

287. Die Fragmentierung von α -Aminoketoximen.

BECKMANN-Reaktionen zweiter Art. I. Teil.

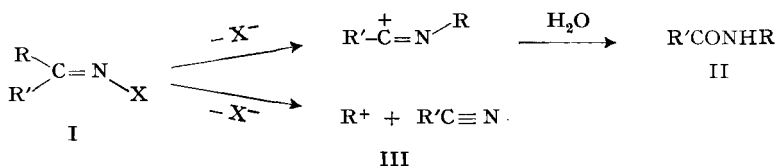
Fragmentierungs-Reaktionen.

4. Mitteilung¹⁾

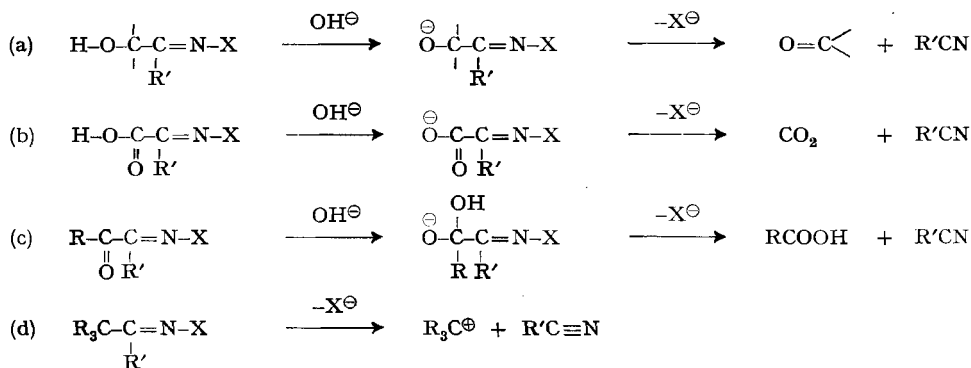
von H. P. Fischer, C. A. Grob und E. Renk

(5. X. 62)

Wird die Hydroxylgruppe eines Ketoxims (I, X = OH) durch Protonierung, Veresterung oder Verätherung in eine aktive nucleofuge²⁾ Gruppe verwandelt, so tritt in der Regel eine BECKMANN-Umlagerung ein³⁾. Unter Wanderung der zu X transständigen Gruppe R an das Stickstoffatom und anschließender Anlagerung von Wasser entsteht ein Amid II.



Bei gewissen Oximen erfolgt unter denselben Bedingungen anstelle der Wanderung eine Abspaltung der Gruppe R³⁾ 4). Dabei entsteht ein Nitril sowie das Folgeprodukt des Fragments R (III). Prozesse dieser Art werden als BECKMANN-Reaktionen zweiter Art bezeichnet⁴⁾ und gehören zur Kategorie der Fragmentierungsreaktionen⁵⁾.



¹⁾ 3. Mitteilung, vgl. Helv. 45, 1823 (1962).

²⁾ J. MATHIEU, A. ALLAIS & J. VALLS, Angew. Chemie 72, 71 (1960).

³⁾ Vgl. die neuere Übersicht von L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT in «Organic Reactions» Bd. 17, 1 (1960); R. K. HILL, J. org. Chemistry 27, 29 (1962).

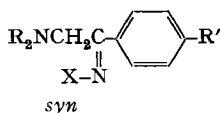
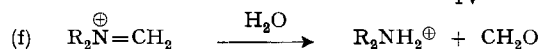
⁴⁾ A. WERNER & A. PIGUET, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 4295 (1904). Von diesen Autoren unzutreffend als BECKMANN-Umlagerung II. Art bezeichnet.

⁵⁾ C. A. GROB & W. BAUMANN, Helv. 38, 594 (1955); C. A. GROB, Experientia 13, 126 (1957).

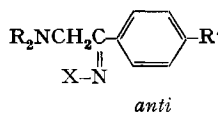
BECKMANN-Reaktionen zweiter Art treten besonders häufig bei Derivaten von α -Hydroxyketoximen (a, z. B. $X = \text{OTos}$), α -Oximosäuren (b) und α -Oximino-ketonen (c) in alkalischer Lösung auf. Sie treten aber auch bei α -Oximino-ketonen (c), sowie bei α -alkylierten und arylierten Ketoxim-derivaten (d, $R = \text{Alkyl}$ oder Aryl) in neutralem oder saurem Medium in Erscheinung.

Diesen Verbindungsklassen ist gemeinsam, dass sie eine elektrofuge²⁾ Gruppe enthalten, welche sich leicht unter Hinterlassung des bindenden Elektronenpaares abspaltet. Im Falle der Reaktionen (a), (b) und (c) ist anzunehmen, dass die elektrofuge Gruppe unter der Einwirkung der Base in ihre aktivere, anionische Form übergeht. Im Falle der Reaktionen (c) und (d) in neutraler oder saurer Lösung ist die intermediäre Bildung eines Acylium-Iones RCO^\oplus bzw. eines Carbonium-Ions $\text{R}_3\text{C}^\oplus$ anzunehmen.

Vor einiger Zeit wurde auf Grund des allgemeinen Fragmentierungs-Schemas geschlossen, dass α -Aminoketoxime (e) in ähnlicher Weise reagieren sollten⁶⁾. In der Tat zerfallen solche Oxime, wie bereits kurz mitgeteilt worden ist⁷⁾, besonders in Form ihrer Ester und Äther, unter solvolytischen Bedingungen leicht in Carbinonium-Ionen (IV) und Nitrile⁸⁾. In wässrigem Medium werden erstere zu Aminen und Carbonylverbindungen hydrolysiert (f).



V



Da α -Aminoketoxim-Derivate in Form der freien Basen spontan reagieren, eignen sie sich besonders zur Untersuchung der Fragmentierungs-Reaktion und der BECKMANN-Reaktion zweiter Art im speziellen. Es stellt sich einmal die Frage nach dem zeitlichen Verlauf des Prozesses (e), der aus einem oder aus zwei Einzelschritten bestehen kann, je nachdem sich die elektrofuge Gruppe ($\text{R}_2\text{N}=\text{CH}_2$)⁹⁾ und die nukleofuge Gruppe X gleichzeitig oder nacheinander vom mittleren Fragment, dem Nitril, ablösen. Die Frage kann durch Bestimmung der Reaktivität von α -Amino-acetophenonoxim-Derivaten V, in welchen sich die Aminogruppe R_2N , der Arylrest und die nucleofuge Gruppe X systematisch variieren lassen, geklärt werden. Da solche Oxime in einigen Fällen in geometrisch isomeren *syn*- und *anti*-Formen^{9) 10)} erhältlich sind, kann der Einfluss stereochemischer Faktoren studiert werden.


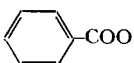

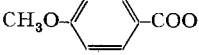

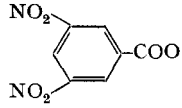
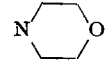
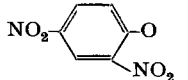
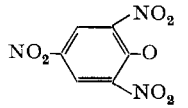
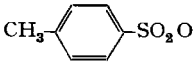

⁶⁾ C. A. GROB, «Theoretical Organic Chemistry», Report on the Kekulé Symposium, London 1958, S. 114; Bull. Soc. chim. France 1960, 1360.

⁷⁾ H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, Helv. 42, 872 (1959); Tetrahedron Letters 1960, No. 26, 22.

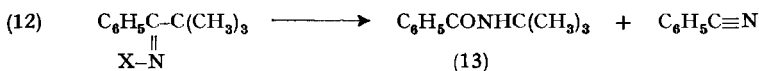
⁸⁾ Die Fragmentierung von α -Aminoketoximen wurde auch von M. F. BARTLETT, D. F. DICKEL & W. I. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. 80, 126 (1958), sowie von R. K. HILL & R. T. CONLEY, *ibid.* 82, 645 (1960), beobachtet.

⁹⁾ Zur Nomenklatur vgl. ⁸⁾.

¹⁰⁾ H. P. FISCHER & C. A. GROB, Helv. 45, 2528 (1962).

NR ₂	R'		X
1) 	H	a)	
2) 	H	b)	
3) N(CH ₃) ₂	H	c)	
4) N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	H	d)	
5) 	H	e)	
6) N(CH ₃)C ₆ H ₅	H	f)	
7) NH ₂	H	g)	
8) NHCOCH ₃	H	h)	OH
9) 	NO ₂		
10) N(CH ₃)C ₆ H ₅	NO ₂		

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (RG-Konstanten) und die Produkte der Solvolyse einer Anzahl verschieden substituierter α -Amino-acetophenonoxime bekannter Konfiguration¹⁰⁾ (V, 1 bis 10) in «80%» Äthanol bestimmt¹¹⁾. Um den Einfluss der Fragmentierung auf die Reaktivität von Oxim-Derivaten zu ermitteln, wurden zum Vergleich die RG-Konstanten entsprechender Oxim-Derivate ohne α -Amino-Gruppe bestimmt. Als Vergleichsverbindung in der *syn*-Reihe diente *syn*-Acetophenonoxim (11h), dessen Derivate ausschliesslich eine BECKMANN-Umlagerung zu Acetanilid erleiden³⁾. Die zum Vergleich mit den *anti*- α -Amino-acetophenonoximen (V) erwünschte *anti*-Form des Acetophenonoxims ist aber unbekannt. Daher wurde das in der *anti*-Form erhältliche Pivalophenonoxim (12h) verwendet. Von dieser Verbindung ist bekannt, dass sie neben der BECKMANN-Umlagerung zu N-tert. Butylbenzamid (13) Fragmentierung zu Benzonitril erleidet¹²⁾.



¹¹⁾ Vgl. Dissertation H. P. FISCHER, Basel 1960.

¹²⁾ G. SCHROETER, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 1201 (1911); R. F. BROWN, N. M. VAN GULICK & G. H. SCHMID, J. Amer. chem. Soc. 77, 1094 (1955).

Resultate

Schon bei der Herstellung der Ester und Äther der α -Amino-acetophenonoxime (V) zeigte sich, dass die Bereitschaft zur Fragmentierung gemäss (e) von der Natur der Substituenten R, R' und X, sowie von der Konfiguration des Oxims abhängt. Während z. B. *anti*- α -Piperidino-acetophenonoxim (2h) erst nach zweitägigem Erhitzen in wässrigem Äthanol vollständig in Benzonitril, Piperidin und Formaldehyd übergeht, zerfallen der *p*-Toluolsulfosäureester (2g), der Pikryläther (2f) und der 2,4-Dinitrophenyläther (DNP-Äther) (2e) bereits bei der Herstellung. Hingegen ist das Benzoat (2a) isolierbar, zerfällt aber in wässrigem Äthanol bei 20° innert einer Stunde vollständig. Von den α -Methylanilino-acetophenonoxim-derivaten (6) der *anti*-Reihe ist der DNP-Äther (6e) stabil, nicht aber der Pikryläther (6f), der bereits bei der Isolierung fragmentiert wird. Das Benzoat (6a) reagiert in wässrigem Äthanol erst bei 70°.

Bei den Oximderivaten der *syn*-Reihe ist die Reaktivität merklich abgeschwächt. Das Benzoat und der DNP-Äther von *syn*- α -Piperidino-acetophenonoxim (2a) bzw. (2e) sind so stabil, dass sie noch aus polaren Lösungsmitteln umkristallisiert werden können. Dabei tritt auch keine Isomerisierung zu den entsprechenden *anti*-Verbindungen ein. Hingegen fragmentieren sich der DNP-Äther (2e) beim Erwärmen, der Pikryläther (2f) und das Tosylat (2g) bereits bei der Herstellung. Zum Zwecke des Vergleichs sei erwähnt, dass der Pikryläther und das Tosylat von Acetophenonoxim (11f und 11g) erst beim Erwärmen in wässrigem Äthanol eine BECKMANN-Umlagerung erleiden, und dass der DNP-Äther (11e) unter diesen Bedingungen äusserst langsam reagiert.

Nach diesen Erfahrungen wurden in der *anti*- α -Aminoacetophenonoxim-Reihe die Benzoate verwendet, deren RG-Konstanten in «80%» Äthanol eben noch messbar sind. Durch Kontrollversuche wurde jeweils gezeigt, dass Fragmentierung die einzige Reaktion darstellte. Bei den langsamer reagierenden Oxim-benzoaten der *syn*-Reihe, beispielsweise beim Morpholin-Derivat (5a) und beim α -Piperidino-*p*-nitroacetophenon-Derivat (9a) war die Fragmentierung von einer Hydrolyse bzw. Äthanololyse des Oximesters begleitet, und zwar im Ausmass von ca. 35% bei (5a) und 50% bei (9a). Aus diesem Grunde wurden die α -Amino-acetophenonoxime der *syn*-Reihe in der Regel als DNP-Äther, welche sich ausschliesslich fragmentieren, eingesetzt.

Die quantitative Bestimmung der Fragmentierung erfolgte in der früher beschriebenen Weise¹³⁾ durch Isolierung der durch Hydrolyse gemäss (f) entstehenden, sekundären Amine in Form ihrer Tosylamide. Bei Methylanilino-acetophenon-Derivaten (6) ist diese Methode nicht anwendbar, weil sich der gemäss (f) ebenfalls gebildete Formaldehyd mit Methylanilin kondensiert. In diesen Fällen wurde jeweils Benzonitril durch Isolierung bestimmt. Schliesslich wurde das im Falle des α -Aminoacetophenonoxim-DNP-Äthers (7e) gebildete Ammoniak durch Abdestillieren und Titration bestimmt.

Wird die Aminogruppe acyliert, so ist die Fragmentierung gehindert und nicht mehr die alleinige Reaktion. Bei der Solvolyse von *syn*- α -Benzoylaminoacetophenonoxim-tosylat (8g) beispielsweise tritt eine BECKMANN-Umlagerung zu Hippurylanilid (14) im Ausmass von ca. 70% auf. Ausserdem entsteht Benzoisonitril.

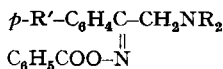
¹³⁾ C. A. GROB & F. OSTERMAYER, Helv. 45, 1119 (1962).





Zur Messung der RG-Konstanten erster Ordnung erwies sich die konduktometrische Methode als besonders geeignet. Die 0,005 M Lösungen des betr. α -Aminoacetophenonoxim-Esters oder -Äthers in «80%» Äthanol wurden jeweils mit 1 bis 2 Moläquivalenten Triäthylamin versetzt, um bis zum Schluss der Solvolyse gemäss (e) und (f) ein alkalisches Medium zu gewährleisten. Im Falle der Solvolyse des *anti*- α -Piperidinoacetophenonoxim-benzoates (2a) wurde festgestellt, dass Zusätze von Triäthylamin bis zu 10 Moläquivalenten keine Änderung der RG-Konstante erster Ordnung zur Folge hatten. Hingegen trat in Gegenwart von einem Moläquivalent Natriumchlorid eine Erhöhung der Konstante um ca. 30% ein (vgl. Tab. 1). Zur Vermeidung dieses Salzeffektes wurden die Oximderivate jeweils als freie Basen eingesetzt statt als Salze unter Zusatz von Natriumhydroxid.



Die mittlere Abweichung der einzelnen Messwerte betrug bei raschen Reaktionen (Halbwertszeit < 1 Std.) ca. 2,7%, bei langsameren Reaktionen (Halbwertszeit

Tabelle 1. RG-Konstanten von *anti*- α -Aminoacetophenonoxim-benzoaten (0,005 M) in «80%» Äthanol



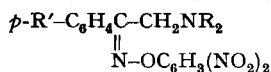
NR ₂	R'	Nr.	Temp. (°C)	k(s ⁻¹)	k _{rel} ¹⁸	E [‡] kcal/Mol	S _{50°} [‡]
	H	(1a)	13,0	3,35 · 10 ⁻⁴ a)	3000	22,4	2,2
			23,0	1,29 · 10 ⁻³			
			33,0	4,43 · 10 ⁻³			
	H	(2a)	0,3	2,64 · 10 ⁻⁵	1920	22,1	-0,3
			13,0	2,15 · 10 ⁻⁴ b)			
			23,0	7,85 · 10 ⁻⁴			
			33,0	2,87 · 10 ⁻³			
N(CH ₃) ₂	H	(3a)	13,0	1,75 · 10 ⁻⁴	1560	23,1	2,9
			23,0	6,91 · 10 ⁻⁴			
			33,0	2,47 · 10 ⁻³			
N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	H	(4a)	13,0	1,52 · 10 ⁻⁴	1360	24,3	2,1
			23,0	7,10 · 10 ⁻⁵			
	H	(5a)	13,0	2,00 · 10 ⁻⁵	179	21,3	-18,1
			23,0	7,10 · 10 ⁻⁵			
			33,0	2,68 · 10 ⁻⁴			
N(CH ₃)C ₆ H ₅	H	(6a)	13,0	1,12 · 10 ⁻⁷ a)	1	21,3	-18,1
			60,0	2,03 · 10 ⁻⁵			
			70,0	5,34 · 10 ⁻⁵			
			77,5	9,66 · 10 ⁻⁵			
	NO ₂	(9a)	13,0	4,78 · 10 ⁻⁵	427		
			70,0	5,16 · 10 ⁻⁵			
N(CH ₃)C ₆ H ₅	NO ₂	(10a)	70,0	5,16 · 10 ⁻⁵			

a) Extrapolierter Wert
b) In Gegenwart von 10 Moläquivalent Triäthylamin 2,10 · 10⁻⁴; mit 0,005 M NaCl 2,71 · 10⁻⁴.

> 1 Std.) 1,5% (vgl. Tab. 7). Zur Kontrolle der konduktometrischen Methode wurden die RG-Konstanten in einigen Fällen, z. B. bei den *anti*-Formen von (6a), (2a), (3a) und (4a), ebenfalls titrimetrisch oder UV-spektroskopisch bestimmt. Diese Methoden ergaben innerhalb der Fehlergrenze dieselben Werte wie die konduktometrische Methode, waren aber umständlicher und weniger zuverlässig.

In Tab. 1 sind die RG-Konstanten von *anti*- α -Amino-acetophenon-oxim-benzoaten, in Tab. 2 und 3 jene von *syn*-DNP-Äthern und -Benzoaten zusammengestellt und nach abnehmender Grösse von k_{rel} geordnet. Der Einfluss der *p*-Nitro-Gruppe im Phenylrest ist jeweils aus den RG-Konstanten von (9a) und (9e) ersichtlich.

Tabelle 2. RG-Konstanten von *syn*- α -Amino-acetophenonoxim-2,4-dinitrophenyläther in «80%» Äthanol (0,005 M)






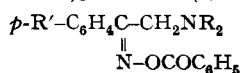



NR ₂	R'	Nr.	Temp. (°C)	k(s ⁻¹)	k _{rel} ⁷⁰	E [‡] kcal/Mol	S [‡]		
	H	(2e)	52,0	1,31 · 10 ⁻⁴	140	30,5	+15,5		
			60,0	4,16 · 10 ⁻⁴					
			70,0	1,56 · 10 ⁻³					
N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	H	(4e)	70,0	1,26 · 10 ⁻³	114	33,5	+19,0		
				(5e)				60,0	2,50 · 10 ⁻⁵
								70,0	1,04 · 10 ⁻⁴
			77,5	3,06 · 10 ⁻⁴	95				
-NH ₂	H	(7e)	70,0	1,08 · 10 ⁻⁵	1				
	NO ₂	(9e)	70,0	1,73 · 10 ⁻⁴	15,6				

Tabelle 3. RG-Konstanten von *syn*- α -Amino-acetophenonoxim-benzoaten in «80%» Äthanol (0,005 M)



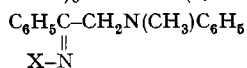
NR ₂	R'	Nr.	Temp. (°C)	k(s ⁻¹)	k _{rel} ⁷⁰	E [‡] kcal/Mol	S [‡]
	H	(2a)	60,0	2,62 · 10 ⁻⁵	1	22,9	-12,8
			70,0	7,37 · 10 ⁻⁵			
			77,5	1,44 · 10 ⁻⁴			
N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	H	(4a)	70,0	4,60 · 10 ⁻⁵	0,62		
				(5a)			
	NO ₂	(9a)			70,0	ca. 1,25 · 10 ^{-5b}	0,17

a) Die gemessene RG-Konstante für 65% Fragmentierung und 35% Hydrolyse betrug 8,5 · 10⁻⁶.

b) Die gemessene RG-Konstante betrug 2,5 · 10⁻⁵; Fragmentierung und Hydrolyse je 50%.

Tab. 4 zeigt den Einfluss der nucleofugen Gruppe X auf die RG von *anti*- α -Methylanilin-acetophenonoximen. In Tab. 5 werden die RG-Konstanten der *syn*- und *anti*-Formen der α -Piperidino-acetophenonoxim-benzoate (2a) und DNP-Äther (2e) und der entsprechenden Acetophenon- bzw. Pivalophenon-oxim-Derivate miteinander verglichen. Die experimentelle Bestimmung der RG-Konstanten des *anti*-Pivalophenonoxim-benzoats (12a) ist nicht möglich, weil es ausschliesslich Ester-Solvolyse erleidet. Die hypothetische RG-Konstante dieser Verbindung wurde daher aus der RG-Konstante des entsprechenden DNP-Äthers (12e) unter Berücksichtigung der durch dieses Nucleofug bewirkten ca. 20fachen Beschleunigung berechnet.

Tabelle 4. RG-Konstanten von *anti*- α -Methylanilino-acetophenonoxim-Ester und -Äther in «80%» Äthanol (0,005 M)



X	Nr.	Temp. (°C)	$k(\text{s}^{-1})$	k_{rel}^{70}	E^\ddagger kcal/Mol	S^\ddagger
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$	(6a)	60,0	$2,03 \cdot 10^{-5}$	1	21,3	- 18,1
		70,0	$5,34 \cdot 10^{-5}$			
		77,5	$9,66 \cdot 10^{-5}$			
<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}-$	(6b)	60,0	$9,14 \cdot 10^{-6}$	0,6	26,7	- 3,1
		70,0	$3,21 \cdot 10^{-5}$			
		77,5	$6,63 \cdot 10^{-5}$			
<i>p</i> - $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}-$	(6c)	52,0	$3,16 \cdot 10^{-4}$	20	15,0	- 30,2
		60,0	$6,63 \cdot 10^{-4}$			
		70,0	$1,08 \cdot 10^{-3}$			
3,5-(NO_2) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COO}-$	(6d)	70,0	$4,41 \cdot 10^{-3}$	83		
2,4-(NO_2) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}-$	(6e)	52,0	$1,70 \cdot 10^{-4}$	20	22,6	- 8,24
		60,0	$4,14 \cdot 10^{-4}$			
		70,0	$1,07 \cdot 10^{-3}$			

Tabelle 5. Vergleich der Reaktivität von α -Piperidino-acetophenon-oximen mit Acetophenon- bzw. Pivalophenon-oximen

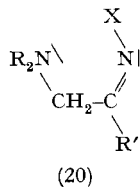
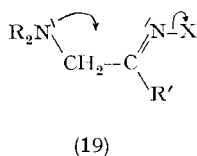
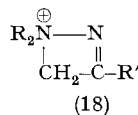
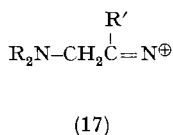
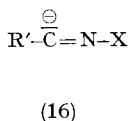
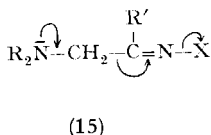
	k^{70° (s ⁻¹)	$k_{rel}^{70^\circ}$			
<i>anti</i> -Piperidino-acetophenonoxim-benzoat (2a)	$1,30 \cdot 10^{-1a}$	1750	1	1400	$2,6 \cdot 10^6$
<i>syn</i> -Piperidino-acetophenonoxim-benzoat (2a)	$7,37 \cdot 10^{-5}$	1			
<i>syn</i> -Piperidino-acetophenonoxim-DNP-Äther (2e)	$1,56 \cdot 10^{-3}$		21		
<i>syn</i> -Acetophenonoxim-DNP-Äther (11e)	$1,11 \cdot 10^{-6}$			1	
<i>anti</i> -Pivalophenonoxim-DNP-Äther (12e)	$0,98 \cdot 10^{-6}$				20
<i>anti</i> -Pivalophenonoxim-benzoat (12a)	$5 \cdot 10^{-8b}$				1b)

a) Extrapolierter Wert; vgl. Tab. 1
b) Berechnet aus dem RG-Verhältnis DNP-Äther zu Benzoat 6e/6a = 20

Diskussion

Für die Fragmentierung von α -Aminoketoxim-Derivaten können in bezug auf die Reihenfolge der Ablösung der einzelnen Fragmente drei Mechanismen unterschieden werden. Im ersten Fall (A) lösen sich das elektrofuge Carbimonium-Ion

$R_2\overset{\oplus}{N}=CH_2$ und die nucleofuge Gruppe X in einem synchronen Einschritt-Prozess gleichzeitig vom entstehenden Nitril gemäss (15) ab. Im zweiten Fall (B) zerfällt die Molekel in das Carbimonium-Ion $R_2\overset{\oplus}{N}=CH_2$ und das Carbanion (16), welches in einem anschliessenden Schritt die Gruppe X eliminiert. Schliesslich ist ein weiterer Zweischritt-Prozess (C) denkbar, bei welchem sich zuerst die nucleofuge Gruppe X von einem Kation (17) ablöst, worauf letzteres in ein Carbimonium-Ion und ein Nitril zerfällt. Bei einer Variante dieses Prozesses entsteht statt des offenkettigen Kations (17) das entsprechende cyclische Kation (18).



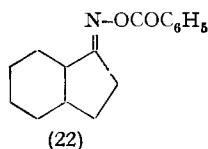
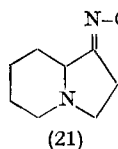
Diese drei Prozesse müssen in charakteristischer Weise auf Änderungen der Gruppen R_2N- , R' und X in V ansprechen. Im Falle von Mechanismus A sind die Aminogruppe und das Nucleofug X direkt gemäss (15) beteiligt. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird daher stark von der Natur dieser Gruppen abhängig sein, weniger aber von R' , weil sich der Ladungszustand des Oxim-Kohlenstoffatoms während des Vorganges nicht wesentlich ändert. Die starke Abhängigkeit von R_2N und X gilt auch für die Variante des Mechanismus C, bei welcher das cyclische Kation (18) durch interne nucleophile Substitution aus einem *anti*- α -Aminoketoximderivat (19) entsteht. Gegen einen solchen anchimer unterstützten Prozess¹⁴⁾, der bei *syn*-Aminoketoxim-Derivaten (20) aus stereoelektronischen Gründen *a priori* ausgeschlossen werden kann¹⁵⁾, sprechen aber mehrere Gründe. Zunächst weisen cyclische *anti*-Amino-ketoxim-Derivate, bei welchen eine interne nucleophile Substitution gemäss (19) aus sterischen Gründen nicht möglich ist, wie die vorliegenden α -Aminoacetophenonoxim-Derivate enorm erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber einer homomorphen Vergleichsverbindung ohne Aminogruppe auf. Beispielsweise reagiert das *anti*-Oxim-benzoat (21) ca. $2 \cdot 10^4$ mal schneller als sein Homomorphes (22), und zwar unter ausschliesslicher Fragmentierung¹⁶⁾. Gegen eine interne nucleophile Substitution gemäss (19) spricht aber auch die bei einem solchen Prozess notwendigerweise auftretende Abstossung der freien Elektronenpaare der beiden

¹⁴⁾ Vgl. die Übersicht der Arbeiten von S. WINSTEIN u. Mitarb. über Nachbargruppeneffekte von W. LWOWSKI, *Angew. Chemie* 70, 483 (1958).

¹⁵⁾ Bei einer synchronen nucleophilen Substitution sollten das Nucleophil, das angegriffene Atom und das Nucleofug im Übergangszustand kollinear angeordnet sein.

¹⁶⁾ Siehe eine folgende Mitteilung.

Stickstoffatome¹⁷⁾, sowie die Tatsache, dass nie ein Ringschlussprodukt, ein 1,2-Diaza-cyclobuten-2-Derivat (18), gefunden wurde.



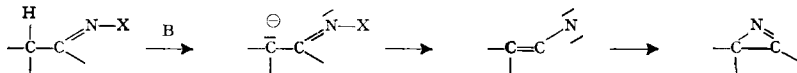
Schliesslich ist im Falle der Zweischnitt-Prozesse B und C das eine Mal die Gruppe X, das andere Mal die Aminogruppe am primären Ionisierungsschritt unbeteiligt. Im ersten Fall sollte sich daher eine Änderung von X, im zweiten Fall eine Änderung von R_2N nur geringfügig auf die RG auswirken.

Wie die Werte von k_{rel} in den Tabellen 1, 2 und 3 zeigen, hängt die Fragmentierungsgeschwindigkeit von *anti*- und *syn*- α -Aminoacetophenonoxim-Ester und -Äther stark von der Substitution der Aminogruppe ab. Beispielsweise reagiert *anti*-Pyrrolidin-acetophenonoxim-benzoat (1a) $3 \cdot 10^3$ mal schneller als das entsprechende Methylanilin-Derivat (6a) (Tab. 1). Bei den DNP-Äthern der *syn*-Reihe (Tab. 2) besteht zwischen dem reaktivsten Vertreter, dem Piperidin-Derivat (2e) und der am wenigsten reaktiven Verbindung der Serie, dem primären Amin (7e) ein Unterschied der RG-Konstanten von 140. Wie aber später ausgeführt wird¹⁶⁾, besteht zwischen der Basizität der Aminogruppe und der Reaktionsgeschwindigkeit kein einfacher Zusammenhang.

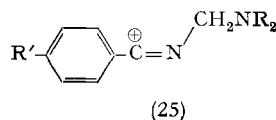
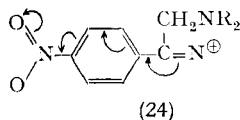
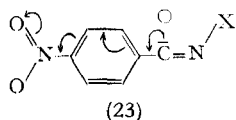
Die Fragmentierungsgeschwindigkeit hängt aber auch von der Natur der nucleofugen Gruppe X ab, wie die Werte von k_{rel} bei *anti*-Methylanilin-acetophenonoxim-Derivaten in Tab. 4 zeigen. In diesem Fall nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit eindeutig mit der Stärke der dem Nucleofug X entsprechenden Säure zu. So verhalten sich k_{rel} für das Benzoat (6a), *p*-Nitrobenzoat (6c) und 3,5-Dinitrobenzoat (6d) wie 1:20:83. Ferner reagiert der DNP-Äther (6e) 20mal so schnell wie das Benzoat (6a). Ähnliche Verhältnisse gelten in der *syn*-Reihe (Tab. 2 und 3), indem die DNP-Äther von Piperidino- und Methylbenzylamino-acetophenonoxim (2e) bzw. (4e) 21 bzw. 27mal so rasch reagieren wie die entsprechenden Benzoate (2a) und (4a).

Diese gleichzeitige und ausgeprägte Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Natur der Aminogruppe und der nucleofugen Gruppe X spricht gegen die intermediäre Bildung eines Carbanions (16) oder eines Kations (17). Mit der Bildung dieser Zwischenprodukte steht auch der geringe Einfluss einer *p*-Nitrogruppe im Phenylrest auf die Reaktionsgeschwindigkeit im Widerspruch. Diese müsste im ersten Falle die Reaktionsgeschwindigkeit wegen der Stabilisierung der Ladung

¹⁷⁾ Nucleophile Substitution an einem trigonal sp^2 -hybridisierten Stickstoffatom wurde unseres Wissens nur bei der NEBER-Reaktion beobachtet; vgl. D. J. CRAM & M. J. HATCH, J. Amer. chem. Soc. 75, 33 (1953). Bei dieser Reaktion tritt aber möglicherweise ein mesomeres Azen als Zwischenprodukt auf gemäss:



durch Mesomerie gemäss (23)¹⁸⁾ wesentlich erhöhen¹⁸⁾, im zweiten Falle wegen der Destabilisierung des Azenium-Kations gemäss (24) stark erniedrigen. Der Vergleich des *anti*-Methylanilin-acetophenoxim-benzoats (6a) mit dem entsprechenden *p*-Nitro-Derivat (10a) (Tab. 1) zeigt aber, dass eine äusserst geringe, nur knapp ausserhalb der Fehlergrenze liegende Änderung eintritt. Bei den *syn*- und *anti*-Formen des Piperidino-benzoats (2a) bewirkt die Anwesenheit der *p*-Nitrogruppe gemäss (9a) eine geringe Verlangsamung um den Faktor 4,5 bzw. 6 (Tab. 1 und 2).



Diese Tatsachen sprechen auch gegen eine primäre BECKMANN-Umlagerung der *anti*- α -Aminoketoxim-Derivate zu einem kationischen Zwischenprodukt (25), welches anschliessend in Nitril und Carbimonium-Ion zerfallen würde. In einem solchen Falle müsste eine *p*-Nitrogruppe im Phenylrest (25, R' = NO₂) wiederum wegen der Destabilisierung des Übergangszustandes eine wesentliche Verlangsamung der Reaktion zur Folge haben. Zudem wäre ein viel geringerer Einfluss der nicht direkt beteiligten Aminogruppe auf die Reaktionsgeschwindigkeit zu erwarten. Da schliesslich O-Ketoxim-Äther im Gegensatz zu den freien Oximen gegen Isomerisierung beständig sind²⁰⁾, kann bei den *syn*- α -Amino-ketoxim-Äthern (Tab. 2) eine Reaktionsgeschwindigkeit-bestimmende Umwandlung in die schnell fragmentierbaren *anti*-Formen ausgeschlossen werden.

Die ausgeprägte Abhängigkeit der Fragmentierungsgeschwindigkeit von R₂N und X ist aber mit dem synchronen Mechanismus A in bestem Einklang, und zwar sowohl für die Vertreter der *anti*- als auch der *syn*-Reihe gemäss (26) und (27). Nur dieser Mechanismus vermag auch den schwachen kinetischen Effekt einer *p*-Nitrogruppe im Phenylrest zu erklären, weil der Ladungszustand des Oxim-Kohlenstoffatoms bei der *gleichzeitigen* Ablösung von R₂N und X nur wenig verändert wird²¹⁾.

Die für die elektrofuge Aktivität des Carbimonium-Ions massgebende Eigenschaft ist, wie erwähnt, nicht die Basizität der Aminogruppe, welche ein Mass ihrer Affinität für externe Protonen in einer Gleichgewichtsreaktion darstellt, sondern ihre Fähigkeit, die Elektronen des Stickstoffatoms den Erfordernissen der Reaktion gemäss intern zu delocalisieren²²⁾. Dabei geht es vom pyramidalen in den planar-tri-

¹⁸⁾ In diesem Carbanion muss die Ringebeine um 90° gegenüber der Ebene der Oximgruppe verdreht sein, damit die Delocalisierung voll zur Auswirkung kommen kann.

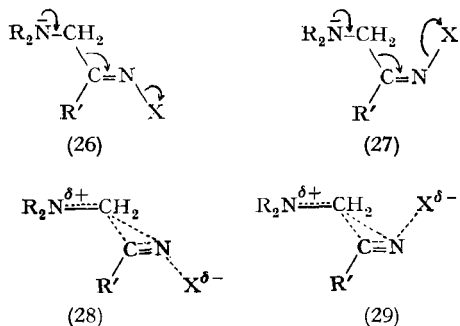
¹⁹⁾ Die über ein ähnliches Carbanion verlaufende Dehydrobromierung von *trans*- β -Bromstyrol wird durch eine *p*-ständige Nitrogruppe um mehr als 10⁴ beschleunigt, vgl. S. J. CRISTOL & W. P. NORRIS, J. Amer. chem. Soc. 76, 3005 (1954).

²⁰⁾ Vgl. J. MEISENHEIMER & W. THEILACKER in «Stereochemie» von K. FREUDENBERG, Leipzig und Wien 1933, S. 1030, 1035, ferner C. R. HAUSER & G. VERMILLION, J. Amer. chem. Soc. 63, 1224, 1227 (1941); R. F. BROWN *et al.*¹²⁾.

²¹⁾ Die geringe Verlangsamung ist vereinbar mit der Zunahme der Elektronegativität des Oxim-Kohlenstoffatoms beim Übergang vom sp²- zum sp³-hybridisierten Zustand der Nitrilgruppe; vgl. A. D. WALSCH, Disc. Faraday Soc. 2, 18 (1947).

²²⁾ Diese Eigenschaft der Aminogruppe entspricht am ehesten ihrem electromeren Effekt, der auch für die enorm erleichterte Ionisierung von α -Aminohalogeniden R₂NCH₂X verantwortlich ist.

gonalen Zustand über. Da die Bildungstendenz exocyclischer Doppelbindungen bei fünfgliedrigen Ringen grösser ist als bei sechsgliedrigen²³⁾, ist verständlich, dass das *anti*-Pyrrolidino-Benzoat (1a) etwas schneller reagiert als das *anti*-Piperidino-Benzoat (2a), obwohl die Basizität von Pyrrolidin und Piperidin praktisch gleich ist²⁴⁾. Der geringe Geschwindigkeits-Unterschied lässt aber vermuten, dass die Doppelbindung im Übergangszustand noch wenig ausgebildet ist.



Die für die nucleofuge Aktivität von X massgebende Eigenschaft ist die Fähigkeit, das bindende Elektronenpaar im Übergangszustand der Fragmentierung zu übernehmen, eine Eigenschaft, welche auch die Stärke der entsprechenden Säure HX bestimmt. Damit im Einklang steht die noch aufzuzeigende Korrelation zwischen Fragmentierungsgeschwindigkeit von α -Amino-ketoxim-Derivaten und der Dissoziationskonstante der als Nucleofug fungierenden Säure HX¹⁶⁾.

Der angenommene Fragmentierungs-Mechanismus A muss auch der Stereospezifität der Fragmentierung Rechnung tragen, indem die *anti*-Formen durchwegs schneller reagieren als die entsprechenden *syn*-Formen, im Falle des α -Piperidin-acetophenon-oxim-benzoates (2a) z. B. um den Faktor $1,75 \cdot 10^3$ (Tab. 5). Wie die Formulierung (26) zeigt, entspricht die Fragmentierung von *anti*-Aminoketoximen einer normalen *trans*-Eliminierung, während diejenige der *syn*-Aminoketoxime gemäss (27) den ungewöhnlichen Fall einer *synchronen cis-Eliminierung* darstellt. Im ersten Fall besitzen die gelösten Bindungen die stereoelektronisch günstige *anti*-parallele Anordnung²⁵⁾. Im zweiten Fall (27) sind diese wohl noch coplanar, aber nicht mehr antiparallel. Wie in den Darstellungen der betreffenden Übergangszustände (28) und (29) ersichtlich wird, ist die gegenseitige Abstossung der ein- und austretenden Elektronenpaare bei der *syn*-Form grösser als bei der *anti*-Form. Diese Eliminierungen sind auch insofern bemerkenswert, als die abgespaltenen Gruppen entgegengesetzt geladen sind und im Falle der *syn*-Form (27) sogar als Ionenpaar austreten können. Die geringe, im Übergangszustand der *cis*-Fragmentierung (29) zu leistende elektrostatische Trennarbeit dürfte dafür verantwortlich sein, dass der Reaktivitätsunterschied der beiden Isomeren nicht grösser ist.

Das wesentlichste Resultat im Hinblick auf die Beziehung zwischen Struktur und Reaktivität bei Ketoximen ist die hohe Geschwindigkeit der BECKMANN-

²³⁾ H. C. BROWN, J. H. BREWSTER & H. SHECHTER, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 (1954).

²⁴⁾ G. BRIEGLER, Z. Elektrochemie 53, 350 (1949).

²⁵⁾ C. K. INGOLD, «Structure and Mechanism in Organic Chemistry», London 1953, S. 466 ff.

Fragmentierung von α -Aminoketoxim-Derivaten im Vergleich zur BECKMANN-Umlagerung analoger Ketoxime ohne Aminogruppe. So beträgt die experimentell gemessene Beschleunigung bei *syn*-Piperidino-acetophenonoxim-DNP-Äther (2e) gegenüber dem entsprechenden Acetophenonoxim-Derivat (11e) $1,4 \cdot 10^3$ bei 70° . Im Falle von Aminoketoxim-Derivaten der *anti*-Reihe ist der beschleunigende Effekt der Fragmentierung um mehr als drei Zehnerpotenzen grösser. Wie erwähnt, ist ein direkter Vergleich wegen des Fehlens entsprechender *anti*-Acetophenonoxim-Derivate nicht möglich. Doch beträgt beim *anti*-Piperidino-acetophenonoximbenzoat (2a) die berechnete Beschleunigung gegenüber *anti*-Pivalophenonoximbenzoat (12a) $2,6 \cdot 10^6$ (Tab. 5). Da aber *anti*-*t*-Butyl-methyl-ketoxim-Derivate (30a) ca. 10^3 mal schneller reagieren als die entsprechenden Acetoxim-Derivate (30b)¹⁶⁾, kann die effektive Beschleunigung durch Fragmentierung bei *anti*-Piperidino-acetophenonoxim-Derivaten (2a) auf ca. 10^9 geschätzt werden.



Es hat sich als zweckmässig erwiesen, die bei einer synchronen Fragmentierung durch gleichzeitige Ablösung der nucleofugen und elektrofugen Gruppen hervorgerufene Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit als *frangomere Beschleunigung* zu bezeichnen⁶⁾. Dieser Effekt wird durch Senkung der freien Aktivierungsenergie der Fragmentierungsreaktion ΔF_f^\ddagger um den Betrag $\Delta \Delta F^\ddagger$ gegenüber derjenigen der Vergleichsreaktion ΔF_0^\ddagger verursacht. Er lässt sich aus dem Quotienten der RG-Konstanten der Fragmentierungsreaktion k_f und der Vergleichsreaktion k_0 berechnen²⁶⁾ gemäss

$$\Delta \Delta F^\ddagger = \Delta F_0^\ddagger - \Delta F_f^\ddagger = RT \ln(k_f/k_0).$$

Für *syn*-Piperidino-acetophenonoxim-DNP-Äther (2e) beträgt der frangomere Effekt bei 70° somit ca. 5 Kcal/Mol. Für das entsprechende *anti*-Benzoat (2a) beträgt er ca. 10 bzw. 15 Kcal, je nachdem, ob *anti*-Pivalophenonoximbenzoat (12a) oder das hypothetische *anti*-Acetophenonoximbenzoat (11a) als Basis gewählt werden.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert.

Die Herstellung der untersuchten α -Amino-acetophenonoxim-Derivate (V, 1–10) ist in der vorangegangenen Mitteilung¹⁰⁾ beschrieben.

syn-Acetophenonoxim-2,4-dinitrophenyläther (11e) wurde nach der allgemeinen Vorschrift¹⁰⁾ hergestellt. Aus Benzol hellgelbe Prismen, Smp. 178 – 179° , Ausbeute 92%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_3$ Ber. C 55,81 H 3,68 N 13,95% Gef. C 56,09 H 3,75 N 14,14%

anti-*t*-Butyl-phenyl-ketoxim-2,4-dinitrophenyläther (*anti*-Pivalophenonoxim-DNP-Äther) (12e). Aus Pivalophenonoxim¹²⁾ nach der allgemeinen Vorschrift¹⁰⁾. Aus Äthanol hellgelbe Prismen, Smp. 124 – 125° , Ausbeute 81%.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3$ Ber. C 59,47 H 4,99 N 12,24% Gef. C 59,69 H 5,18 N 12,07%

²⁶⁾ Auf Grund von Gleichung $k = (k_B T / h) e^{-\Delta F^\ddagger / RT}$ der Theorie der absoluten RG; vgl. A. A. FROST & R. G. PEARSON, «Kinetics and Mechanism», John Wiley & Sons, New York 1961, S. 98.

Direkte Fragmentierung von α -Amino-acetophenon-oximen syn- und anti-(2h): Die Suspension von 2,18 g (0,01 Mol) Piperidinacetophenonoxim (2 h) in 30 ml Wasser, in welchem 1,6 g (0,035 Mol) KOH gelöst waren, wurde im Laufe von 5 Std. unter Rühren bei 25° mit 6,7 g (0,035 Mol) Tosylchlorid versetzt. Das mit konz. Salzsäure auf Kongorot angesäuerte Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit 2N K_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der halbste Rückstand wurde mit wenig Petroläther versetzt. Die ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert und mit Petroläther gewaschen; 2,3 g (96%) *p*-Toluolsulfonyl-piperidin, Smp. 99–100°, das mit einer authentischen Probe keine Smp.-Depression ergab. Die Petrolätherlösung wurde eingedampft und der ölige Rückstand destilliert; 0,9 g (87%) Benzonitril, Sdp. 72–74°/12 Torr. Analoge Umsetzung von *syn*-(2 h) ergab 93% Tosylpiperidin und 77% Benzonitril.

Die Umsetzung von 0,01 Mol *anti*- und *syn*-(2 h) mit 0,035 Mol Pikrylchlorid und 0,035 Mol KOH in Wasser bei 25° lieferte 95% bzw. 85% N-Pikrylpiperidin, Smp. 102–103°, sowie 85% bzw. 74% Benzonitril. 0,01 Mol *anti*-(2 h) mit 0,015 Mol KOH und 0,015 Mol 2,4-Dinitrochlorbenzol in Wasser bei 25° ergab 85% Benzonitril. Ferner gab Umsetzung von 0,01 Mol *syn*-(2 h) mit 0,011 Mol Pikrylchlorid und 0,015 Mol Pyridin in 10 ml Aceton bei 0° während 14 Std. durch Isolierung der Basen 88% Piperidinpikrat, Smp. 148–150°.

anti-(3 h): 0,01 Mol (3 h), 0,011 Mol Benzoylchlorid und 0,02 Mol Pyridin wurden in 10 ml Aceton gelöst und 12 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung ergab 85% Benzonitril in der neutralen Fraktion.

Tabelle 6. Solvolyse von α -Aminoacetophenonoxim-Derivaten in «80%» Äthanol bei 80°

Best.- Methode	Substanz Nr.	Zeit Std.	Isoliertes Produkt	Smp. °C bzw. Ausbeute %
Isolierung der Tosylamide	<i>anti</i> - (2a)	0,25	N-Tosyl-piperidin	99°
	„ (2h)	144	N-Tosyl-piperidin	99°
	„ (3a)	0,25	N-Dimethyl-tosylamid	101°
	„ (4a)	0,5	N-(Methylbenzyl)-tosylamid	93°
	„ (5a)	2	N-Tosyl-morpholin	141°
	<i>syn</i> - (2a)	50	N-Tosyl-piperidin	99°
	„ (2h)	144	N-Tosyl-piperidin	99°
	„ (4a)	50	N-(Methylbenzyl)-tosylamid	93° a)
	„ (5a)	100	N-Tosyl-morpholin	140° a)
	„ (2e)	4	N-Tosyl-piperidin	97°
	„ (4e)	4	N-(Methylbenzyl)-tosylamid	93°
	„ (5e)	24	N-Tosyl-morpholin	141°
	„ (7e)	75	Ammoniak	b)
Isolierung der Nitrile	<i>anti</i> - (6a)	50	Benzonitril	88%
	„ (9a)	1	<i>p</i> -Nitro-benzonitril	99%
	„ (10a)	50	<i>p</i> -Nitro-benzonitril	85%
	„ (6b)	80	Benzonitril	84%
	„ (6c)	6	„	91%
	„ (6d)	3	„	90%
	„ (6e)	5	„	81%
	<i>syn</i> - (7e)	1000	Benzamid	95%
	„ (9e)	6	<i>p</i> -Nitrobenzonitril	84%
	„ (9a)	200	„	40%
	„ (11e)	150	(11e)	—%
„ (11f)	6	Acetanilid	100%	

a) Neben durch Esterolyse entstandenem Oxim.
b) Durch Destillation und Titration bestimmt. Mittels Dünnschichtchromatographie wurde die Abwesenheit von Glycyanilid bestätigt.

Tabelle 7. Solvolyse von 0,01 M α -Piperidino-acetophenonoxim-benzoat (2a) in «80%» Äthanol mit Triäthylamin (0,02 M)
a) *anti* bei 13,00° und b) *syn* bei 70,0°

Subst. Temp.	Zeit t (s)	$L_t \cdot 10^5$	$L_\infty - L_t \cdot 10^5$	$\log \frac{L_\infty - L_0}{L_\infty - L_t}$	k (s ⁻¹)
<i>anti</i> -(2a) 13,00°	0	1,13	7,19	0	
	120	1,31	7,01	0,011	$2,11 \cdot 10^{-4}$
	300	1,62	6,70	0,030	$2,30 \cdot 10^{-4}$
	600	2,08	6,24	0,061	$2,30 \cdot 10^{-4}$
	960	2,56	5,76	0,096	$2,26 \cdot 10^{-4}$
	1260	2,93	5,40	0,124	$2,27 \cdot 10^{-4}$
	1560	3,27	5,05	0,154	$2,25 \cdot 10^{-4}$
	1860	3,58	4,74	0,182	$2,20 \cdot 10^{-4}$
	2820	4,45	3,87	0,269	$2,18 \cdot 10^{-4}$
	3360	4,86	3,46	0,318	$2,18 \cdot 10^{-4}$
	4080	5,36	2,96	0,386	$2,14 \cdot 10^{-4}$
	5640	6,09	2,23	0,508	$2,15 \cdot 10^{-4}$
	6300	6,46	1,86	0,588	$2,13 \cdot 10^{-4}$
	9000	7,27	1,05	0,835	$2,14 \cdot 10^{-4}$
Endpunkt	8,32			$k = 2,20(\pm 0,06) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$	
<i>syn</i> -(2a) 70,0°	0	2,68	18,32		
	360	3,17	17,83	0,012	$7,66 \cdot 10^{-5}$
	1140	4,22	16,78	0,038	$7,67 \cdot 10^{-5}$
	1560	4,77	16,23	0,052	$7,67 \cdot 10^{-5}$
	2040	5,37	15,63	0,069	$7,78 \cdot 10^{-5}$
	2940	6,47	14,53	0,100	$7,83 \cdot 10^{-5}$
	3600	7,18	13,82	0,122	$7,80 \cdot 10^{-5}$
	4500	8,11	12,89	0,153	$7,84 \cdot 10^{-5}$
	5100	8,73	12,27	0,174	$7,84 \cdot 10^{-5}$
	6360	9,87	11,13	0,216	$7,80 \cdot 10^{-5}$
	8040	11,10	9,90	0,268	$7,68 \cdot 10^{-5}$
	10260	12,60	8,40	0,338	$7,58 \cdot 10^{-5}$
	14820	15,10	5,90	0,492	$7,64 \cdot 10^{-5}$
	16500	16,00	5,00	0,564	$7,87 \cdot 10^{-5}$
	24000	18,40	2,60	0,848	$8,13 \cdot 10^{-5}$
	31200	19,50	1,50	1,087	$8,01 \cdot 10^{-5}$
Endpunkt	21,00			$k = 7,77(\pm 0,12) \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$	

anti-(6 h): Das aus je 0,01 Mol (6 h) und NaH in abs. Äther hergestellte Natriumsalz des Oxims wurde bei 0° mit 0,011 Mol Pikrylchlorid versetzt und 12 Std. bei 0° gehalten. Aus der neutralen Fraktion wurden 91% Benzonitril isoliert. Umsetzung von 0,01 Mol (6 h) mit 0,015 Mol 2,4-Dinitrochlorbenzol und 0,03 Mol NaOH in 20 ml Wasser bei 25° lieferte 87% Benzonitril.

Bestimmung der Solvolysenprodukte. – a) *Durch Isolierung der Tosylamide:* 0,01 Mol Oxim, Oxim-Ester oder -Äther in 30 ml 80-Vol.-proz. Äthanol wurden während der in Tab. 6 angegebenen Zeit unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde die Lösung mit konz. Salzsäure auf Kongorot angesäuert und unter vermindertem Druck in einem Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals mit heissem Äther extrahiert, dann in Wasser gelöst und nochmals mit Äther ausgezogen. Dann wurde die wässrige Phase mit 10 ml 30-proz. KOH versetzt, auf 50° erwärmt und allmählich unter Rühren mit 0,03 Mol pulverisiertem *p*-Toluolsulfchlorid versetzt. Nach 12stündigem Rühren wurde die noch alkalische Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die zurückbleibenden rohen, kristallinen Tosylamide wurden getrocknet und gewogen. Nach

Kristallisation wurden sie durch Misch-Smp. mit authentischen Tosylamiden verglichen. Nach den in Tab. 6 angegebenen Zeiten war die Ausbeute an rohen Tosylamiden praktisch quantitativ, an Smp.-reiner Substanz ca. 95%. Im Falle von *syn* (4a) und (5a) war die Ausbeute geringer, weil gleichzeitig Ester-Solvolyse zum entsprechenden Oxim eintrat (vgl. Tab. 6, oberer Teil).

b) *Durch Isolierung der Nitrile*: 0,01 Mol Oxim-Ester oder -Äther in 30 ml 80-Vol.-proz. Äthanol wurden während der in Tab. 7 angegebenen Zeit unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde die Hauptmenge des Alkohols über eine 10-cm-WIDMER-Kolonne abdestilliert und das verbleibende Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit 2N HCl, 2N K₂CO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der das Nitril enthaltende Rückstand wurde kristallisiert oder destilliert (vgl. Tab. 6, unterer Teil).

c) *anti- α -Methylanilin-acetophenonoxim-2,4-dinitrophenyl-äther (6e)*. 0,01 Mol (6e) in 50 ml wässrigem Äthanol wurden mit 0,1 Mol KCN 1 Std. bei 25° stengelassen. Durch Ausäthern und Destillieren wurden 84% Benzotrinitril, Sdp. 70–74°/12 Torr und 93% α -Methylanilin-acetonitril, Sdp. 145–150°/12 Torr (Lit. Sdp. 152°/12 Torr²⁷) erhalten.

Kinetische Messungen. Die Herstellung des «80%» Äthanol und die konduktometrischen Messungen erfolgten in der früher beschriebenen Weise²⁸). Eine 0,02M-Lösung von Triäthylamin in «80%» Äthanol wurde im Thermostaten (Konstanz \pm 0,05°) auf die gewünschte Temperatur erwärmt und mit der einer 0,01M-Lösung entsprechenden Menge des analysenreinen α -Aminoketoxim-Derivates unter Schütteln versetzt. Die zunehmende Leitfähigkeit wurde über ca. 10 Halbwertszeiten verfolgt. Tab. 7, oberer Teil, enthält die Messwerte einer typischen, raschen Reaktion (Halbwertszeit < 1 Std.), Tab. 7, unterer Teil, diejenigen einer langsameren Reaktion (Halbwertszeit > 1 Std.).

SUMMARY

syn and *anti* forms of α -amino-acetophenone oximes R₂NCH₂(C₆H₅)C=N-X undergo fragmentation to a carbimonium salt (R₂N=CH₂)[⊕] X[⊖] and benzonitrile upon conversion into esters (e.g. tosylate, benzoate, *p*-nitro benzoate) or ethers (e.g. 2,4-dinitrophenyl or picryl ether).

The rate of fragmentation in «80%» ethanol depends markedly upon the nature of the amino and ester or ether groups. A *p*-nitro substituent in the benzene ring, however, exerts a minor influence only on the rate. The *anti* forms of α -amino ketoximes react approx. 2·10³ times as fast as their *syn* isomers, the rate of both forms being greatly enhanced over that of comparable alkyl-phenyl ketoxime derivatives.

These results can be explained by a synchronous fragmentation mechanism involving simultaneous detachment of the electrofugal and nucleofugal fragments R₂N=CH₂[⊕] and X[⊖], respectively, in the transition state. The process corresponds to coplanar *trans*-elimination in the *anti*-oxime series and to a novel *cis*-elimination in the *syn*-oxime series. The stereo-electronically less favorable transition state in the latter case is reflected in substantially lower reaction rates.

The increase in rate caused by synchronous fragmentation is referred to as frangomeric acceleration.

Institut für organische Chemie, Universität Basel

²⁷) T. S. WARUNIS & F. SACHS, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 2637 (1904).

²⁸) C. A. GROF, F. OSTERMAYER & W. RAUDENBUSCH, Helv. 45, 1672 (1962).