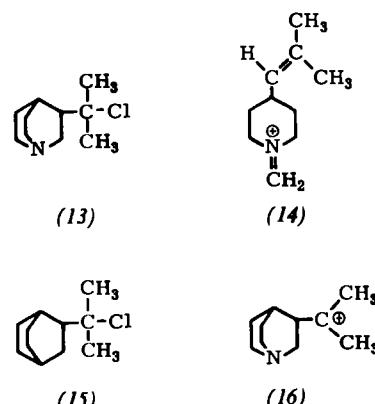


Eine weitere Stütze für diesen Mechanismus liefert der Vergleich der RG-Konstanten des γ -Chlor-amins (4) mit der des sterisch gleichwertigen, homomorphen Chloralkans (11). Von solchen tertiären Chloralkanen weiß man^[4], daß sie unter solvolytischen Bedingungen über Carbonium-Ionen (12) reagieren. Der Vergleich der RG-Konstanten k von (4) und k_h von (11) gibt Aufschluß über eine mögliche Beteiligung des Stickstoffatoms beim Ionisationsschritt. Beteiligt es sich nicht, so sollte k gleich oder kleiner sein als k_h ($k/k_h \leq 1$). Wird hingegen die Ionisation des γ -Chloramins durch das Stickstoffatom unterstützt, so sollte das Chloramin rascher als das homomorphe Chloralkan reagieren ($k/k_h > 1$).

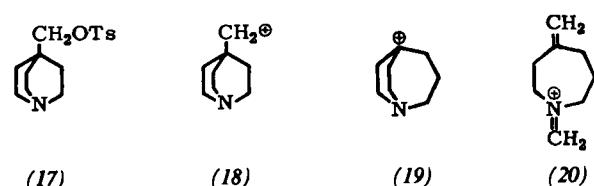
Das Verhältnis der RG-Konstanten der Verbindungen (4) und (11) beträgt 0.52 bei 25 °C. Das γ -Chloramin (4) reagiert also wegen des elektronenziehenden induktiven Effektes des Stickstoffatoms langsamer als

sein Homomorphes, d.h. die Ionisation zum Carbonium-Ion (5) wird erschwert.

Als weiteres Beispiel für den zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus sei die Reaktion des 3-(Chlormethylmethyl)chinuclidins (13) erwähnt, bei welcher außer 62 % des Fragmentierungsproduktes (14) 30 % Substitutions- und 6 % Eliminations-Produkte entstehen^[7]. Die Bildung mehrerer Produkte und die gegenüber der homomorphen Verbindung (15) verringerte RG ($k/k_h = 0.64$) spricht wieder für die Bildung eines γ -Amino-carbonium-Ions, nämlich (16), im RG-bestimmenden Schritt.



Ein fragmentierbares γ -Amino-carbonium-Ion kann auch durch Umlagerung eines δ -nucleofug-substituierten Amins erzeugt werden. So führt die Ionisation des Tosylesters (17) zum primären Carbonium-Ion (18), welches unter Wagner-Meerwein-Umlagerung in das bicyclische γ -Amino-carbonium-Ion (19), den Vorläufer des Fragmentierungsproduktes (20), übergeht^[8].



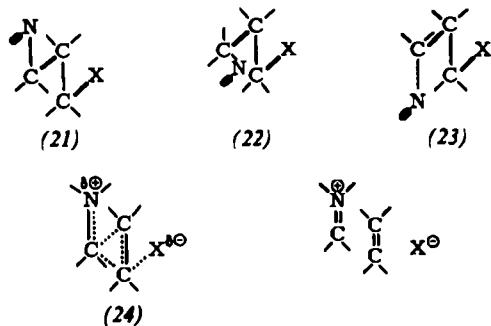
5. Der synchrone Mechanismus

Bei diesem Mechanismus sind fünf Atomzentren eines Moleküls am Übergangszustand beteiligt. Es war daher mit strengen strukturellen und stereoelektronischen Bedingungen zu rechnen. So war zu erwarten,

[7] H. G. Enderle, Dissertation, Universität Basel 1967.

[8] C. A. Grob, R. M. Hoegerle u. M. Ohta, Helv. chim. Acta 45, 1823 (1962).

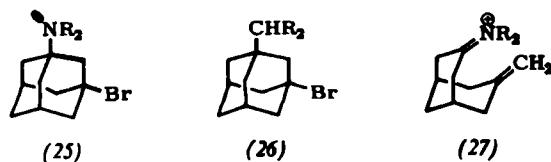
daß der Mechanismus nur dann in Erscheinung tritt, wenn sowohl die C_α -X-Bindung als auch das Orbital des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom (N-Elektronenpaar) *anti*-ständig und parallel zur C_β -C γ -Bindung orientiert sind. Es müssen sowohl die Atomzentren C_γ , C_β , C α und X als auch das N-Elektronenpaar, N, C γ und C β jeweils *anti*-coplanar (*anti*-periplanar [9]) angeordnet sein.



Diese Bedingungen erfüllen beispielsweise die gestaffelte Konformation (21), aber auch alle Rotameren, welche durch Drehung der Aminogruppe um die C β -C γ -Bindung daraus hervorgehen. Zwei Rotamere dieser Art sind die „schiefgestaffelte“ (22) und die ekliptische Konformation (23). Nur in solchen Rotameren ist die Überlappung der p-Orbitale der im Übergangszustand (24) entstehenden sp²-hybridisierten Atome in den ungesättigten Fragmenten maximal. Hingegen führen Rotationen um die C α -C β - sowie C γ -N-Bindungen zu energetisch weniger günstigen Übergangszuständen, was zur Unterdrückung des synchronen Prozesses führt. Die stereoelektronisch günstigen Konformationen sind aber keineswegs immer die sterisch optimalen, wie z.B. die ekliptische Form (23) zeigt.

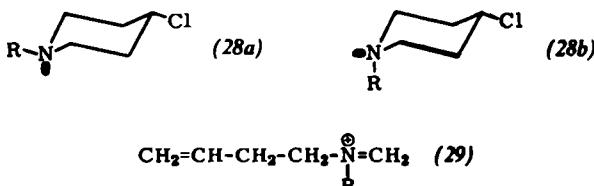
Der synchrone Mechanismus läßt sich vor allem aufgrund kinetischer Kriterien nachweisen. Da nämlich die bei der Ionisation auf dem Kation entstehende positive Ladung auf das relativ stabile Imonium-Ion übertragen wird, reagieren synchron fragmentierbare N-C-C-C-X-Systeme rascher als homomorphe Vergleichsverbindungen, in welchen die positive Ladung am C α -Atom lokalisiert bleibt. Ein Verhältnis $k/k_h > 1$ zeigt daher eine Beteiligung der Aminogruppe und einen synchronen Prozeß an.

Ein weiteres kinetisches Kriterium für diese Beteiligung wird durch den Vergleich der RG-Konstanten von γ -nucleofug-substituierten Aminen geliefert, in welchen die Substituenten R am N-Atom variiert werden. Da die Aminogruppe im Übergangszustand der synchronen Fragmentierung (24) positive Ladung übernimmt, muß die RG von Zahl und Art dieser Substituenten abhängen.

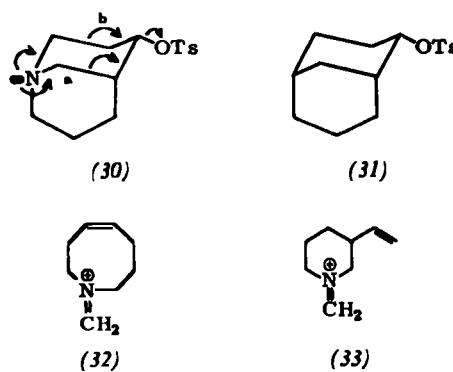


[9] W. Klyne u. V. Prelog, Experientia 16, 521 (1960).

3-Brom-adamantylamine (25) (R = H oder CH₃) reagieren rascher als die homomorphen 1-Alkyl-3-brom-adamantane (26) (R = H oder CH₃), und zwar unter quantitativer Fragmentierung zu den Imonium-Salzen (27) [10]. Mit zunehmender Zahl der Methylgruppen am Stickstoffatom nehmen absolute und relative RG gegenüber den Homomorphen (26) zu. So beträgt k/k_h beim primären Amin 30, beim sekundären Amin 222 und beim tertiären Amin 520. Die Erhöhung der Reaktivität mit der Zahl der Methyl-Substituenten entspricht dem zunehmenden elektro-meren Effekt der Aminogruppe, wie sie auch bei der elektrophilen Substitution von Anilin-Derivaten beobachtet wird. Die an der synchronen Fragmentierung beteiligten Atome haben die gestaffelte Konformation (21) und erfüllen somit das oben erwähnte Antiparallelitäts-Prinzip. (Die antiparallel orientierten Elektronenpaare sind durch Fettdruck hervorgehoben.)



4-Chlorpiperidin und dessen N-Alkyl-Derivate (28) reagieren ca. 100-mal rascher als Chlorcyclohexan, und zwar unter quantitativer Fragmentierung zu den Imonium-Ionen (29) [11]. In der Form (28b) mit äquatorialer Lage des N-Elektronenpaares enthalten die Verbindungen (28) die „schiefgestaffelte“ Konformation (22). Zweifellos liegt aber ein Konformerengleichgewicht vor, in welchem die ungünstigere Form (28a) mit axialem N-Elektronenpaar um so stärker vertreten sein wird, je größer der Substituent R ist. Nur so ist erklärlich, daß 4-Chlorpiperidin (28) (R = H) etwas rascher reagiert als das N-tert.-Butyl-Derivat (28) [R = C(CH₃)₃].

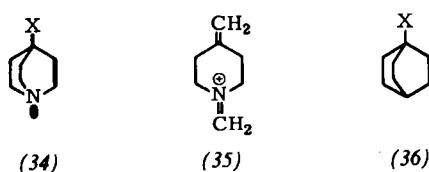


Die gleiche Konformation wie (28b) enthält das starrer gebaute *exo*-4-Tosyloxy-1-azabicyclo[3.3.1]nonan (30), welches 16-mal rascher reagiert als das homomorphe *exo*-2-Tosyloxybicyclo[3.3.1]nonan (31). Interessanterweise entsteht ausschließlich das relativ gespannte Imonium-Ion des *cis*-1-Aza-4-cyclooctens

[10] C. A. Grob u. W. Schwarz, Helv. chim. Acta 47, 1870 (1964).

[11] R. D'Arcy, C. A. Grob, T. Kaffenberger u. V. Krasnobajew, Helv. chim. Acta 49, 185 (1966).

(32) (Weg a) und kein Imonium-Ion des 3-Vinyl-piperidins (33) (Weg b)^[12]. Die bevorzugte Bildung des thermodynamisch instabileren Produktes (32) ist in Anbetracht der stereoelektronisch gleichwertigen Wege a und b schwer erklärlich.

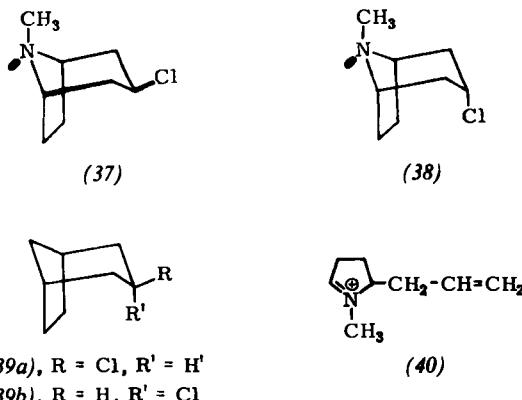


Die ekliptische Konformation (23) ist in den 4-Halogen- bzw. 4-Tosyloxy-chinuclidinen (34) ($X = \text{Halogen}$ bzw. OTs) enthalten. Diese Verbindungen fragmentieren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit quantitativ unter Bildung des 1,4-Dimethylen-piperidinium-Ions (35), und zwar äußerst schnell im Vergleich zu den homomorphen 1-substituierten Bicyclo[2.2.2]octanen (36). So reagiert 4-Bromchinuclidin (34) ($X = \text{Br}$) ca. 50000-mal rascher als 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (36) ($X = \text{Br}$), obwohl es sich bei ihm um einen Vertreter der sonst sehr reaktionsträgen „Brückenkopf-Halogenide“ handelt. Es ist bemerkenswert, daß das Verhältnis der RG-Konstanten des Tosylats und des Bromids $k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$ bei beiden Systemen ungefähr 10^3 beträgt. Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß die Lösung der C–X-Bindung im Übergangszustand in beiden Fällen gleich weit fortgeschritten ist^[13], obwohl das Homomorphe (36) ein Carbonium-Ion, die 4-substituierten Chinuclidine hingegen ein Kation mit delokalisierte Ladung liefern.

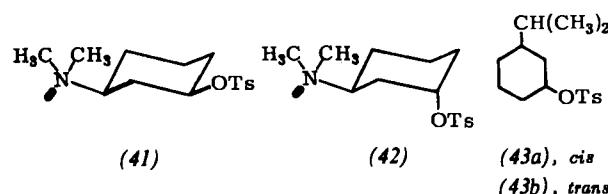
6. Stereochemie und Mechanismus

Die Beispiele in Abschnitt 5 zeigen, daß Systeme, welche das Antiparallelitäts-Prinzip erfüllen, synchron fragmentieren. Damit ist aber nicht bewiesen, daß die oben formulierten stereoelektronischen Bedingungen notwendig sind. Um diese Frage beantworten zu können, muß das reaktive Verhalten von zwei stereoisomeren Verbindungen verglichen werden, von welchen nur die eine Form die Bedingungen erfüllt. Diese Form sollte dann nach dem synchronen Mechanismus fragmentieren, die andere nach dem zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus. Im letzteren Fall wäre daher zusätzlich zur Fragmentierung mit konventionellen Reaktionen zu rechnen, d.h. mit Substitution, Elimination und Ringschluß gemäß Weg a) in Gleichung (3).

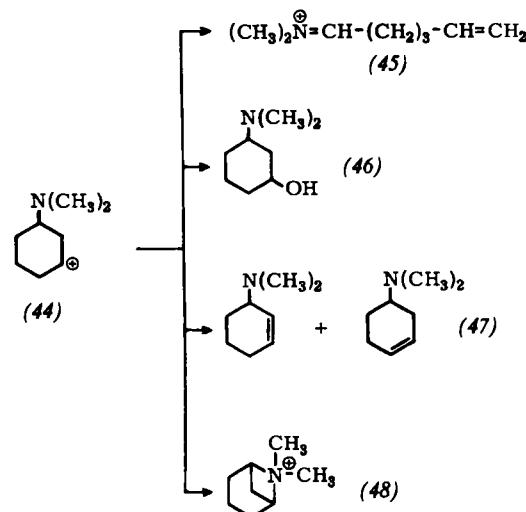
Zur Überprüfung dieser Hypothese eignen sich die stereoisomeren 3-Chlortropane (37) und (38). Das 3β -Chlorid (37) enthält die „schiefgestaffelte“ Konformation (22) und sollte somit synchron fragmentieren, nicht aber das 3α -Chlorid (38), dessen C-Cl-Bindung nicht antiparallel zur $C_\alpha-C_\gamma$ -Bindung orientiert ist.



Tatsächlich reagiert das 3β -Chlorid 13500-mal rascher als das homomorphe *exo*-3-Chlor-bicyclo[3.2.1]octan (*39a*) und liefert ausschließlich das Fragmentierungsprodukt (*40*). Das 3α -Chlorid (*38*) hingegen zeigt keine nennenswerte Beschleunigung gegenüber dem Homomorphen (*39b*) und liefert nur Substitutions- und Eliminations-Produkte^[14].



Ähnlich verhält es sich mit den stereoisomeren 3-Dimethylamino-cyclohexyltosylaten (41) und (42)^[15]. Die *cis*-Form (41), welche die stereoelektronischen Bedingungen erfüllt, reagiert 39-mal rascher als das homomorphe *cis*-3-Isopropyl-cyclohexyltosylat (43a) unter quantitativer Fragmentierung zum Imonium-Ion (45). Im Gegensatz dazu reagiert die *trans*-Form (42) langsamer ($k/k_h = 0.64$) als das homomorphe *trans*-3-Isopropyl-cyclohexyltosylat (43b). Somit wird der Weg über das γ -Amino-carbonium-Ion (44) beschritten. Tatsächlich entstehen die erwarteten Produkte dieses Kations, nämlich das Fragmentierungsprodukt (45), die *cis*- und *trans*-Formen des Amino-



[12] T. Kaffenberger, Dissertation, Universität Basel 1966.

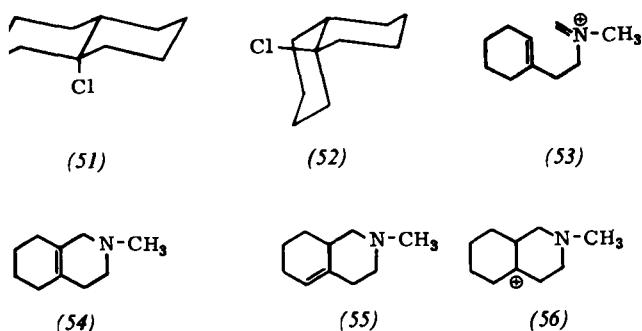
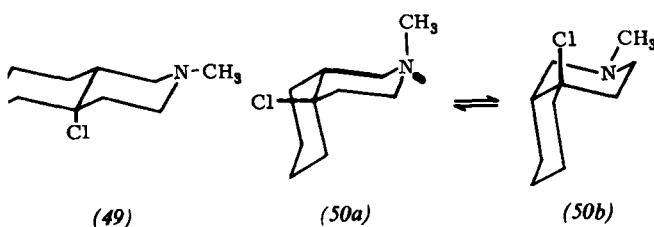
[13] C. H. DePuy u. C. A. Bishop, J. Amer. chem. Soc. 82, 2535 (1960); H. M. R. Hoffmann, J. chem. Soc. (London) 1965, 6753.

[14] A. T. Bottini, C. A. Grob, E. Schumacher u. J. Zergenyi, Helv. chim. Acta 49, 2516 (1966).

[15] U. Burckhardt, C. A. Grob u. H. R. Kiefer, Helv. chim. Acta 50, 231 (1967).

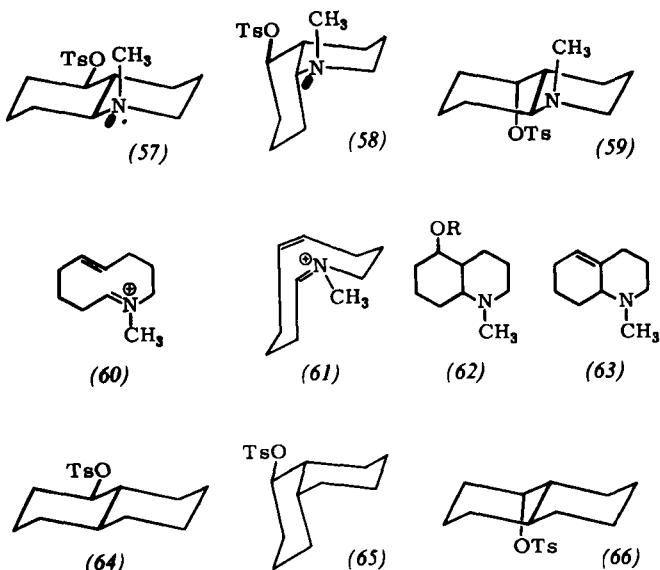
alkohols (46), die Aminoolefine (47) und das bicyclische Ion (48).

Sehr deutlich tritt der Einfluß der Konfiguration auf den Reaktionsverlauf bei den stereoisomeren 10-Chlor-N-methyl-decahydroisochinolinen (49) und (50) zu Tage^[16]. Während das *trans*-Isomere in der starren Doppelsessel-Konformation (49) fixiert ist, bildet das *cis*-Isomere das Konformeren-Gleichgewicht (50a) \rightleftharpoons (50b). Nur in der Form (50a) nimmt das Chloratom die für die synchrone Fragmentierung günstige Lage ein, nicht aber in der Konformation (50b) und im *trans*-Isomereti (49).



Während das *cis*-10-Chlor-*N*-methyl-decahydroiso-chinolin (50) ca. 128-mal rascher reagiert als das homomorphe *cis*-9-Chlordecalin (52), und zwar unter ausschließlicher Fragmentierung zum Imonium-Ion (53), reagiert das *trans*-Isomere (49) sogar 4.5-mal langsamer als das Homomorphe (51) unter Bildung des Imonium-Salzes (53) und der Olefine (54) und (55). (Es wird angenommen, daß das Fehlen einer Methylgruppe an C-3 der Homomorphen (51) und (52) den Vergleich nicht beeinträchtigt.) Damit ist beim *cis*-Isomeren (50) eine synchrone Fragmentierung, beim *trans*-Isomeren (49) eine zweistufige Fragmentierung über das Carbonium-Ion (56) erwiesen. Bezeichnenderweise entstehen aus dem *trans*-Homomorphen (51) die entsprechenden Olefine, nämlich 1,2,3,4,5,6,7,8- bzw. 1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahydronaphthalin [CH_2 statt NCH_3 in (54) bzw. (55)]. Das Beispiel (50) zeigt, daß γ -Halogenamine, welche ein stabiles tertäres Carbonium-Ion liefern könnten, ebenfalls nach dem synchronen Mechanismus reagieren.

Die hohe Stereospezifität der synchronen Fragmentierung tritt in den folgenden Beispielen noch deutlicher hervor^[17]. Von den drei stereoisomeren *N*-Methyl-decahydrochinolin-5-yl-tosylaten (57), (58) und

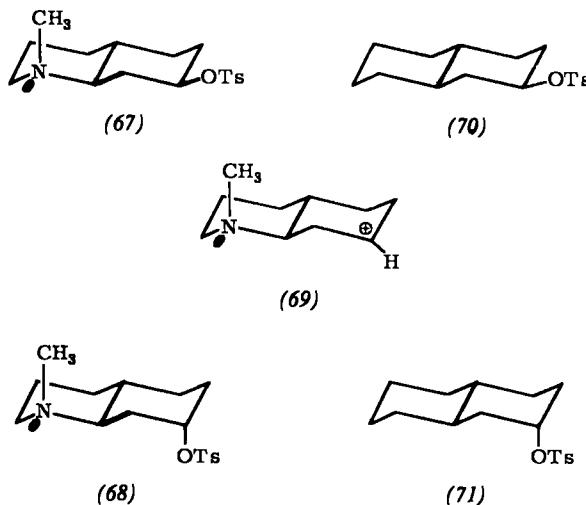


(59) weisen nur das 5α -trans-Isomere (57) und das 5α -cis-Isomere (58) mit äquatorial orientierter Tosyl-oxy-Gruppe die von der Theorie geforderte Antiparallelität der beteiligten Elektronenpaare auf, nicht aber das 5β -trans-Isomere (59). Tatsächlich reagieren die beiden Tosylate (57) und (58) unter ausschließlicher Fragmentierung zu den ungesättigten, zehngliedrigen Imonium-Ionen (60) und (61) oder zu deren Hydrolyseprodukten. Während aber im ersten Fall ein *trans*-Olefin entsteht, wird im zweiten Fall ein *cis*-Olefin gebildet. Daß es sich um synchrone Prozesse handelt, geht aus der im Vergleich mit den homomorphen 1-Decaryl-tosylaten (64) und (65) erhöhten RG der Verbindungen (57) und (58) hervor.

Im Gegensatz dazu reagiert das 5β -trans-Tosylat (59) ca. achtmal langsamer als das homomorphe 1-Decalyltosylat (66), d.h. $k/k_h = 0.12$. Da ausschließlich die Substitutions- und Eliminations-Produkte (62) und (63) entstehen, verläuft in diesem Fall die Reaktion nach dem zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus. Bisher ist die räumliche Orientierung des N-Elektronenpaars nicht berücksichtigt worden. Vielmehr wurde kommentarlos angenommen, daß es wegen der raschen Inversion des Stickstoffatoms die für den synchronen Mechanismus günstige antiparallele Orientierung einnehmen kann. Die Verbindungen (57), (58) und früher erwähnte synchron fragmentierbare Systeme sind entsprechend formuliert worden, obwohl angenommen werden muß, daß die N-Methylgruppe häufiger die äquatoriale Lage einnimmt. Zur Klärung des Einflusses der räumlichen Lage des N-Elektronenpaars ist daher die folgende Untersuchung der 7α - und 7β -trans-1-Methyl-decahydrochinolyltosylate (67) bzw. (68) von besonderem Interesse^[17]. In beiden Verbindungen kann das N-Elektronenpaar das zur $C_\beta-C_\gamma$ -Bindung antiparallele Orbital nicht besetzen, weil dieser Raum vom σ -Elektronenpaar der Bindung zwischen N und C-2 beansprucht wird. Vielmehr oszilliert das N-Elektronenpaar in einer Ebene senkrecht zum Ring. Obwohl also im äquatorialen 7α -Tosylat (67) die $C_\alpha-OTs$ - und die $C_\beta-C_\gamma$ -Bindung antiparallel gerichtet sind, sollte eine Fragmentierung

[16] C. A. Grob, R. A. Wohl u. M. Geisel, unveröffentlichte Versuche.

[17] C. A. Grob, H. R. Kiefer, H. J. Lutz u. H. J. Wilkens, Helv. chim. Acta 50, 416 (1967).

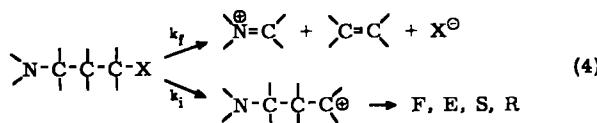


nach dem synchronen Mechanismus ausbleiben. Die zweistufige Fragmentierung über das γ -Amino-carbonium-Ion (69) muß aber aus dem gleichen Grund ausgeschlossen werden.

In der Tat findet weder beim 7α - noch beim 7β -Tosylat (67) und (68) eine Fragmentierung statt. Vielmehr treten bei beiden Verbindungen nur Substitution und Elimination über das Carbonium-Ion (69) nach dem S_N1 - bzw. nach dem $E1$ -Mechanismus ein. (In beiden Fällen entstehen Gemische des 7α - bzw. 7β -Alkohols und -Äthyläthers sowie 1,2,3,4,4a,5,8,8a- und 1,2,3,4,4a,5,6,8a-Octahydro-1-methylchinolin.) Die fehlende Beteiligung der Aminogruppe äußert sich auch im Vergleich der RG-Konstanten mit denen der homomorphen 2-Decalyl-tosylate (70) und (71); die k/k_h -Werte betragen 0.37 bzw. 0.43. Die Ionisierungsgeschwindigkeiten werden somit durch den induktiven Effekt des Stickstoffatoms merklich herabgesetzt. Diese Resultate zeigen, daß die Orientierung des Elektronenpaars am Donoratom für die Fragmentierung entscheidend ist.

7. Der frangomere Effekt

Maßgebend für das Auftreten einer synchronen Fragmentierung ist, daß die RG-Konstante k_f dieses Prozesses vergleichbar oder größer ist als die RG-Konstante k_i der Ionisation zum γ -Amino-carbonium-Ion, d.h. daß $k_f \geq k_i$ in Gl. (4). Wie die oben genannten Beispiele gezeigt haben, dominiert der synchrone Prozeß k_f stets, wenn die stereoelektronischen Bedingungen erfüllt sind.



Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die durch synchrone Fragmentierung bedingte Erhöhung der Reaktivität als frangomeren Effekt f zu bezeichnen und als Verhältnis der RG-Konstanten k_f und k_i zu definieren.

$$f = k_f/k_i$$

Mit wenigen Ausnahmen^[11] ist es aber nicht möglich, k_f und k_i bei einer einzigen Verbindung zu bestimmen, weil in der Regel nur der eine oder der andere Prozeß in Erscheinung tritt. Um in Fällen, in denen der synchrone Mechanismus dominiert, k_i zu ermitteln, muß man die Ionisierungsgeschwindigkeit einer homomorphen Verbindung heranziehen, doch ist die Konstante k_i , wenn sie direkt gemessen werden kann, wegen des induktiven Effektes des Stickstoffatoms stets um einen Faktor i kleiner als k_h der homomorphen Verbindung. Der induktive Faktor i

$$i = k_h/k_i$$

beträgt bei cyclischen γ -Halogenaminen und γ -Aminosulfonaten zwischen 2 und 8. Er hängt von Umgebung und Richtung der Dipole in diesen Verbindungen sowie vom Lösungsmittel ab. (Der induktive Faktor i ist um so größer, je stärker der Effekt im Innern des Moleküls, d.h. durch eine Region mit niedrigerer Dielektrizitätskonstante, fortgeleitet wird.) Mit Hilfe der gemessenen RG von homomorphen Verbindungen und einem geschätzten induktiven Faktor lassen sich frangomere Effekte f (siehe Tabelle 2) angenähert berechnen.

$$f = k_f \cdot i/k_h$$

Tabelle 2. Approximative Werte für den frangomeren Effekt f .

| Verbindung | k/k_h | f |
|--|-------------------|-----------------|
| (25), R = CH ₃ | 520 | 10 ³ |
| (28), R = H | 113 | 280 |
| (28), R = C(CH ₃) ₃ | 34 | 85 |
| (30) | 16 | 80 |
| (34), X = Br | $5.4 \cdot 10^4$ | 10 ⁵ |
| (37) | $1.35 \cdot 10^4$ | 10 ⁴ |
| (41) | 39 | 10 ² |
| (50) | 128 | $6 \cdot 10^2$ |
| (57) | 46 | $2 \cdot 10^2$ |
| (58) | 1.5 | 10 |

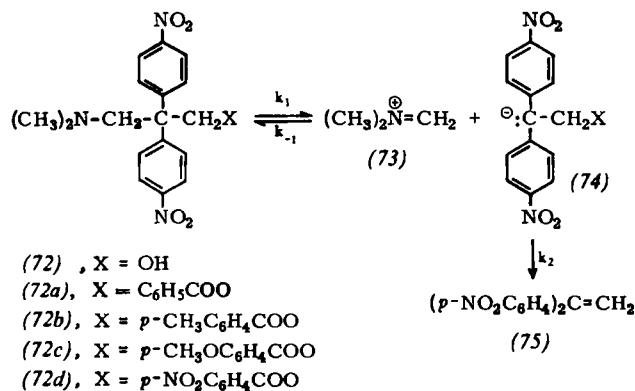
Die f -Werte schwanken stark und lassen auf den ersten Blick keinen Zusammenhang erkennen. Zum Verständnis dieser Zahlen muß man aber berücksichtigen, daß sie auf dem Vergleich der RG zweier verschiedener Reaktionen beruhen und daß diese durch sterische Effekte unterschiedlich beeinflußt werden können. Beispielsweise wird k_f im Falle des 4-Bromchinuclidins (34) (X = Br) wegen der Abnahme der sterischen Spannung im Übergangszustand erhöht, während die Bildungsgeschwindigkeit k_i des Carbonium-Ions am Brückenkopf erniedrigt wird. Daher resultiert ein enormer f -Wert. (Falls mehrere, gleichwertige Fragmentierungswege vorhanden sind, z.B. drei bei (34) und zwei bei (37), ist eine statistische Korrektur der f -Werte erforderlich.) Beim 5α -cis-N-Methyldecahydrochinolyl-tosylat (58) hingegen führt die Fragmentierung zum gespannten zehngliedrigen cis - cis -Imonium-Ion (61), wodurch sich der Wert von k_i erniedrigt. Andererseits wird die Ionisation k_i der Tosyloxygruppe durch die *cis*-ständige (C-4)-(C-10)-Bindung (*cis*-2-Alkyl-Effekt)^[18] sterisch beschleunigt und damit k_i erhöht. Daraus resultiert ein relativ geringer f -Wert. Ferner wurde bei der Ermittlung der f -Werte in Tabelle 2 nicht berücksichtigt, daß in flexiblen Systemen die zur synchronen Fragmentierung führende Konformation oft nur in untergeordnetem Maße vertreten ist. Dadurch wird k_f wie bei den 4-Chlor-piperidinen (28) erniedrigt. Eine quantitative Behandlung des frangomeren Effektes erfordert somit Korrekturen für sterische und induktive Effekte, deren Zuverlässigkeit allerdings fraglich ist.

Ein frangomerer Effekt tritt also immer auf, wenn ein System nach dem synchronen Mechanismus fragmen-

tiert. Beim Vergleich von Aktivierungsenergie und Aktivierungsentropie homomorpher Verbindungen zeigte sich, daß die erhöhte Reaktivität weitgehend durch eine positivere Aktivierungsentropie bedingt war^[19]. Diese Erscheinung ist um so ausgeprägter, je weniger Freiheitsgrade im Übergangszustand der Fragmentierung eingebüßt werden, wie beispielsweise bei den starren Molekülen 4-Brom-chinuclidin (34) ($X = \text{Br}$) und 1-Dimethylamino-3-brom-adamantan (25) ($R = \text{CH}_3$). Beim flexibleren *cis*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat (41) z. B. ist die Aktivierungsentropie nur wenig positiver als beim Homomorphen, da im Übergangszustand die Rotation der Aminogruppe und die Bewegungen des Cyclohexanringes unterbunden werden.

8. Der zweistufige Carbanion-Mechanismus

In den bisher betrachteten Fällen wurde der Fragmentierungsprozeß entweder durch Ablösen des Nucleofugs $-X$ eingeleitet, oder $-X$ und die elektrofuge Gruppe lösten sich gleichzeitig ab [Wege a) und b) in Gl. (3)]. Beim dritten Grundmechanismus löst sich zunächst die elektrofuge Gruppe als Imonium-Ion von einem Carbanion in reversibler Reaktion ab [Weg c) in Gl. (3)]; $-X$ tritt in einer anschließenden Reaktion aus. Dieser Mechanismus kann nur dann auftreten, wenn das Carbanion durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert wird und wenn die nucleofuge Aktivität, d. h. die Austrittstendenz von X , gering ist.



Diesen Anforderungen genügen die Ester (72a) bis (72d) von 3-Dimethylamino-2,2-bis(*p*-nitrophenyl)-propanol (72)^[20]. In Form ihrer freien Basen zerfallen diese Ester in 1,1-Bis(*p*-nitrophenyl)-äthylen (75) [über das Carbanion (74)] und in das Imonium-Ion (73) oder dessen Hydrolyseprodukte Dimethylamin und Formaldehyd.

Für den oben formulierten Mechanismus spricht vor allem, daß sich die RG-Konstanten erster Ordnung der Ester (72a) bis (72d) nur um einen geringen Fak-

[18] C. A. Grob u. S. W. Tam, Helv. chim. Acta 48, 1317 (1965).

[19] Eine relativ positive Aktivierungsentropie wird öfters bei Reaktionen beobachtet, bei welchen mehrere Bindungen im Übergangszustand gelöst werden; vgl. B. G. Gowenlock, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 14, 133 (1960).

[20] C. A. Grob, F. M. Unger, E. D. Weiler u. A. Weiss, unveröffentlichte Versuche.

tor unterscheiden. Die Ionisation von X kann somit allein nicht entscheidend sein. Vielmehr dürfte das Verhältnis der RG-Konstanten k_2/k_{-1} die beobachtete RG bestimmen. Dies ist auch bei anderen Reaktionen, bei denen reversibel ein kurzlebiges Zwischenprodukt gebildet wird, der Fall. Für die Existenz des Carbanions (74) spricht ferner, daß Ester der Formeln (72a) bis (72d) ohne *p*-Nitro-Substituenten unter denselben Bedingungen anstatt der Fragmentierung eine Ester-Hydrolyse erleiden. Systematische Studien dieses Fragmentierungs-Mechanismus stehen allerdings noch im Anfangsstadium.

9. Kombinierte Mechanismen

Wie im Abschnitt 4 gezeigt wurde, reagiert das offenkettige, frei drehbare 3-Chlor-*N,N*-trimethyl-butylamin (4) nach dem zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus, obwohl es eine zur synchronen Fragmentierung geeignete Konformation wie (21), (22) oder (23) einnehmen kann. Eine Erklärung für dieses unerwartete Verhalten bietet die Vorstellung, daß sich das Molekül infolge der Wärmebewegung nicht genügend oft oder genügend lange in diesen Konformatio-nen aufhält und daß Rotationen um die $C_\alpha-C_\beta$ - und $C_\gamma-N$ -Bindungen den synchronen Prozeß stören. Die Bildung des Übergangszustandes ist also mit dem Verlust von Freiheitsgraden verbunden, entropisch somit ungünstig.

Es stellt sich nun die Frage, ob acyclische, frei drehbare Systeme überhaupt zur synchronen Fragmentierung fähig sind. Dazu wird die Reaktivität primärer, sekundärer und tertiärer γ -Chloramine mit verschiedener Zahl von Methylgruppen in α -, β - und γ -Stellung verglichen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3. Einfluß der Methylsubstitution auf die Reaktivität von γ -Chloraminen in 80-Vol.-proz. Äthanol bei 56 °C (Me = CH₃).

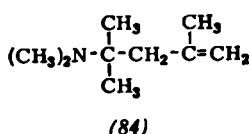
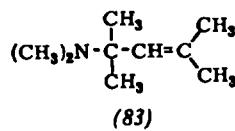
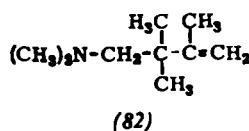
| Verbindung | $k \cdot 10^5$ | k/k_h | Produkte (%) [a] |
|--|----------------|------------------|-----------------------|
| Me ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl (76) | 10.8 | $4.3 \cdot 10^3$ | 100 R |
| Me ₂ N-CH ₂ -C(Me)-CH ₂ Cl (77) | 98 | $3.4 \cdot 10^6$ | 100 R |
| Me ₂ N-CH ₂ -CH(Me)-CH ₂ Cl (78) | 1.87 | 520 | 100 R |
| Me ₂ N-CH ₂ -C(Me)-CH(Me)-Cl (79) | 28.2 | 4100 | 72 R, 19 F |
| Me ₂ N-CH ₂ -C(Me)-C(Me)-Cl (80) | 14 500 | 125 | 70 F, 30 E |
| Me ₂ N-C(Me)-CH ₂ -C(Me)-Cl (81) | 41 200 | 24 | 80 F, 20 E |
| Me ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -C(Me)-Cl (4) | 35.5 | 0.52 | 38 F, 37 E, 23 S, 2 R |

[a] R = Ringschluß, F = Fragmentierung, E = Elimination, S = Substitution.

Bei den primären Chlor-Verbindungen (76) und (77) tritt ausschließlich Ringschluß ein. Die hohen k/k_h -Werte bezeugen, daß die intramolekulare nucleophile Substitution durch Nachbargruppen-Beteiligung, d. h. anchimer [21], beschleunigt ist. Die ca. zehnfach höhere RG der β -dimethylierten Verbindung (77) illustriert den geminalen Dialkyleffekt, durch welchen die Häufigkeit der zu Ringschluß führenden quasi-cyclischen Konformationen erhöht wird.

Bei der sekundären Chlor-Verbindung (78) ist der Ringschluß immer noch die einzige Reaktionsweise, doch sinken die Geschwindigkeit der intramolekularen Substitution und damit der k/k_h -Wert infolge der größeren sterischen Hinderung am α -Kohlenstoffatom. Die Einführung zweier geminaler Methylgruppen in β -Stellung wie in Verbindung (79) erhöht wieder die RG und den k/k_h -Wert beträchtlich. Jetzt tritt jedoch neben dem Ringschluß auch Fragmentierung ein. Es stellt sich daher die Frage, ob eine anchimer beschleunigte Ringschlußreaktion mit einer synchronen Fragmentierung kombiniert ist.

Die tertiäre Chlor-Verbindung (4) ist der Prototyp eines nach dem zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus reagierenden γ -Chloramins. Überraschenderweise ändert sich der Mechanismus nach Einführung zusätzlicher geminaler Methylgruppen in β - und γ -Stellung. So reagieren die $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetramethylierte Verbindung (80) 125-mal so rasch wie das homomorphe Chloralkan und das $\alpha,\alpha,\gamma,\gamma$ -tetramethylierte Isomere (81) 24-mal so rasch wie sein Homomorphes. In beiden Fällen wird somit die Ionisation durch das Stickstoffatom unterstützt. Da außer Fragmentationsprodukten nur die Aminoolefine (82) bzw. (83) und (84) gebildet werden, muß die beschleunigte Fragmentierung von einer *beschleunigten Elimination* begleitet sein.



Beide Reaktionen sind von Zusätzen externer Basen unabhängig. Demnach werden die obengenannten Aminoolefine nach einem bisher unbekannten Eliminations-Mechanismus, der zudem mit einer beschleunigten Fragmentierung kombiniert ist, gebildet [22].

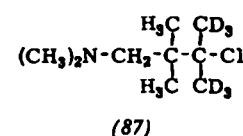
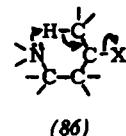
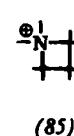
Diese Resultate können nicht mit der Bildung eines Azetidinium-Salzes (85), welches anschließend Fragmentierung und Elimination erleidet, erklärt werden, denn diese Salze sind unter den Reaktionsbedingungen stabil [23] oder bilden sich nicht. (Beim symmetrischen 2,2,4,4-Tetramethyl-azetidin)

[21] S. Winstein et al., J. Amer. chem. Soc. 75, 147 (1953).

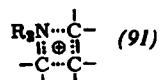
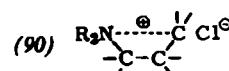
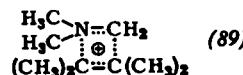
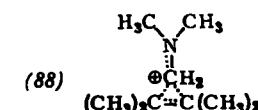
[22] Von den bisher bekannten Eliminationsmechanismen ist der eine (E2) bimolekular und basen-induziert. Der andere (E1) verläuft über ein Carbonium-Ion und sollte um den induktiven Faktor k/k_h langsamer verlaufen als beim Homomorphen, d. h. $k/k_h < 1$.

[23] C. A. Grob u. F. A. Jenny, Tetrahedron Letters 1960, 25.

konnte dies durch Markierung mit ^{14}C gezeigt werden [24]. Die Kombination einer synchronen Fragmentierung und einer anchimer unterstützten Elimination gemäß (86) [25] ist unwahrscheinlich, denn die Reaktionen deuterierter γ -Chloramine wie (87) zeigen keinen primären Isotopen-Effekt, wie im Falle einer Proton-Ablösung im Übergangszustand gemäß (86) zu erwarten wäre [26].



Die Bildung eines symmetrischen π -Komplexes (88), welcher als Vorläufer der Fragmentierungs- und Eliminations-Produkte in Frage käme, konnte durch Versuche mit ^{14}C -markiertem γ -Chloramin (80) ausgeschlossen werden [27], nicht aber der unsymmetrische π -Komplex (89). Gegen diesen Mechanismus spricht aber die Tatsache, daß sich Tetramethyläthylen nicht mit dem Imonium-Salz aus Dimethylamin und Formaldehyd zum Aminoolefin (82) kondensieren läßt.



Vor mehreren Jahren haben wir vorgeschlagen [23], daß die Ionisation des tertär gebundenen Chloratoms in γ -Chloraminen wie (80) durch das Stickstoffatom unterstützt sein könnte, ohne daß es dadurch zum kovalenten Ringschluß kommt. Nach dieser Auffassung bildet sich ein intern solvatisiertes Carbonium-Ionenpaar (90) als Zwischenstufe. Dieses kann über den Zustand (91) fragmentieren, durch Protonabgabe in ein Aminoolefin wie (82) übergehen oder durch kovalenten Ringschluß das Azetidinium-Salz (85) bilden.

Im intern solvatisierten Kation (90), welches dem Übergangszustand einer nucleophilen Substitution gleicht, übernimmt die Aminogruppe die übliche, stabilisierende Rolle des Lösungsmittels. Voraussetzung zur Bildung des Kations (90) ist, daß sich das Stickstoffatom dem α -Kohlenstoffatom von der Rückseite nähern kann und daß die quasi-cyclische Konformation häufig genug eingenommen wird. Gerade diese Wirkung wird durch geminale Methylierung in β - und γ -Stellung erzielt. In den Chloriden (80) und (81) kommt es wegen der Ringspannung des viergliedrigen Ringes und der sterischen Hinderung des tertären α -Kohlenstoffatoms nicht zum Ringschluß. Im sekundären Chlorid (79) hingegen ist die sterische Hinderung weit geringer, so daß der Ringschluß mit der Fragmentierung konkurrieren kann. Es ist bemerkenswert, daß das 3-(Chlor-dimethylmethyl)-chinnuclidin (13), dem die Möglichkeit zur internen Solvatation verwehrt ist, nach dem zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus reagiert.

Mit dieser Hypothese kann auch das reaktive Verhalten der diastereomeren Formen (92) und (93) von 3-Dimethylamino-1,2-diphenyl-propylmethansulfonat in Einklang gebracht werden [28]. In Äthanol reagiert die *erythro*-Form (92) 77-mal

[24] C. A. Grob u. A. Friederang, unveröffentlichte Versuche.

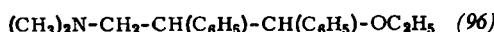
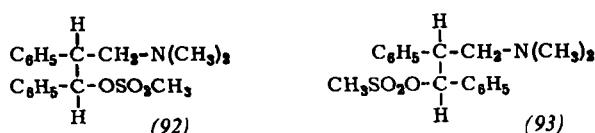
[25] A. M. Braun, C. E. Ebner, C. A. Grob u. F. A. Jenny, Tetrahedron Letters 1965, 4733.

[26] C. A. Grob, A. M. Braun u. H. C. Guggisberg, unveröffentlichte Versuche.

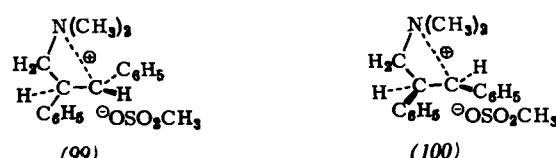
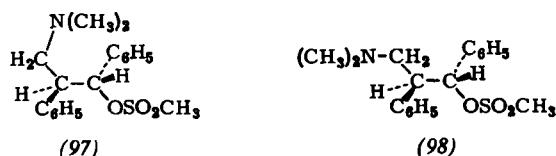
[27] W. Raudenbusch, Dissertation, Universität Basel 1963.

[28] C. A. Grob u. J. Zergenyi, unveröffentlichte Versuche.

rascher als die homomorphe Verbindung (92) [$(CH_3)_2CH$ statt $(CH_3)_2N$], und zwar ausschließlich unter Fragmentierung zu *trans*-Stilben (94) und unter Ringschluß zum *trans*-Azetidinium-Ion (95). Hingegen reagiert das *threo*-Isomere (93) langsamer als ein Homomorphes ($k/k_h = 0.75$), was für



den zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus spricht. (In diesem Zusammenhang wird nicht diskutiert, ob Phenonium-Ionen als Zwischenstufe auftreten.) Damit im Einklang ist die Bildung von *threo*- und *erythro*-Äther (96) sowie von *cis*- und *trans*-Azetidinium-Ion (95) neben *trans*-Stilben (94) durch Fragmentierung.

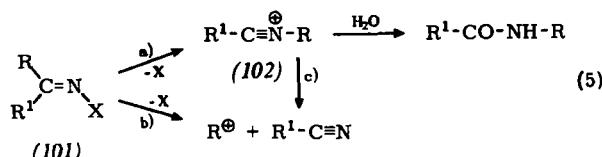


Daß das *erythro*-Isomere (92) schneller als sein Homomorphe reagiert, beweist die Beteiligung des Stickstoffatoms. Es stellt sich aber die Frage, ob Ringschluß und Fragmentierung konkurrierende Reaktionen zweier Rotamere (97) und (98) sind oder ob beide Prozesse über das gleiche intern solvatisierte Carbonium-Ionenpaar (99) verlaufen. Formel (99) zeigt, daß die voluminösen Phenylgruppen *trans*-ständig, d.h. räumlich getrennt sind. Im Kation der *erythro*-Form (100) sind die Phenylgruppen *cis*-ständig angeordnet. Die resultierende sterische Hinderung scheint eine Beteiligung des Stickstoffatoms auszuschließen.

Wie kaum einer anderen Klasse organischer Verbindungen stehen den γ -nucleofug-substituierten Aminen zahlreiche Reaktionswege und Mechanismen zur Verfügung. Je nach Struktur, Konfiguration und Konformation und je nach dem elektronischen Einfluß der Substituenten treten die erwarteten drei Grundmechanismen auf. Bei höher substituierten, acyclischen Vertretern tritt eine unerwartete Beteiligung des Stickstoffatoms in Erscheinung, die als interne Solvatation gedeutet wurde. Sollte sich diese Vorstellung als richtig erweisen, so wäre die heutige Auffassung über den Ablauf vieler Substitutions- und Eliminations-Reaktionen zu überprüfen [29].

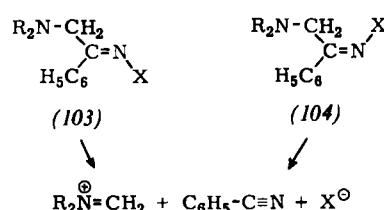
10. Beckmann-Fragmentierungen

Wird die Hydroxygruppe eines Ketoxims (101) ($X = OH$) durch Protonierung oder Veresterung in eine aktivere nucleofuge Gruppe verwandelt, so tritt in der Regel eine Beckmann-Umlagerung ein. Unter Wanderung der zu X *trans*-ständigen Gruppe R bildet sich ein Nitrilium-Ion (102), welches mit Wasser ein Amid liefert [Weg a] in Gl. (5)]. Ist aber R eine potentiell elektrofuge Gruppe, so kann sie unter gleichzeitiger Bildung eines Nitrils abgespalten werden [Weg b] in Gl. (5)]. Diese Reaktion gehört demnach zu den nitrilbildenden Fragmentierungen [1].



Auch hier könnte die Fragmentierung synchron, d.h. einstufig (Weg b) oder mehrstufig wie beim besprochenen System N-C-C-C-X verlaufen. Es besteht aber die zusätzliche Möglichkeit, daß zuerst eine Umlagerung zum Nitrilium-Ion (102) stattfindet und daß dieses dann fragmentiert (Weg a,c). In diesem Fall würde die Fragmentierung indirekt über eine Beckmann-Umlagerung verlaufen. Wie nun gezeigt werden soll, kann je nach der elektrofugen Gruppe R sowohl der synchrone Mechanismus (Weg b) als auch der Umlagerungs-Fragmentierungs-Mechanismus (Weg a,c) beobachtet werden.

Nach dem synchronen Mechanismus reagieren α -Amino-ketoxim-Derivate, und zwar sowohl ihre *anti*-Formen wie (103) als auch ihre *syn*-Formen wie (104) [30].

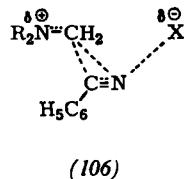
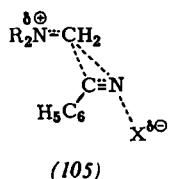


Dies folgt aus der Beobachtung, daß die Reaktionsgeschwindigkeit in hohem Maße von den Substituenten der Aminogruppe sowie von der Art der nucleofugen Gruppe $-X$ abhängt. Beispielsweise reagiert *anti*- α -Pyrrolidino-acetophenonoxim-benzoat [(103), $R-R = -(CH_2)_4-$, $X = C_6H_5COO$] ca. 3000-mal rascher als das *anti*- α -Methylanilino-Derivat [(103), $R_2N = C_6H_5(CH_3)N$]. Ferner reagieren Tosylester ($X = p-CH_3C_6H_4SO_3$) ca. 10^6 -mal rascher als Benzoësäureester [31]. Daraus muß geschlossen werden, daß sich das elektrofuge Fragment $R_2N=\overset{\oplus}{CH_2}$ und das nucleofuge Fragment $-X$ gleichzeitig im RG-bestimmenden Schritt von der mittleren Gruppe ablösen, gemäß den

[29] Neuerdings wird eine Angleichung des Übergangszustandes vieler Substitutions- und Eliminations-Reaktionen postuliert; vgl. A. J. Parker, M. Ruane, G. Biale u. S. Winstein, Tetrahedron Letters 1968, 2113.

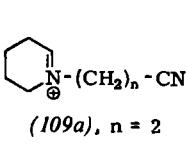
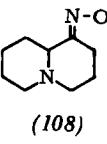
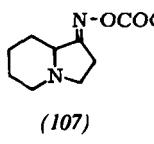
[30] H. P. Fischer, C. A. Grob u. E. Renk, Helv. chim. Acta 45, 2539 (1962).

[31] H. P. Fischer u. C. A. Grob, Helv. chim. Acta 46, 936 (1963).



Formulierungen der Übergangszustände für die *anti*-Form (105) und die *syn*-Form (106).

Bei der *anti*-Form entspricht der Vorgang einer *trans*-Eliminierung, bei der *syn*-Form liegt der ungewöhnliche Fall einer *cis*-Eliminierung vor. Die Überlegenheit der *trans*-Fragmentierung äußert sich in einer ca. 10³-mal höheren RG im Vergleich zur *cis*-Form. Ferner reagieren α -Amino-ketoxim-Derivate wie (103) und (104) sehr viel rascher als homomorphe Ketoxim-Derivate ohne Aminogruppe, welche in Ermangelung einer aktiven elektrofugen Gruppe eine Beckmann-Umlagerung erleiden [Weg a) in Gl. (5)]. Die große frangomere Beschleunigung beweist wiederum die Beteiligung der Aminogruppe in einem synchronen Fragmentierungsprozeß. Es besteht jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen der Basizität der Aminogruppe und der RG. Dasselbe gilt für die Acidität der X entsprechenden Säure HX.



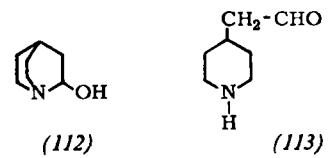
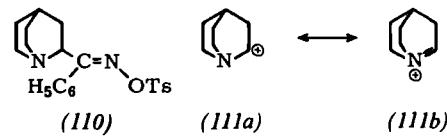
Die synchrone Beckmann-Fragmentierung tritt auch bei mono- und bicyclischen α -Amino-ketoxim-Derivaten sehr leicht ein^[32, 33]. Beispielsweise liefern 1-Oxo-octahydro-indolizinoim-acetat (107) und 1-Oxo-chinolizinoim-acetat (108) in 80-proz. Äthanol in quantitativer Ausbeute die Imonium-nitrile (109a) und (109b), welche allerdings rasch Folgereaktionen eingehen. Die Verbindung (107) reagiert ca. 10⁴-, die Verbindung (108) ca. 10⁸-mal rascher als die homomorphen Oximacetate, nämlich *cis*-Hexahydro-1-indanonoxim-acetat [(107), CH statt Brückenkopf-N] bzw. *trans*-1-Decalonoxim-acetat [(108), CH statt Brückenkopf-N]. Die Größe dieser frangomeren Effekte ist erstaunlich angesichts der Tatsache, daß die zursynchronen Fragmentierung geeignete Konformation mit antiparalleler Anordnung des N-Elektronenpaars und der zu lösenden C-C-Bindung keineswegs der stabilsten Konformation entspricht. Hingegen sind die beiden Liganden an der C=N-Doppelbindung ohnehin räumlich in der günstigsten coplanaren Anordnung fixiert. Die synchrone Fragmentierung dominiert also auch dann, wenn die stereoelektronisch optimale Konformation nur spärlich vertreten ist.

Wegen des breiten Anwendungsbereiches eignet sich die Beckmann-Fragmentierung zum Nachweis und Abbau natürlicher und synthetischer α -Amino-ketoxime. Ausnahmen sind bisher noch nicht beobachtet

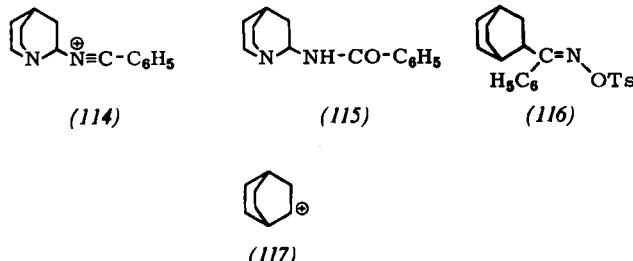
[32] C. A. Grob, H. P. Fischer, H. Link u. E. Renk, Helv. chim. Acta 46, 1190 (1963).

[33] C. A. Grob u. A. Sieber, Helv. chim. Acta 50, 2520 (1967).

worden, doch kann die Geschwindigkeit der Fragmentierung durch sterische Faktoren stark verringert werden. Die Reaktion von *anti*-(2-Chinuclidyl)-phenyl-ketoxim-tosylat (110) in wäßrigen Medien liefert dafür ein Beispiel^[34].



Die Fragmentierung dieser Verbindung führt zu Benzonitril und dem 1,2-Didehydro-chinuclidinium-Ion (111). Da der Aufbau dieses bicyclischen Kations die Bildung einer Doppelbindung am Brückenkopf verhindert (Bredtsche Regel), kann es nur bedingt als mesomeriestabilisiertes Imonium-Ion gemäß (111a) \leftrightarrow (111b) angesehen werden. Die elektrofuge Aktivität der Chinuclidyl-Gruppe muß daher stark verringert sein.



In der Tat reagiert die Verbindung (110) in 80-proz. Äthanol nur ca. zweimal so rasch wie das homomorphe Bicyclo[2.2.2]oct-2-yl-phenyl-ketoxim-tosylat (116), welches ausschließlich eine Beckmann-Umlagerung erleidet. (110) erfährt also eine nur geringe Unterstützung der Ionisation durch das Stickstoffatom. Dennoch entstehen die Fragmentierungsprodukte Benzonitril sowie als Folgeprodukt des Kations (111) der 4-Piperidyl-aldehyd (113), die tautomere Form des 2-Chinuclidinols (112). Als Hauptprodukt erhält man allerdings *N*-(2-Chinuclidyl)benzamid (115). Zur Bildung dieses Produktes kann aber in Anlehnung an frühere Erfahrungen geschlossen werden, daß ein Teil des Benzonitrils mit dem Kation (111) nach Art einer Ritter-Reaktion zum Nitrilium-Ion (114) rekombiniert^[32]. Dieses liefert in wäßriger Lösung das Amid (115), sodaß eine Beckmann-Umlagerung vorgetäuscht wird.

Der Umstand, daß das Kation (111) als Zwischenstufe auftritt, zeigt, daß es stabiler sein muß als das Bicyclo[2.2.2]oct-2-ylium-Ion (117) und daß eine gewisse Delokalisierung der positiven Ladung zum Brückenkopf-Stickstoffatom gemäß der Grenzform (111b) stattfindet. Aus diesen Versuchen folgt, daß

[34] C. A. Grob u. A. Sieber, Helv. chim. Acta 50, 2531 (1967).

die Bredtsche Regel auf energiereiche Zwischenstufen und Übergangszustände nicht streng anwendbar ist. Sinkt die elektrofuge Aktivität der Gruppe R eines Oxim-Derivates unter ihre Wanderungstendenz, so hat, wie beim Bicyclo[2.2.2]oct-2-yl-phenyl-ketoxim-tosylat (116), die Beckmann-Umlagerung den Vorrang [Weg a) in Gl. (5)]; doch kann es, wie die folgenden Beispiele zeigen, zur Abspaltung eines Carbonium-Ions R^+ aus dem zunächst gebildeten Nitrilium-Ion (102) und damit zur indirekten Fragmentierung kommen [Weg a), c) in Gl. (5)]^[35].

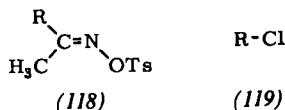


Tabelle 4. Relative RG und Ausmaß der Fragmentierung von Ketoximtosylaten (118) bei 23°C sowie relative Ionisierungsgeschwindigkeit von Alkyl- und Aralkylchloriden (119).

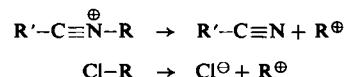
| R | (118) | | (119) krel |
|---|-------|----------------------------|---------------|
| | krel | Frag- mentierung (%) | |
| CH ₃ | 1 | 0 | |
| C ₂ H ₅ | 60 | 0 | |
| CH(CH ₃) ₂ | 810 | 0 | <0.001 |
| C(CH ₃) ₃ | 870 | 10 | 1 |
| CH(C ₆ H ₅) ₂ | 40 | 54 | 186 |
| C(CH ₃)(C ₂ H ₅)(C ₆ H ₅) | 820 | 80 | 572 |

In Tabelle 4 sind einige Alkyl- und Aralkyl-methylketoxim-tosylate (118) aufgeführt, in welchen die variable Gruppe R jeweils *anti*-ständig zur nucleofugen Gruppe -OTs angeordnet ist. Daneben sind die jeweilige relative RG (bezogen auf R = CH₃) und das Ausmaß der Fragmentierung zu Acetonitril und dem Carbonium-Ion R[⊕] oder dessen Folgeprodukten angegeben. Die RG steigt in der Folge CH₃ < C₂H₅ < CH(CH₃)₂ < C(CH₃)₃ an, wobei erst bei der letzten Verbindung eine Fragmentierung im Ausmaß von ca. 10% eintritt. Die übrigen Verbindungen ergeben ausschließlich das Produkt der Beckmann-Umlagerung, also substituierte Acetamide CH₃-CO-NHR. Beim folgenden Ketonim-tosylat, einem Benzhydryl-Derivat, sinkt die RG beträchtlich; sie steigt dann beim α -Äthyl- α -methylbenzyl-Derivat wieder an.

Ein Zusammenhang zwischen RG und Ausmaß der Fragmentierung ist somit nicht ersichtlich. Es muß daher geschlossen werden, daß die Fragmentierung nicht im RG-bestimmenden Schritt, sondern in einem anschließenden Schritt eintritt. Die k_{rel} -Werte in Tabelle 4 sind ein Maß für die Wanderungstendenzen der betreffenden Gruppen, welche von induktiven und sterischen Effekten beherrscht wird^[35]. Sie entsprechen somit der Bildungsgeschwindigkeit von Nitrilium-Ionen (102), den obligaten Zwischenstufen der Beckmann-Umlagerung^[35]. Von diesen ist wiederum bekannt, daß sie in Nitrile und Carbonium-Ionen – wenn sie stabil genug sind – zerfallen, wie im Falle des tert.Butyl-, des Benzhydryl- und des α -Äthyl- α -methylbenzyl-Kations.

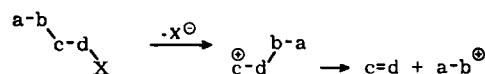
[35] C. A. Grob, H. P. Fischer, W. Raudenbusch u. J. Zergenyi, Helv. chim. Acta 47, 1003 (1964).

Die Heterolyse der Nitrilium-Ionen verläuft analog derjenigen von sekundären und tertiären Alkylhalogeniden:



Es ist daher verständlich, daß die Fragmentierungsausbeuten in Tabelle 4 ungefähr den Ionisierungsgeschwindigkeiten der Alkyl- und Aralkylchloride (119) entsprechen (s. letzte Spalte in Tabelle 4).

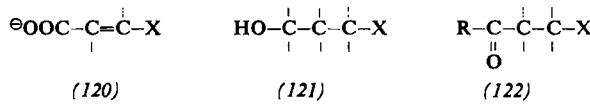
Die Verbindungen (118) reagieren somit nach einem mehrstufigen Umlagerungs-Fragmentierungs-Mechanismus, der allgemein wie folgt formuliert werden kann:



Die Voraussetzungen für das Auftreten dieses Mechanismus sind erstens, daß die Wanderungstendenz der Gruppe a-b größer ist als ihre elektrofuge Aktivität, und zweitens, daß das ungesättigte, mittlere Fragment c=d nucleofuge Eigenschaft hat, denn es löst sich nach der Umlagerung mit dem bindenden Elektronenpaar von der elektrofugen Gruppe a-b ab. Diese zweite Bedingung erfüllen außer Nitrilen Cyanat-Ionen. Weitere Systeme, welche nach diesem Mechanismus fragmentieren, sind noch nicht bekannt.

11. Ausblick

Anschließend bleibt zu erörtern, inwieweit sich die mit γ -nucleofug-substituierten Aminen und mit Oxim-Derivaten gewonnenen Erkenntnisse auf andere heterolytisch fragmentierbare Systeme übertragen lassen. Das bisher vorliegende spärliche Versuchsmaterial läßt bereits erkennen, daß dieselben Gesetzmäßigkeiten z.B. bei der solvolytischen Decarboxylierung α,β -ungesättigter β -Halogensäuren (120) [36] gelten. Bei ungesättigten Systemen ist die Abhängigkeit der Reaktivität von sterischen Faktoren wegen der weitgehend starren Strukturen leichter zu erkennen. Andererseits gibt es zahlreiche Systeme, deren Untersuchung dadurch kompliziert wird, daß die fragmentierbare Partikel erst in einer vorgelagerten Reaktion gebildet wird. Beispiele dafür sind die baseninduzierte Fragmentierung von γ -nucleofug-substituierten Alkoholen (121) [37] und von β -nucleofug-substituierten Carbonylverbindungen (122) [38].



Eingegangen am 2. Oktober 1968,
ergänzt am 27. Januar 1969 [A 709]

[36] C. A. Grob, J. Csapilla u. G. Cseh, Helv. chim. Acta 47, 1590 (1964).

[37] Vgl. z. B. *H. B. Henbest u. B. B. Millward, J. chem. Soc. (London) 1960, 3575.*

[38] A. Eschenmoser u. A. Frey, Helv. chim. Acta 35, 1660 (1952); F. Nerdel, H. Goetz u. M. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 632, 65 (1960).