

SUMMARY

1) Acidity constants of 2,3,4,5,6-d₅-, 2,4,6-d₃- and 3,5-d₂-anilinium ion, of 2,6-d₂-4-toluidinium and 4-d-2,6-xylidinium ion have been measured in aqueous solution.

2) Deuterium substitution of the benzene nucleus decreases the acidity of anilinium ions. A statistical treatment shows that the position of the deuterium atoms has a decisive influence on the acidity constants. The results are consistent with three of the four examined hypotheses of the origin of the measured isotope effects.

Technisch-chemisches Laboratorium
Eidg. Technische Hochschule Zürich

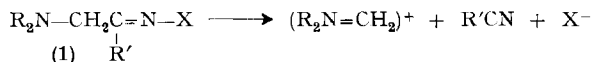
135. Fragmentierung von α -Aminoketoximen. III. Teil Mono- und bicyclische Verbindungen

Fragmentierungs-Reaktionen, 6. Mitteilung

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

(13. IV. 63)

α -Aminoketoxim-ester (1), X = OCOC₆H₅, *p*-CH₃C₆H₄SO₃ etc. zerfallen unter solvolytischen Bedingungen leicht in Carbimonium-Salze und Nitrile¹⁾2). Untersuchungen mit α -Aminoacetophenonoxim-Derivaten (1), R' = C₆H₅, zeigten, dass diese Fragmentierungs-Reaktion sowohl bei *syn*- als auch bei *anti*-Formen nach einem synchronen Mechanismus, d. h. unter gleichzeitiger Ablösung der elektrofugen und nucleofugen Fragmente verläuft²⁾3). Die Reaktivität solcher Verbindungen ist gegenüber derjenigen analoger Oximderivate ohne Aminogruppe durch den sog. frangomeren Effekt derart erhöht, dass die bei Oximen übliche BECKMANN-Umlagerung nicht beobachtet wird.

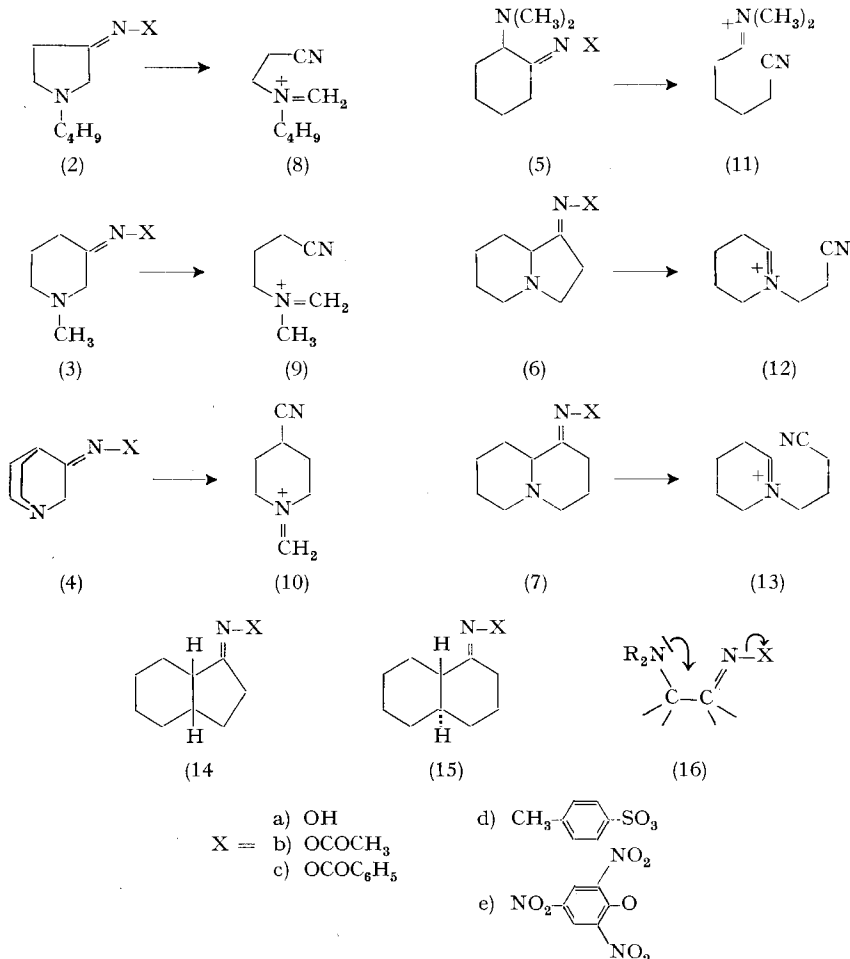


Diese Untersuchungen wurden gleichzeitig auf geometrisch definiertere, cyclische α -Aminoketoxime ausgedehnt, in der Absicht, weitere Auskunft über den Mechanismus, die stereoelektronischen Voraussetzungen und den Gültigkeitsbereich dieser BECKMANN-Reaktion zweiter Art zu erhalten, welche als allgemeine Reaktion zum Nachweis und Abbau natürlicher und synthetischer α -Aminoketoxime dienen könnte. In der vorliegenden Arbeit wurde das Ausmass der Fragmentierung der sechs mono- und bicyclischen Vertreter (2) bis (7) zu den entsprechenden Carbimonium-Salzen (8) bis (13) untersucht. Um die Rolle der Aminogruppe kennenzulernen, wurde zudem die Reaktionsgeschwindigkeit (RG) gewisser Ester der Oxime (5), (6) und (7) gemessen und mit derjenigen homomorpher Oxim-Derivate ohne Aminogruppe verglichen.

1) H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, Helv. 42, 872 (1959); Dissertation H. P. FISCHER, Basel 1960; vgl. auch R. K. HILL & R. T. CONLEY, J. Amer. chem. Soc. 82, 645 (1960).

2) H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, Helv. 45, 2539 (1962).

3) H. P. FISCHER & C. A. GROB, Helv. 46, 936 (1963).



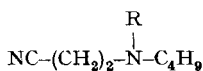
In den α -Aminoketoximen (6a) und (7a) ist eine anchimere Unterstützung der Ionisation gemäss (16) aus sterischen Gründen ausgeschlossen. Eine gegenüber den entsprechenden homomorphen Oxim-Derivaten, nämlich *cis*-1-Hydrindanonoxim (14a) und *trans*-1-Decalonoxim (15a), erhöhte Reaktivität müsste daher als frangomerer Effekt gedeutet werden. Ein solcher Schluss setzt natürlich die Kenntnis der Konfiguration der betr. Oxime voraus.

Resultate

Bei der Herstellung der α -Aminoketoxime (2a), (3a) und (4a) aus den entsprechenden Ketonen mit Hydroxylamin konnte jeweils nur eine der möglichen geometrisch isomeren Formen isoliert werden. Ob die Hydroxylgruppe in bezug auf die Aminogruppe *syn*- oder *anti*-Konfiguration besitzt, war mit den früher mitgeteilten, auf IR.-Absorption und Komplexbildung beruhenden Methoden⁴⁾, nicht zu er-

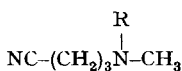
⁴⁾ H. P. FISCHER & C. A. GROB, *Helv.* 45, 2528 (1962).

mitteln. Denn die Struktur dieser cyclischen Verbindungen schliesst die Ausbildung interner Wasserstoffbrücken bzw. von Chelaten aus. Wie Vorversuche zeigten¹⁾, fragmentieren sich die *p*-Toluolsulfonsäureester dieser Oxime bereits bei ihrer Herstellung unter Bildung der Carbimonium-Ionen (8), (9) und (10). Diese gehen durch anschliessende Hydrolyse in sekundäre Amine über, welche in der früher beschriebenen Weise²⁾ in Form ihrer Tosylamide isoliert werden können. So entstand aus *N*-Butyl-3-pyrrolidon-oxim (2a) bei der Umsetzung mit Tosylchlorid in wässrigem Alkali in 94-proz. Ausbeute das Tosylamid (17b) von *N*-Butyl-3-aminopropionitril (17a), das Hydrolysenprodukt des Carbimonium-Ions (8). Bei der Solvolyse des *N*-Butyl-3-pyrrolidon-oxim-benzoates (2c) in «80-proz.» Methanol trat ausser Fragmentierung zu (8) eine Hydrolyse bzw. Methanolyse des Esters unter Rückbildung des Oxims (2a) auf.

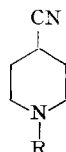


(17)

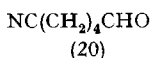
a) R = H;



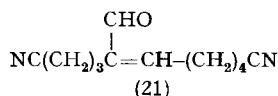
(18)

b) R = *p*-CH₃C₆H₄SO₂

(19)



(20)



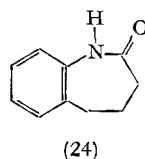
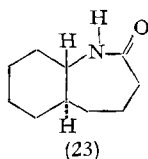
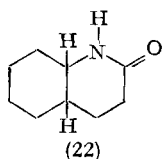
(21)

Bei der Umsetzung von *N*-Methyl-3-piperidonoxim (3a) mit Tosylchlorid und Natronlauge entstand ausschliesslich 4-Methylamino-butyronitril (18a), das Hydrolysenprodukt des Carbimonium-Ions (9). Es wurde zum Teil in Form des Tosyl-Derivates (18b) isoliert. Analoge Tosylierung von 3-Chinuclidon-oxim (4a) führte in praktisch quantitativer Ausbeute zum 4-Cyanopiperidin (19a), dem Hydrolysenprodukt des Carbimonium-Iones (10), bzw. zum *N*-Tosylamid (19b). Bei der Solvolyse des entsprechenden Oximbenzoates (4c) in «80-proz.» Äthanol bei ca. 50° war die Fragmentierung von einer Hydro- bzw. Äthanololyse begleitet.

Das Benzoat des α -Dimethylamino-cyclohexanonoxims (5c), welches die *anti*-Konfiguration besitzt⁴⁾, erleidet in «80-proz.» Äthanol bereits bei 20° eine Fragmentierung zum Carbimonium-Ion (11), wie aus der Isolierung von Dimethylamin in Form des Tosylamids in 93-proz. Ausbeute hervorgeht. Anstelle des erwarteten Hydrolysenproduktes, des 5-Cyanohexanals (20), wird aber das Aldolisierungsprodukt dieses Aldehyds, das 1,9-Dicyano-4-formyl-nonen-(4) (21) isoliert. Dieser α,β -ungesättigte Aldehyd wurde durch sein UV.- und IR.-Spektrum (λ_{max} 227 m μ , bzw. 5,90 μ) und ein *p*-Nitrophenylhydrazon charakterisiert. Bei der Behandlung des Oxims (5a) mit Tosylchlorid und Natronlauge entsteht direkt *N*-Dimethyl-tosylamid in 92-proz. Ausbeute neben dem ungesättigten Aldehyd (21).

Die Umsetzung von 1-Keto-octahydro-pyrrocolin und 1-Ketochinolizidin mit Hydroxylamin führte ebenfalls nur zu einem der möglichen stereoisomeren Oxime (6a) bzw. (7a), deren Konfiguration, wie erwähnt, mit den üblichen Methoden nicht ermittelt werden kann. Eine weitere Möglichkeit dazu bietet indessen die stereospezifisch verlaufende BECKMANN-Umlagerung, bei welcher jeweils die zur Hydroxyl-

gruppe *trans*-ständige Gruppe wandert⁵⁾. Aus der Struktur des durch Umlagerung entstehenden Amids bzw. Lactams kann somit auf die Konfiguration des Oxims geschlossen werden. Voraussetzung ist, dass die Umlagerung unter Bedingungen erfolgt, bei welchen sowohl Fragmentierung als auch Isomerisierung ausgeschlossen sind. Der naheliegende Versuch, die nicht fragmentierbaren N-Methosalze der Oxime (6a) und (7a) durch Erhitzen mit Tosylchlorid in Pyridin umzulagern, scheiterte jedoch, weil dabei nur Ausgangsmaterial bzw. Verharzungsprodukte erhalten wurden. Zur Konfigurationsermittlung der α -Aminoketoxime (6a) und (7a) wurde daher die BECKMANN-Umlagerung der homomorphen Oxime, nämlich des *cis*-1-Hydrindanonoxims (14a) und des *trans*-1-Decaloxims (15a) herangezogen. Die Wahl dieser Methode beruht auf der Annahme, dass die homomorphen Verbindungspaare (6a) und (14a) sowie (7a) und (15a) wegen der praktisch gleichen Raumbeanspruchung die gleiche Konfiguration der Oximgruppe aufweisen.



Die Umsetzung des *cis*-Hydrindan-1-on-oxims (14a)⁶⁾ mit Tosylchlorid und Natriumhydroxid in wässrigem Dioxan lieferte das bekannte *cis*-Octahydrocarbo-styryl (22)⁷⁾ in 95-proz. Ausbeute. Zur Bestätigung seiner Struktur wurde es durch Reduktion mit Lithiumalanat in *cis*-Decahydrochinolin übergeführt. Die analoge Umlagerung des bekannten *trans*-1-Decaloxims (15a)⁸⁾ führt, wie kürzlich gezeigt worden ist⁹⁾, zum Lactam (23) in 91-proz. Ausbeute. Die Struktur letzterer Verbindung folgt aus der Bildung von Homohydrocarbo-styryl¹⁰⁾ (24) bei der Dehydrierung⁹⁾. Somit besitzen beide Oxime (14a) und (15a) die sterisch günstigere *anti*-Konfiguration der Hydroxylgruppe in bezug auf den anderen Ring. Die homomorphen α -Aminoketoxime (6a) und (7a) weisen daher mit grosser Wahrscheinlichkeit ebenfalls die angegebene *anti*-Konfiguration auf.

Für die kinetischen Untersuchungen der Oxime (6a) und (7a) wurden isolierbare Ester benötigt, deren Reaktionsgeschwindigkeit noch bequem in «80-proz.» Äthanol zwischen 0 und 70° gemessen werden konnten. Auf Grund einer früheren Untersuchung über die relative Reaktivität nucleofuger Gruppen³⁾ kamen vor allem die Acetate und Benzoate (6b/6c) bzw. (7b/7c) in Frage. Erstere (6b) wurden durch Reaktion der Oxim-Natriumsalze mit Acetylchlorid als Öl erhalten. Als freie Base ist das Oximacetat (7b) instabil. Es kann daher nur als Amin-Salz aufbewahrt werden. Bei der Umsetzung des 1-Keto-octahydro-pyrrocolin-oxims (6a) mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin bei 0° entstand das kristalline Benzoat (6c).

⁵⁾ Vgl. die neue Zusammenfassung von L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT in *Organic Reactions* 11, 1 (1960).

⁶⁾ K. L. RINEHART & D. H. GUSTAFSON, *J. org. Chemistry* 25, 1836 (1960); W. HÜCKEL *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* 518, 155 (1935).

⁷⁾ W. HÜCKEL & F. STEPF, *Liebigs Ann. Chem.* 453, 171 (1927).

⁸⁾ A. C. COPE, R. J. COTTER & G. G. ROLLER, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3594 (1955).

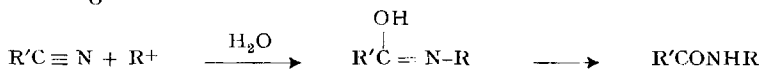
⁹⁾ Vgl. Dissertation K. ARTZ, Basel 1963.

¹⁰⁾ L. H. BRIGGS & G. C. DE ATH, *J. chem. Soc.* 1937, 456.

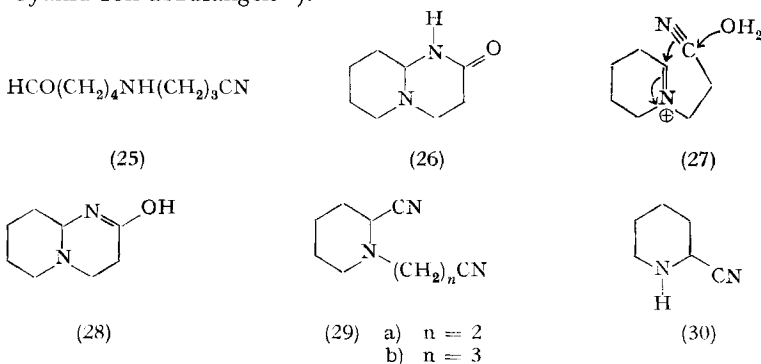
Hingegen fragmentierte sich das Benzoat des 1-Keto-chinolizidin-oxims (7c) bereits bei der Herstellung, wie aus dem Auftreten einer Nitrilbande im IR.-Spektrum des Rohproduktes bei $4,45 \mu$ hervorging.

In Anbetracht der enormen nucleofugen Reaktivität der Tosyloxy-Gruppe in α -Aminoketoximen^{2) 3)} war *a priori* nicht mit der Isolierbarkeit der *p*-Toluolsulfosäure-ester (6d) und (7d) zu rechnen. Bei der Umsetzung des 1-Keto-chinolizidin-oxims (6a) mit Tosylchlorid in wässrigem Alkali trat weitgehende Verharzung ein, was auf die Bildung des labilen Carbimonium-Ions (13) oder seines Hydrolysenproduktes, des Aminoaldehydes (25) hinwies. Die gleichartige Umsetzung des 1-Keto-octahydro-pyrrocolin-oxims (6a) führte überraschenderweise zum bekannten 2-Oxo-1-aza-chinolizidin (26)¹¹⁾ in guter Ausbeute. Ein Lactam der Struktur (26) könnte direkt durch BECKMANN-Umlagerung aus dem Oxim-tosylat (6d) entstehen.

Es ist aber denkbar, dass zuerst Fragmentierung zum Carbimonium-Ion (12) eintritt, und dass dieses anschliessend gemäss (27) durch Rekombination und Wasseranlagerung in die Iminolform (28) des Lactams (26) übergeht. Der Ringschluss (27) \rightarrow (28) entspricht den von RITTER bzw. MEERWEIN¹³⁾ aufgefundenen Reaktionen von Nitrilen mit Carbonium-Ionen, welche nach Anlagerung von Wasser zu Amiden führen gemäss:



Zwischen diesen beiden Reaktionswegen liesse sich entscheiden, wenn es gelänge, das im Fall von (6a) auftretende Carbimonium-Ion (12) mittels eines starken Nucleophils wie Cyanid-Ion abzufangen¹⁴⁾.



¹¹⁾ R. ADAMS & I. J. PACTHER, J. Amer. chem. Soc. 74, 4906 (1952).

¹²⁾ Wie neuerdings festgestellt wurde, gehen gewisse α -trisubstituierte Ketoxime unter Fragmentierung und Rekombination des kationischen Fragmentes mit dem Nitril in Amide bzw. Lactame über, wobei eine BECKMANN-Umlagerung vorgetäuscht wird; vgl. R. K. HILL & O. T. CHORTYK, J. Amer. chem. Soc. 84, 1064 (1962), sowie R. T. CONLEY & R. J. LANGE, J. org. Chemistry 28, 210 (1963).

¹³⁾ J. J. RITTER & P. P. MINIERI, J. Amer. chem. Soc. 70, 4045 (1948); H. MEERWEIN, P. LAASCH, R. MERSCH & J. SPILLE, Chem. Ber. 89, 209 (1956).

¹⁴⁾ Diese Reaktion entspricht der bekannten STRECKER-Synthese von α -Aminonitrilen aus SCHIFF'schen Basen bzw. Carbimonium-Salzen und Cyanid-Ion und wurde unseres Wissens erstmals von S. ARCHER, T. R. LEWIS & B. ZENITZ, J. Amer. chem. Soc. 79, 3603 (1957), 80, 958 (1958), zum Nachweis der Fragmentierung von 3β -Tropanylchlorid verwendet.

Bei der Umsetzung von 1-Keto-octahydro-pyrrocolin-oxim (6a) mit Tosylchlorid in Gegenwart von überschüssigem Kaliumcyanid in wässrig-alkalischer Lösung entstand das unbekannte β -(2-Cyano-1-piperidyl)-propionitril (29a) praktisch quantitativ. Letztere Verbindung wurde zum Vergleich aus 2-Cyanopiperidin (30)¹⁵) und β -Brompropionitril hergestellt. Das Dinitril entsteht auch in ca. 92-proz. Ausbeute, wenn das Acetat oder Benzoat (6b) und (6c) einer Solvolyse in Gegenwart von Kaliumcyanid unterworfen wird. In diesem Fall muss die Lösung neutral gehalten werden, weil in alkalischem Medium Verseifung des Oximesters eintritt.

Die Tosylierung von 1-Ketochinolinizidinoxim (7a) lieferte in Gegenwart von Kaliumcyanid, ebenfalls in praktisch quantitativer Ausbeute, ein Dinitril, nämlich γ -(2-Cyano-1-piperidyl)-butyronitril (29b), das Anlagerungsprodukt von Cyanid-Ion an das Carbimonium-Ion (13). Das noch unbekannte Dinitril (29b) wurde zum Vergleich durch Umsetzung von 2-Cyanopiperidin (30) mit γ -Brombutyronitril hergestellt. Das Dinitril (29b) entsteht ebenfalls bei der Solvolyse des Oxim-acetats (7b) in Gegenwart von Kaliumcyanid bei pH 7 in ca. 90-proz. Ausbeute.

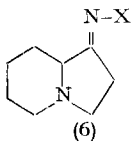
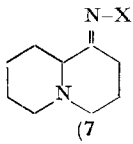
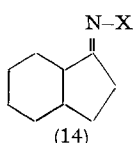
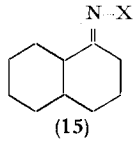
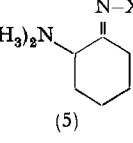
Diese Resultate sprechen für eine Fragmentierung des Tosylats, Acetats bzw. Benzoats der α -Aminoketoxime (6a) und (7a) unter Bildung der Carbimonium-Ionen (12) und (13). Im Falle des Carbimonium-Ions (12) tritt in Abwesenheit von Cyanid-Ionen Ringschluss zum sechsgliedrigen Lactam (26) ein; im Falle von (13) dominiert die Hydrolyse zum instabilen Aminoaldehyd (25). Diese Schlussfolgerungen werden durch die kinetischen Versuche bestätigt.

Die Reaktionsgeschwindigkeits (= RG)-Konstanten erster Ordnung von 1-Keto-octahydro-pyrrocolin-oxim-acetat bzw. -benzoat (6b und c) sowie von 1-Ketochinolinizidinoxim-acetat (7b) wurden konduktometrisch in «80-proz.» Äthanol in Gegenwart von zwei Moläquivalenten Triäthylamin gemessen. Wie früher gezeigt worden ist²⁾, greift die zur Neutralisation der entstehenden Säure verwendete Base Triäthylamin nicht in die Fragmentierungs-Reaktion ein. Die RG-Konstanten (Mittelwert von mindestens zwei Messreihen) und die zugehörigen Aktivierungsparameter sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Die zum Vergleich mit den α -Aminoketoxim-acetaten (6b) und (7b) benötigten Acetate der homomorphen Ketoxime (14a) und (15a) sind für kinetische Untersuchungen unbrauchbar, weil sie viel zu langsam und zudem unter Oximesterspaltung reagieren. Es wurden daher die entsprechenden Oxim-picryläther (14e) und (15e) hergestellt und ihre RG-Konstanten bestimmt (vgl. Tab. 1). Bei BECKMANN-Umlagerungen und Fragmentierungen reagieren Oximbenzoate ca. $3 \cdot 10^4$ mal langsamer als entsprechende Picryläther³⁾ und, wie der Vergleich (6b/6c) in Tab. 1 zeigt, Oximacetate ca. 4mal langsamer als die entsprechenden Benzoate. Die Acetate der homomorphen Ketoxime (14b) und (15b) reagieren somit ca. 10^5 mal langsamer als die Picryläther (14e) und (15e), was zu den Werten der hypothetischen RG-Konstanten der Verbindungen (14b) und (15b) bei 0° in Tab. 1 führt. In Tab. 2 sind die auf dieser Basis errechneten relativen RG-Konstanten der α -Aminoketoximacetate (6b) und (7b) sowie der homomorphen Ketoximacetate (14b) und (15b) zusammengestellt. Schliesslich enthält Tab. 1 die RG-Konstanten von 2-Dimethyl-

¹⁵⁾ Eine verbesserte Herstellungsweise von 2-Cyanopiperidin (30) ist im experimentellen Teil beschrieben.

Tabelle 1. *Konduktometrisch bestimmte RG-Konstanten in «80-proz.» Äthanol*
c = 0,001M in Gegenwart von Triäthylamin (c = 0,002M). Mittlere Abweichung ± 1–2%

	X	T(°C)	k(s ⁻¹)	E‡ (kcal/Mol)	S _{60°} ‡
 (6)	OCOCH ₃	0,0	8,41 · 10 ⁻⁷ a)	24,3	0,6
		39,9	2,56 · 10 ⁻⁴		
		50,0	8,44 · 10 ⁻⁴		
		60,0	2,73 · 10 ⁻³		
	OCOC ₆ H ₅	0,0	3,53 · 10 ⁻⁶ a)	23,0	- 1,5
		39,9	7,88 · 10 ⁻⁴		
	50,0	2,44 · 10 ⁻³			
 (7)	OCOCH ₃	0,0	1,33 · 10 ⁻³		
	OCOC ₆ H ₅	0,0	ca. 5,60 · 10 ⁻³ b)		
 (14)	O-Picryl	0,0	4,37 · 10 ⁻⁶ a)	24,1	3,0
		30,0	3,39 · 10 ⁻⁴		
		39,9	1,38 · 10 ⁻³		
		50,0	4,00 · 10 ⁻³		
	OCOCH ₃	0,0	ca. 4,40 · 10 ⁻¹¹ b)		
 (15)	O-Picryl	0,0	7,68 · 10 ⁻⁷ a)	23,1	- 4,1
		50,0	5,67 · 10 ⁻⁴		
		60,0	1,56 · 10 ⁻³		
		70,0	4,58 · 10 ⁻³		
	OCOCH ₃	0,0	ca. 7,70 · 10 ⁻¹² b)		
 (5)	OCOC ₆ H ₅	0,0	1,07 · 10 ⁻³	16,9	- 12,3 ^d)
		15,0	8,25 · 10 ⁻³		
		23,0	2,29 · 10 ⁻²		
	OTs	23,0	ca. 10 ⁴ c)		

a) extrapoliert.

b) ber. aus Benzoat (5c)/Acetat (5b) = ca. 4 sowie aus dem Verhältnis Picryl/Benzoat = ca. 3 · 10⁴ (vgl. 3)).

c) ber. aus dem nucleofugen Parameter der Tos-Gruppe von 6,27 (vgl. 3)).

d) bei 15°.

Tabelle 2. *Relative Reaktivität der α-Aminoketoxim-acetate (6b) und (7b) und der homomorphen Oximacetate (14b) und (15b) in «80-proz.» Äthanol bei 0°*

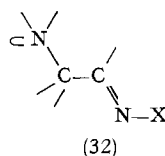
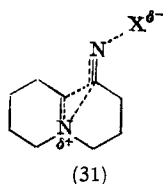
	k(s ⁻¹)	k _{rel}	
1-Keto-octahydro-pyrrocolinoxim-acetat (6b)	8,41 · 10 ⁻⁷	1	ca. 10 ⁴
1-Hydrindanonoxim-acetat (14b)	ca. 4 · 10 ⁻¹¹		1
1-Keto-chinolizidinoxim-acetat (7b)	1,33 · 10 ⁻³	1,6 · 10 ³	ca. 10 ⁸
1-Decalonoxim-acetat (15b)	ca. 8 · 10 ⁻¹²		1

aminocyclohexanon-oximbenzoat (5c) und die geschätzte RG-Konstante des entsprechenden Tosylats (5d) bei 23°.

Diskussion

Wie diese Versuche zeigen, tritt bei den sechs untersuchten α -Aminoketoximtosylaten (2d) bis (7d) praktisch nur Fragmentierung zu den Carbimonium-Salzen (9) bis (13) ein. Jedenfalls konnten keine Produkte isoliert werden, die auf einen anderen Reaktionsverlauf schliessen liessen. Dieser Umstand und die grosse Reaktivität der Oximester sprechen für einen synchronen Fragmentierungs-Mechanismus. Den Beweis für diese Auffassung liefert aber erst der Vergleich der RG-Konstanten des 1-Keto-octahydro-pyrrocolinoxim-acetates (6b), des 1-Keto-chinolizidinoxim-acetates (7b) und des *anti*-2-Dimethylamino-cyclohexanonoxim-benzoates (5c) mit denjenigen entsprechender homomorpher Verbindungen. Letztere erleiden unter den solvolytischen Bedingungen entweder eine BECKMANN-Umlagerung oder eine Ester-Hydrolyse bzw. -Äthanolyse.

Beim Pyrrocolin-Derivat (6b) beträgt die frangomere Beschleunigung gegenüber dem Hydrindanon-Derivat (14b) ca. 10^4 . Ein Vergleich des Chinolizidin-Derivates (7b) mit dem homomorphen Decalon-Derivat (15b) ergibt sogar einen Faktor von ca. 10^8 . Im Falle des nicht isolierbaren 2-Dimethylamino-cyclohexanonoxim-tosylats (5d) ist die geschätzte RG-Konstante bei 23°, nämlich ca. 10^4 , ungefähr 10^6 mal so gross als die bei Cyclohexanonoxim-tosylat gemessene¹⁶⁾. Die frangomeren Effekte sind somit von ähnlicher Grössenordnung wie sie bei den synchron fragmentierbaren acyclischen α -Aminoketoxim-Derivaten²⁾ gefunden wurden. Wie dort, ist die Aminogruppe am geschwindigkeitsbestimmenden Ionisierungsschritt beteiligt. Im Falle von 1-Ketochinolizidinoxim-Derivaten z. B. kann der Übergangszustand der Fragmentierung somit gemäss (31) formuliert werden. Auffallend ist ferner, dass das Acetat letzterer Verbindung (7b) ca. 10^8 mal so rasch reagiert wie das sehr ähnlich gebaute 1-Keto-octahydro-pyrrocolin-acetat (6b). Dieser Befund lässt sich grösstenteils auf Grund eines stereoelektronischen Vergleichs der beiden Verbindungen deuten.

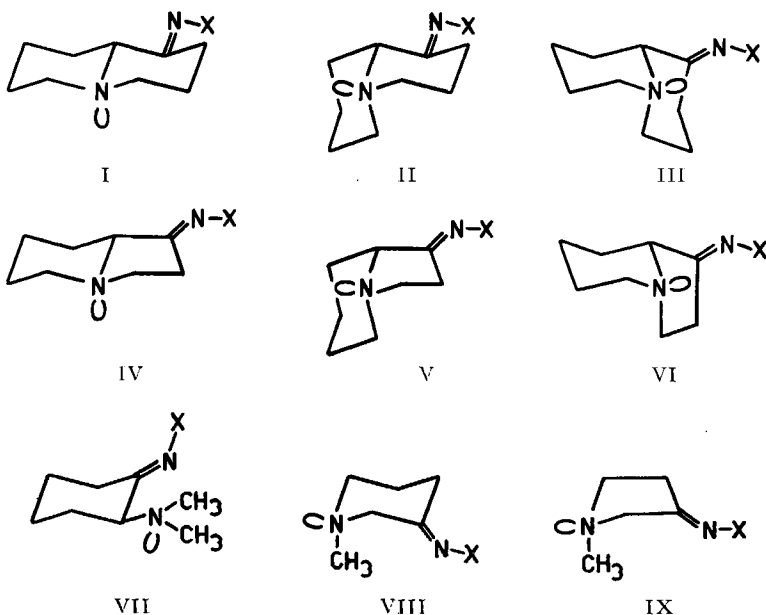


Wie früher postuliert wurde¹⁷⁾, verläuft eine Fragmentierungs-Reaktion dann mit optimaler Geschwindigkeit, wenn die Orbitalachsen der betroffenen Elektronenpaare antiparallel zueinander angeordnet sind. Im Falle von α -Aminoketoxim-Derivaten (32) ist diese Bedingung erfüllt, wenn die N–X- und die C1–C2-Bindungen sowie das Orbital des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom die koplanare Konformation (32) oder eine der Konformationen einnehmen, welche durch Drehung des Stickstoffatoms um die Bindungsachse C1–C2 hervorgehen.

¹⁶⁾ Diese beträgt in «80-proz.» Äthanol bei 23° $1,66 \cdot 10^{-2}$ (unveröffentlichter Versuch).

¹⁷⁾ C. A. GROB, «Theoretical Organic Chemistry», Report on the Kekulé Symposium, London 1958, S. 114; sowie Bull. Soc. chim. France 1960, 1360.

Das 1-Keto-chinolizidin-oxim (7a) kann drei bevorzugte Sessel-Konformationen annehmen, nämlich die *trans*-Form I, die *cis*-Form II (*cis*-axial¹⁸) und die *cis*-Form III (*cis*-äquatorial¹⁸). In Analogie zum 1-Decalon, bei welchem die *trans*-Form etwas stabiler ist als die *cis*-Form¹⁹, dürfte die *trans*-Form I des homomorphen α -Aminoketoxims (7a) energetisch bevorzugt sein und daher vorherrschen. Aus diesem Grunde wurde das *trans*-1-Decalonoxim (15a) für den kinetischen Vergleich mit (7a) gewählt. Die *trans*-Konformation I von (7a) kann durch Inversion am Stickstoffatom leicht in die *cis*-Konformationen II und III übergehen²⁰). Wie man an Modellen leicht erkennt²¹), ist die oben formulierte stereoelektronische Bedingung der anti-Parallelität nur in der *cis*-Konformation II verwirklicht. Sowohl in der *trans*-Form I als auch in der *cis*-Form III weicht das Orbital des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom²²) um ca. 120° von der idealen antiparallelen Orientierung zur gelösten C1–C10-Bindung ab.



1-Keto-octahydro-pyrrocolinoxim (6a) besitzt ebenfalls drei bevorzugte, ineinander überführbare Konformationen²⁰), nämlich die *trans*-Form IV, die *cis*-Form V (*cis*-axial) und die *cis*-Form VI (*cis*-äquatorial). In Analogie zum 1-Hydrindanon,

¹⁸) Zur Nomenklatur vgl. W. KLYNE¹⁹).

¹⁹) W. HÜCKEL, Liebigs Ann. Chem. 441, 1 (1925); W. KLYNE, Experientia 12, 119 (1956). Nach Berechnungen dieses Autors sind die *cis*(a)- und *cis*(e)-Formen des 1-Decalons nur um 1,5 bzw. 1,4 Kcal/Mol energiereicher als die *trans*-Form.

²⁰) Dafür spricht, dass nur ein Pikrat und ein Oxim von 1-Ketochinolizidin bzw. 1-Keto-octahydro-pyrrocolin bekannt sind.

²¹) Es wurden Modelle nach DREIDING verwendet.

²²) Es wird eine tetraedrische Struktur des Stickstoffatoms angenommen und dessen freies Elektronenpaar als vierter Ligand betrachtet.

bei welchem die *cis*-Form die stabilere ist²³), dürften bei (6a) die *cis*-Formen V und VI bevorzugt sein. Dass die *trans*-Form IV im Konformerengleichgewicht $IV \rightleftharpoons V \rightleftharpoons VI$ auch vertreten ist, geht aus der Anwesenheit einer starken Bande im IR.-Spektrum von (6a) bei $3,6 \mu$ hervor. Diese Bande ist auch im IR.-Spektrum von 1-Ketochinolizidinoxim (7a) vorhanden und tritt nach BOHLMANN²⁴) bei Piperidin-Derivaten immer dann auf, wenn das Elektronenpaar am Stickstoffatom zu mindestens zwei axialen, *trans*-ständigen C–H-Bindungen benachbart ist. Diese Situation ist nur in den *trans*-Konformationen I und IV der Verbindungen (6a) und (7a) verwirklicht.

Von den drei Konformationen IV, V und VI des 1-Ketooctahydropyrrocolinoxims (6a) erfüllt nun die *cis*-Form V am ehesten die stereoelektronische Bedingung, indem die Orbitalachse des freien N-Elektronenpaares hier um ca. 30° , bei den Formen IV und VI aber um 90 – 100° von der Achse der zu lösenden C1–C9-Bindung abweicht. Eine völlig antiparallele Orientierung der von der Fragmentierung betroffenen Elektronenpaare, wie sie in der *cis*-Form II von 1-Ketochinolizidinoxim (7a) vorliegt, lässt sich aber unter Erhaltung der natürlichen Bindungswinkel bei (6a) nicht verwirklichen. Der dadurch bedingte, energiereichere Übergangszustand der Fragmentierung von (6b) äussert sich in einer gegenüber (7b) herabgesetzten RG. Wie aber in einer folgenden Mitteilung gezeigt wird, reagieren Fünfring-ketoxim-ester bei der BECKMANN-Umlagerung ca. 20mal langsamer als entsprechende Sechsringketoxim-ester. Ein Teil des Reaktivitätsunterschiedes zwischen (6b) und (7b) von ca. 10^3 dürfte somit auf einem weiteren sterischen Faktor beruhen.

Es ist noch bemerkenswert, dass die RG von *anti*-2-Dimethylamino-cyclohexanonoxim-benzoat (5c), welches ebenfalls ein α -alkyliertes α -tert. Aminoketoxim-System darstellt, von der gleichen Grössenordnung ist wie diejenige von 1-Ketochinolizidinoxim-benzoat (7c). In der bevorzugten Konformation VII mit äquatorial orientierter Aminogruppe erfüllt ersteres die stereoelektronischen Bedingungen einer synchronen Fragmentierung. Dies gilt auch für das starr gebaute Chinclidonoxim (4a), sowie für das N-Methyl-3-piperidonoxim (3a), sofern dessen Konformation VIII mit axialer N-Methylgruppe in genügender Konzentration vertreten ist. In Anbetracht der hohen Inversionsfrequenz des N-Atoms im Piperidinring²⁵) und der einzigen axialen 1,3-Wechselwirkung der N-Methylgruppe in VIII trifft die obige Voraussetzung mit grosser Wahrscheinlichkeit zu. Nur im Falle von N-Butyl-3-pyrrolidonoxim (2a) beträgt die Abweichung der Orbitalachse des freien N-Elektronenpaares von der C2–C3-Achse ca. 60° . Dieser Wert verringert sich aber durch die Knickung im fast ebenen Fünfring²⁶) gemäss IX.

Wegen des Fehlens kinetischer Daten können im Falle der Verbindungen (2), (3) und (4) keine Rückschlüsse auf die Grösse des frangomeren Effekts gezogen werden. Die noch offenen Fragen bezüglich der noch keineswegs bewiesenen stereo-

²³) Nach neuesten Messungen besteht das Gleichgewichtsgemisch bei 100° aus 67% *cis*- und 33% *trans*-Form, H. O. HOUSE & G. H. RASMUSSEN, J. org. Chemistry 28, 31 (1963); vgl. ferner W. HÜCKEL *et al.*, Liebigs Ann. Chem. 518, 155 (1935); N. L. ALLINGER, J. org. Chemistry 21, 915 (1956); G. QUINKERT, Experientia 13, 381 (1957).

²⁴) F. BOHLMANN, Chem. Ber. 91, 2157 (1958).

²⁵) A. T. BOTTINI & J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. 80, 5203 (1958).

²⁶) J. E. KILPATRICK, K. S. FITZER & R. SPITZER, J. Amer. chem. Soc. 69, 2483 (1947).

elektronischen Voraussetzungen synchroner Fragmentierungen bei α -Aminoketoxim-Derivaten werden sich nur durch weitere Untersuchungen mit sterisch definierten Verbindungen beantworten lassen. Die bisherigen Resultate sind aber mit dem obigen stereoelektronischen Postulat im Einklang. Sie zeigen ferner, dass Fragmentierung die bevorzugte, wenn nicht die einzige Reaktion von α -Aminoketoximen verschiedenartiger Geometrie darstellt.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

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

Die α -Aminoketoxime wurden, sofern sie nicht bereits beschrieben waren, wie folgt hergestellt: 0,1 Mol des betr. α -Aminoketons (Herstellung vgl. Fussnote bei den betr. Oximen) und 0,11 Mol Hydroxylamin-hydrochlorid wurden unter Stickstoff in ca. 10 Teilen Methanol gelöst. Das sich erwärmende Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei ca. 20° stehengelassen und dann auf 0° gekühlt, wobei sich ein grosser Teil des α -Aminoketoxims als Hydrochlorid abschied. Durch Eindampfen der Mutterlauge und Kristallisation konnten weitere Mengen erhalten werden.

*1-n-Butyl-3-pyrrolidonoxim-hydrochlorid (2a-Hydrochlorid)*²⁷⁾. Aus Äthanol Nadeln, Smp. 197–199° (Zers.).

$C_8H_{17}ON_2Cl$ Ber. C 49,86 H 8,89 N 14,54% Gef. C 50,07 H 9,08 N 14,09%

*1-Methyl-3-piperidonoxim-hydrochlorid (3a-Hydrochlorid)*²⁸⁾. Aus Methanol-Isopropanol Prismen, Smp. 194°.

$C_6H_{13}ON_2Cl$ Ber. C 43,77 H 7,96 Cl 21,54% Gef. C 43,98 H 7,88 Cl 21,40%

*1-Keto-octahydro-pyrrocolinoxim-hydrochlorid (6a-Hydrochlorid)*²⁹⁾³⁰⁾. Aus Äthanol Pyramiden, Smp. 190–192° (Zers.).

$C_8H_{15}ON_2Cl$ Ber. C 50,39 H 7,93 Cl 18,60% Gef. C 50,78 H 7,90 Cl 18,48%

Freie Base (6a): Aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit konz. K_2CO_3 -Lösung und Extraktion mit Chloroform. Aus Isopropanol Tafeln, Smp. 115°.

$C_8H_{14}ON_2$ Ber. C 62,30 H 9,15 N 18,17% Gef. C 62,05 H 9,40 N 18,02%

Methojodid von (6a): Fällt aus der Lösung von (6a) und Methyljodid in Methylenchlorid aus. Aus Äthanol Smp. 240–242°.

$C_9H_{17}ON_2J$ Ber. C 36,50 H 5,79 N 9,46% Gef. C 36,49 H 5,91 N 9,63%

*1-Keto-chinolidinnoxim-hydrochlorid (7a-Hydrochlorid)*³⁰⁾. Aus Methanol Prismen, Smp. 215–216° (Zers.).

$C_9H_{17}ON_2Cl$ Ber. C 52,80 H 8,37 N 13,68% Gef. C 53,06 H 8,38 N 13,82%

Freie Base (7a): Aus Isopropanol Tafeln, Smp. 133–134°.

$C_9H_{16}ON_2$ Ber. C 64,25 H 9,59 N 16,65% Gef. C 63,99 H 9,88 N 16,49%

α -Aminoketoxim-ester

Hydrochlorid von 1-n-Butyl-3-pyrrolidinonoxim-benzoat (2c-Hydrochlorid). 1,10 g Hydrochlorid von (2a) wurden in 10 ml Aceton suspendiert, mit 1 g abs. Pyridin und 0,9 g Benzoylchlorid versetzt und das Gemisch 24 Std. geschüttelt. Das Rohprodukt wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und dann mehrmals aus Methanol-Äther umkristallisiert. 1,15 g (67%) Hydrochlorid von (2c), Smp. 150°.

$C_{15}H_{21}O_2N_2Cl$ Ber. C 60,70 H 7,13 N 9,44% Gef. C 60,82 H 7,43 N 9,69%

²⁷⁾ N. J. LEONARD *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 73, 2371 (1951).

²⁸⁾ R. E. LYLE *et al.*, J. org. Chemistry 24, 342 (1959).

²⁹⁾ G. R. CLEMO & G. R. RAMAGE, J. chem. Soc. 1932, 2969.

³⁰⁾ N. J. LEONARD, S. SWANN & J. FIGUERAS, J. Amer. chem. Soc. 74, 4620 (1952).

Hydrochlorid von 3-Chinuclidonoxim-benzoat (4c-Hydrochlorid). Aus 1 g fein pulverisiertem 3-Chinuclidonoxim-hydrochlorid³¹⁾ wurden wie oben 1,21 g (75%) Hydrochlorid von (4c) erhalten. Nach Kristallisation aus heissem Methanol, Smp. 176–177°.

$C_{14}H_{17}O_2N_2Cl$ Ber. C 59,89 H 6,10 N 9,98% Gef. C 59,68 H 6,15 N 10,10%

Hydrochlorid von anti α -Dimethylamino-cyclohexanonoxim-benzoat (5c-Hydrochlorid). 15,6 g (0,1 Mol) der Base (5a)⁴⁾ wurden in 200 ml abs. Chloroform gelöst, mit 14,0 g (0,1 Mol) Benzoylchlorid versetzt und 24 Std. stehengelassen. Nach dem Eindampfen wurde der kristalline Rückstand aus Aceton umkristallisiert, Smp. 93–95°, Ausbeute 98%. Die Verbindung zersetzt sich an der Luft nach kurzer Zeit.

$C_{15}H_{21}O_2N_2Cl$ Ber. C 60,70 H 7,13 N 9,44% Gef. C 60,55 H 7,62 N 9,16%

1-Keto-octahädropyrrocolinoxim-benzoat (6c). Zu einer Lösung von 3,0 g (19 mMol) 1-Keto-octahädropyrrocolinoxim (6a) und 10,8 ml (78 mMol) abs. Triäthylamin in 80 ml abs. Methylchlorid wurde bei –5° unter Rühren eine Lösung von 2,7 ml (23 mMol) Benzoylchlorid in 40 ml abs. Methylchlorid innerhalb 20 Min. getropft. Nach 2 $\frac{1}{2}$ -stündigem Rühren bei –5° bis 0° wurde die gelbe Lösung mit Eiswasser und fester Pottasche versetzt, die untere wässrige Phase abgetrennt und wiederholt mit Methylchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Methylchlorid-Lösungen über Magnesiumsulfat wurde im Rotationsverdampfer bei 20°/11 Torr und zuletzt im Hochvakuum bei 25°/0,1 Torr vollständig eingedampft. Der hellgelbe Rückstand lieferte aus abs. Äther 4,75 g (95%) (6c) als feine, weisse Nadeln. Nach weiterer Kristallisation aus abs. Äther Smp. 89–91° (Zers.).

$C_{15}H_{18}O_2N_2$ Ber. C 69,44 H 7,02 N 10,85% Gef. C 69,82 H 7,29 N 10,74%

1-Keto-octahädropyrrocolinoxim-acetat (6b). Eine Lösung von 771 mg (5,0 mMol) 1-Keto-octahädropyrrocolinoxim (6a) in 75 abs. Äther wurde mit 1,5 Moläquivalenten Natriumhydrid versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gehalten. Bei 0° wurde das Reaktionsgemisch mit 0,36 ml (5,1 mMol) Acetylchlorid versetzt und 14 Std. bei 0° gerührt. Nach dem Abfiltrieren der anorganischen Salze und Eindampfen des Filtrates im Wasserstrahlvakuum blieben 980 mg (100%) reines (6b) als gelbes Öl zurück.

$C_{10}H_{16}O_2N_2$ Ber. C 61,20 H 8,22 N 14,28% Gef. C 61,46 H 8,49 N 14,26%

1-Keto-chinolidinnoxim-acetat (7b). Die analoge Umsetzung von 1,01 g (6 mMol) (7a) mit 1,5 Moläquivalenten Natriumhydrid und 0,43 ml (6 mMol) Acetylchlorid lieferte 1,262 g (7b) als gelbes Öl, welches sich nicht weiter reinigen liess.

cis-Hydrindan-1-on-oxim-pikryläther (14e) wurde nach der Methode von HUISGEN³²⁾ aus dem Oxim, Smp. 100–101° (Lit.⁶⁾ Smp. 100°) mit Pikrylchlorid hergestellt und aus Benzol/Petroläther kristallisiert, Smp. 95–96°. Ausbeute 70%.

$C_{15}H_{16}O_7N_4$ Ber. C 49,45 H 4,43 N 15,38% Gef. C 49,70 H 4,55 N 15,32%

trans-1-Decalnoxim-pikryläther (15e) wurde nach ARTZ⁹⁾ aus *trans*-1-Decalnoxim (15a)³³⁾ durch Bereitung dessen Na-Salzes mit NaH und Umsatz mit Pikrylchlorid hergestellt. Aus Benzol/Pentan Nadeln Smp. 214–217° (Umwandlung bei 115°).

$C_{16}H_{18}O_7N_4$ Ber. C 50,79 H 4,80 N 14,81% Gef. C 51,08 H 4,96 N 14,75%

2-Cyano-piperidin (30) wurde in Abänderung des Verfahrens von BÖHME und Mitarbeitern³⁴⁾ aus α -Tripperidein³⁵⁾ und Kaliumcyanid und Salzsäure statt mit reiner Blausäure wie folgt hergestellt.

Eine wässrige Lösung von 125 g (1,92 Mol) Kaliumcyanid in ca. 200 ml Wasser wurde im Abzug unter Eiskühlung vorsichtig bis zum pH-Wert 7 mit konz. Salzsäure versetzt. Anschliessend wurden noch weitere 50 ml konz. Salzsäure zugegeben und mit Wasser auf ein Volumen von 700 ml aufgefüllt. Dann wurden im Laufe von einer halben Stunde unter Rühren bei 0° 20,0 g (80 mMol) α -Tripperidein³⁵⁾ zugegeben. Nach weiterem 4-stündigem Rühren bei 10–20° wurde

³¹⁾ L. H. STERNBACH & S. KAISER, J. Amer. chem. Soc. 74, 2215 (1952).

³²⁾ R. HUISGEN *et al.*, Liebigs Ann. Chem. 602, 127 (1957).

³³⁾ W. HÜCKEL, Liebigs Ann. Chem. 441, 1 (1925).

³⁴⁾ H. BÖHME, H. ELLENBERG, O. E. HERBOTH & W. LEHNERS, Chem. Ber. 92, 1608 (1959).

³⁵⁾ C. SCHÖPF, H. ARM & H. KRIMM, Chem. Ber. 84, 698 (1951).

das Gemisch mit festem Kaliumhydroxid unter Eiskühlung phenolphthaleinalkalisches gestellt, mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung über Pottasche getrocknet. Nach dem Abddestillieren des Äthers verblieb 2-Cyanopiperidin als farblose Flüssigkeit, Sdp. 93–95°/13 Torr (Lit. ³⁴) 82–84°/9 Torr und 90–92°/12 Torr). Ausbeute: 23,4 g (88%).

β -(2-Cyano-1-piperidyl)-propionitril (29a). 2,14 g (19,4 mMol) 2-Cyanopiperidin (30) wurden mit 3,2 g (39 mMol) wasserfreiem Natriumacetat und 1,73 ml (21 mMol) β -Brompropionitril 3 Std. auf dem Dampfbad unter öfterem Schütteln erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch bei 0° in wenig Wasser gelöst, mit Äther überschichtet und die wässrige Phase unter Schütteln mit Pottasche gesättigt. Es wurde mit Äther erschöpfend extrahiert, die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Das verbleibende rohe Dinitril (29a) destillierte bei 113–115°/0,09 Torr als farblose Flüssigkeit ($n_D^{18} = 1,4850$). Ausbeute: 2,31 g (73%).

$C_9H_{13}N_3$ Ber. C 66,22 H 8,03 N 25,75% Gef. C 66,20 H 8,27 N 25,48%

Das in Äthanol bereitete Pikrat von (29a) schmolz bei 100–103°.

$C_{15}H_{16}O_7N_6$ Ber. C 45,92 H 4,11 N 21,42% Gef. C 45,80 H 4,20 N 21,17%

γ -(2-Cyano-1-piperidyl)-butyronitril (29b). 5,02 g (45,5 mMol) 2-Cyanopiperidin (30) wurden mit 7,5 g (92 mMol) wasserfreiem Natriumacetat und 4,7 ml (47 mMol) γ -Brombutyronitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. auf dem Dampfbad gerührt, bei 0° in wenig Wasser gelöst, die wässrige Lösung mit Pottasche gesättigt und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Pottasche und Verdampfen des Lösungsmittels destillierte das Dinitril (29b) bei 163–166°/12 Torr als farblose Flüssigkeit. Ausbeute: 5,80 g (72%).

Das Pikrat von (29b) wurde mit der berechneten Menge Pikrinsäure in Äthanol bereitete. Aus Methanol gelbe, körnige Kristalle, Smp. 99–101°.

$C_{16}H_{18}O_7N_6$ Ber. C 47,29 H 4,47% Gef. C 47,00 H 4,47%

Das Hydrochlorid von (29b) wurde durch Lösen der freien Base in Äther und Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff bereitete. Farblose Prismen aus Aceton/Äther. Smp. 93–94°.

$C_{10}H_{16}N_3Cl$ Ber. C 56,20 H 7,55 N 19,66% Gef. C 56,06 H 7,51 N 19,45%

Das Pikrat und das Hydrochlorid von (29b) zersetzten sich beim Umkristallisieren unter Abspaltung von Blausäure.

Fragmentierungen

Fragmentierung von 1-Butyl-3-pyrrolidinon-oxim (2a). Bei dieser und den folgenden Fragmentierungen in Gegenwart von Tosylchlorid ist es wichtig, die Reaktion so lange laufen zu lassen, bis der Geruch des Tosylchlorids verschwunden ist.

a) Tosylat (2d). Zu einer Lösung von 10,0 g (52 mMol) des Hydrochlorids von (2a) in 80 ml Wasser wurde im Laufe von 10 Std. unter kräftigem Rühren in 10 gleichen Portionen eine Lösung von 17 g KOH in 40 ml Wasser sowie 22 g fein pulverisiertes Tosylchlorid eingetragen, wobei die Temperatur 25° nicht überschritt. Allmählich bildete sich an der Oberfläche ein gelbes Öl, das am Schluss mit Chloroform extrahiert wurde. Die Chloroformextrakte wurden zweimal mit 2N HCl gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (14,1 g) wurde im Hochvakuum destilliert, Sdp. 192–193°/0,19 Torr (Bad 230°) und lieferte 13,9 g (94%) 3-(N-Butyl-N-tosyl)-amino-propionitril (17b), Sdp. 170–171°/0,06 Torr.

$C_{14}H_{20}O_2N_2S$ Ber. C 59,99 H 7,14 N 9,99% Gef. C 60,01 H 7,04 N 9,85%

Aus dem Salzsäureextrakt wurde ein Rückstand von 0,11 g erhalten, der nicht weiter untersucht wurde.

b) Benzolat (2c) 6,0 g (50 mMol) des Hydrochlorids von (2c) und 1,15 g (50 mMol) KOH wurden in 40 ml 80-proz. Methanol gelöst und 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit 2N Salzsäure extrahiert, die Salzsäureextrakte wurden mit fester Pottasche alkalisch gemacht und wiederum mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Pottasche und Verdampfen des Äthers verblieben 2,21 g braunes Öl, das destilliert wurde.

Die 1. Fraktion, Sdp. 63–75°/12 Torr, 1,05 g, wurde mit Tosylchlorid und Natronlauge umgesetzt, wobei 1,55 g (19%) 3-(N-Butyl-N-tosyl)-amino-propionitril (17b), Sdp. 180–185°/0,1 Torr, entstanden.

Die 2. Fraktion, Sdp. 103–106°/12 Torr, 1,06 g, wurde in Äther gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt. Nach dem Verdampfen des Äthers kristallisierten aus Äthanol-Äther 1,05 g N-Butyl-3-pyrrolidinon-oximhydrochlorid, Smp. 192–194°.

Fragmentierung von 1-Methyl-3-piperidonoxim-tosylat (3d). Zu einer Lösung von 5,0 g N-Methyl-3-piperidon-oxim-hydrochlorid (3a-Hydrochlorid) in 50 ml Wasser wurden im Laufe von 6 Std. eine Lösung von 6,8 g KOH in 15 ml Wasser sowie 17,4 g Tosylchlorid in 6 gleichen Portionen eingetragen, wobei die Temperatur von 22° auf 28° stieg. Nach kräftigem Rühren während 24 Std. wurde der weisse Niederschlag (8,4 g) abfiltriert, bei Zimmertemperatur mit wässrigem Pyridin und Wasser gewaschen und das zurückbleibende 4-(N-Methyl-N-tosyl)-amino-butyronitril (18b) (3,55 g, 46%) aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 102–103°.

$C_{12}H_{16}O_3N_2S$ Ber. C 57,12 H 6,39 S 12,71% Gef. C 57,26 H 6,37 S 12,93%

Das wässrige Filtrat wurde mit fester Pottasche gesättigt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Verdampfen des Lösungsmittels blieben 1,45 g rohes 4-Methylamino-butyronitril (18a) Sdp. 150–156°/0,7 Torr (Bd 210°), 1,35 g (44%); Rückstand 0,1 g Harz.

Zur Identifizierung des öligen (18a) wurden 0,5 g davon in 2 ml Pyridin gelöst und bei 0° mit 1,0 g festem Tosylchlorid versetzt. Nach einstündigem Stehenlassen bei 25° wurde das Gemisch mit 20 ml Wasser versetzt, wobei kristallines (18b) ausfiel. Aus Äthanol Smp. 100–102°. Ausbeute 1,117 g (91%). Die totale Ausbeute an Fragmentierungsprodukten betrug somit 90%.

In einem zweiten Versuch wurden 71% (18b) und 16% (18a) isoliert.

Fragmentierung von 3-Chinuclidon-oxim (4a). – a) *Tosylat (4d).* Zu einer Lösung von 10,0 g (57 mMol) des Hydrochlorids von (4a)³¹ und 6,4 g KOH in 30 ml Wasser wurden unter kräftigem Rühren 10,8 g fein pulverisiertes Tosylchlorid eingetragen. In Abständen von 1 Std. wurden viermal weitere Portionen von je 1,6 g KOH und 5,4 g Tosylchlorid in 7 ml Wasser eingetragen, wobei die Temperatur nie über 30° stieg. Der weisse Niederschlag von N-Tosyl-4-cyanopiperidin (19b), 10,7 g (57%), wurde abfiltriert, mit 50-proz. wässrigem Pyridin gewaschen und nach dem Trocknen aus Essigester umkristallisiert, Smp. 139–141°. Dieselbe Verbindung wurde durch Tosylierung von authentischem (19a)³⁶ erhalten.

$C_{13}H_{16}O_2N_2S$ Ber. C 59,07 H 6,10 N 10,60% Gef. C 59,07 H 5,99 N 10,47%

Das Filtrat wurde mit fester Pottasche gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Extrakte blieb ein Rückstand von 2,5 g (40%) 4-Cyanopiperidin (19a). Aus Benzol/Petroläther, Smp. 95–96° (Lit.-Smp. ³⁶) 98–100°. Totale Ausbeute an Fragmentierungsprodukten 97%.

b) *Benzoat (4c).* 6,0 g (48 mMol) des Hydrochlorids von (4c) und 1,20 g (48 mMol) KOH wurden in 80-proz. Methanol gelöst und 3 Std. auf 60° erhitzt. Nach dem Eindampfen der Lösung am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mit 10-proz. Pottaschelösung versetzt und 3 Tage mit einem KÜTSCHER-STEUDEL-Apparat mit Äther extrahiert. Aus dem Äther kristallisierten 0,95 g (32%) 3-Chinuclidonoxim (4a). Aus Alkohol/Äther farblose Prismen, Smp. 210° (sublimiert), Misch-Smp. mit authentischem Material³¹ ohne Depression. Beim Eindampfen der Ätherlösung kristallisierten 1,30 g (55%) 4-Cyanopiperidin (19a), Smp. 96–97°.

Fragmentierung von anti- α -Dimethylamino-cyclohexanon-oxim (5a). – a) *Tosylat (5d).* 4 g (26 mMol) (5a) wurden in einer Lösung von 4,4 g (78 mMol) KOH in 20 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit 15 g (78 mMol) Tosylchlorid in drei Portionen im Laufe einer Stunde versetzt. Das Gemisch erwärmte sich dabei auf 35°. Nach dreistündiger Reaktion wurde die wässrige Lösung mit Methylenchlorid extrahiert; die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand wurde mehrmals mit Petroläther ausgekocht, die vereinigten Petrolätherextrakte eingedampft und der Rückstand aus Benzin (Sdp. 60–80°) umkristallisiert. Dabei wurden 4,41 g (86%) Dimethyltosylamid, Smp. 100–101°, erhalten.

Der in Petroläther unlösliche Teil wurde im Hochvakuum destilliert, Sdp. 177–180°/0,1 Torr und ergab 2,7 g (77%) 1,9-Dicyano-4-formyl-nonen-(4) (21). p-Nitrophenylhydrazon von (21): Orange Prismen aus Äthanol, Smp. 84–85°.

$C_{18}H_{21}O_2N_5$ Ber. C 63,65 H 6,24 N 20,64% Gef. C 63,73 H 6,26 N 20,41%

³⁶) C. A. GROB & E. RENK, Helv. 37, 1672 (1954).

Bei der Wiederholung dieses Versuchs wurde der Rückstand der Methylchlorid-Extrakte direkt im Hochvakuum destilliert und so Dimethyltosylamid, Sdp. 135–137°/0,1 Torr, in 92-proz. Ausbeute gewonnen.

b) *Benzoat (5c)*. Kurzes Erwärmen einer Lösung von (5c) in 80-proz. Äthanol lieferte nach Eindampfen und Extraktion des Rückstandes mit Methylchlorid das obige 1,9-Dicyano-4-formyl-nonen-(4) (21), Sdp. 177–180°/0,1 Torr, in 81-proz. Ausbeute.

Fragmentierung von 1-Keto-octahydropyrrocolinoxim (6a). – a) *Mit Tosylchlorid in Gegenwart von Cyanidionen*. In die Lösung von 1,0 g (5,2 mMol) Hydrochlorid von 1-Keto-octahydropyrrocolin-oxim-hydrochlorid (6a), 1,0 g (17,8 mMol) Kaliumhydroxid und 3 g (46 mMol) Kaliumcyanid in 15 ml Wasser wurden bei 30° zehn Portionen von je 0,20 g (insgesamt 11,3 mMol) Tosylchlorid innerhalb 2 Std. eingetragen. Darauf wurde kurz auf 70° erwärmt, die schwach gelbliche Lösung nach dem Abkühlen mit fester Pottasche gesättigt und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherextrakte mit fester Pottasche und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand destilliert, 0,84 g (99%) β -(2-Cyano-1-piperidyl)-propionitril (29a), Sdp. 103–104°/0,03 Torr unter teilweiser Zersetzung. Dieses lieferte mit der berechneten Menge Pikrinsäure in Äthanol gelbe, zersetzliche Prismen, Smp. 100–103°, Misch-Smp. mit authentischem Pikrat von (29a) ohne Depression.

b) *Mit Tosylchlorid ohne Cyanidionen*. Zu einer Lösung von 3,0 g (53,5 mMol) Kaliumhydroxid und 2,5 g (13,1 mMol) Hydrochlorid von (6a) in 25 ml Wasser wurden unter kräftigem Rühren 5,5 g (31,2 mMol) feinpulverisiertes Tosylchlorid eingetragen. Nach 15 Min. war die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 40° gestiegen, worauf auf 20° gekühlt wurde. Es trat eine deutliche Veränderung der Kristallform des zugegebenen, grobkörnigen Tosylchlorids ein, dessen zuerst farblose Oberfläche gelb und dann braun wurde. Nach 1 Std. wurde von ca. 2 g unverändertem Tosylchlorid abfiltriert, das wässrige Filtrat unter Eiskühlung mit fester Pottasche versetzt und der ausfallende Niederschlag mit einer Glasfritte abfiltriert. Das Filtrat wurde fünfmal mit total 400 ml Chloroform extrahiert, wobei mit dem frischen Chloroform immer wieder der Niederschlag auf dem Filter nachgewaschen wurde. Die Chloroformextrakte wurden über Pottasche getrocknet und eingedampft, wobei 1,92 g eines rasch kristallisierenden Öls zurückblieben. Dieses bei 100–110°/0,2 Torr sublimiert, ergab 1,55 g (76,7%) farblose Kristalle von 2-Oxo-1-aza-chinolizidin (26), Smp. 135–145°; aus Isopropanol farblose Blättchen, Smp. 144–145°, welche mit authentischem (26)¹¹ identisch waren (Lit.-Smp.¹¹) 140–142°). Als Rückstand der Sublimationen blieben 0,33 g braunes zähes Harz, welches nicht weiter untersucht wurde. Die Ausbeute an Lactam (26) ist stark von den Reaktionsbedingungen abhängig. In zwei weiteren Versuchen wurde es in 58-, bzw. 63% Ausbeute erhalten.

c) *1-Keto-octahydropyrrocolin-oxim-acetat (6b) in Gegenwart von Cyanidionen*. 6,51 g (0,1 Mol) Kaliumcyanid wurden in Wasser gelöst und die Lösung mit Salzsäure auf pH 7 gebracht (Gesamt-volumen 50 ml). Dann wurde mit 1,963 g (10 mMol) 1-Keto-octahydropyrrocolin-oxim-acetat (6b) in 200 ml Äthanol versetzt und 14 Std. bei 5° und 6 Std. bei 25° geschüttelt. Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure wurde im Rotationsverdampfer bei 60°/11 Torr eingedampft und der weisse Rückstand in wenig Wasser aufgenommen. Die Basen wurden mit konz. wässriger Pottaschelösung freigesetzt, mit Äther extrahiert und die Ätherlösung über Pottasche getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende β -(2-Cyano-1-piperidyl)-propionitril (29a) destillierte bei 103–104°/0,03 Torr, Ausbeute 1,502 g (92%).

d) *1-Keto-octahydropyrrocolin-oxim-benzoat (6c) in Gegenwart von Cyanidionen*. Eine wässrige Lösung von 11,1 g (170 mMol) Kaliumcyanid wurde mit konz. Salzsäure auf pH 7 eingestellt und mit dem vierfachen Volumen Äthanol versetzt. Unter kräftigem Rühren wurden 4,40 g (17 mMol) 1-Keto-octahydropyrrocolin-oxim-benzoat (6c) zugegeben. Nach 18-stündigem Rühren bei 45° wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und bei 50°/11 Torr eingedampft. Der weisse Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und die Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung hinterblieben 1,8 g (90%) Benzoesäure. Nach dem Sättigen obiger wässriger Lösung mit Pottasche, Extraktion mit Äther, Trocknen der ätherischen Lösung über Pottasche und Eindampfen des Lösungsmittels blieben 2,75 g (99%) einer gelben Flüssigkeit zurück, welche bei der Destillation bei 103–104°/0,03 Torr 2,10 g (92%) farbloses β -(2-Cyano-1-piperidyl)-propionitril (29a) ergaben.

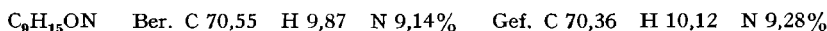
Fragmentierung von 1-Keto-chinolizidinnoxim (7a). – a) *Mit Tosylchlorid in Gegenwart von Cyanidionen*. 4,0 g (19,6 mMol) 1-Keto-chinolizidin-oxim-hydrochlorid (7a-Hydrochlorid) wurden

mit 3,8 g (68 mMol) Kaliumhydroxid und 12 g Kaliumcyanid in 30 ml Wasser gelöst und bei 60° im Laufe von 8 Std. in 10 Portionen mit 8 g Tosylchlorid versetzt. Nach 4 Std. wurde abgekühlt und die alkalische Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherextrakte mit Pottasche wurde eingedampft und das zurückbleibende γ -(2-Cyano-1-piperidyl)-butyronitril (29b) bei 163–166°/12 Torr destilliert. Ausbeute 3,40 g (98%). Dieses wurde mit Pikrinsäure in Äthanol versetzt und das gebildete Pikrat aus Methanol umkristallisiert, Smp. 99–101°; Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen authentischen Pikrat von (29b) 98–101°.

Bei der analogen Umsetzung von (7a) ohne Kaliumcyanid schied sich bald eine braune Paste ab, welche unverändertes Tosylchlorid und Oxim (7a) einschloss und aus welcher kein definiertes Produkt isoliert werden konnte.

b) *Mit dem Acetat (7b) in Gegenwart von Kaliumcyanid.* Eine wässrige Lösung von 3,92 g (60 mMol) Kaliumcyanid wurde mit konz. Salzsäure versetzt, bis das pH 7 betrug. Zu der Lösung (20 ml) wurden 80 ml Äthanol zugefügt, wobei die Salze teilweise ausfielen. Nach Zugabe von 1,262 g (6 mMol) (7b) bei 0° wurde das Gemisch 1 Std. bei 0° und 10 Std. bei 20° gerührt. Dann wurde mit Salzsäure auf Kongo angesäuert und im Rotationsverdampfer bei 50°/11 Torr eingedampft. Der weiße Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit fester Pottasche versetzt und das freigesetzte Amin in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde über Pottasche getrocknet, eingedampft und das als gelbes Öl zurückbleibende γ -(2-Cyano-1-piperidyl)-butyronitril bei 163–166°/12 Torr destilliert, wobei sich die Verbindung unter Abspaltung von Blausäure teilweise zersetzte. Ausbeute 950 mg (90%).

BECKMANN-Umlagerung von *cis-Hydrindan-1-on-oxim (14a)*. Eine Lösung von 6,0 g (39,2 mMol) *cis*-Hydrindan-1-on-oxim (14a)⁶ in 200 ml Dioxan wurde mit 6,24 g (156 mMol) Natriumhydroxid in 300 ml Wasser versetzt und bei 0° während einer halben Stunde unter Rühren mit 14,88 g (78 mMol) Tosylchlorid versetzt. Nach weiterem 20-stündigem Rühren bei 25° wurde bei 60°/12 Torr eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mehrmals mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylchlorid-Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand blieben 6,0 g (100%) rohes *cis*-Octahydrocarbostyryl (22). Aus Aceton farblose Prismen, Smp. 128–130° (Lit.-Smp.⁷) 129°.



1,0 g (6,5 mMol) *cis*-Octahydrocarbostyryl (22) wurden mit einer Suspension von 0,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Äther unter Rühren 22 Std. unter Rückfluss erhitzt. Bei 0° wurde sorgfältig mit 8 ml Wasser zersetzt, die Ätherlösung dekantiert und der weiße Niederschlag mehrmals mit Äther extrahiert. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der vereinigten ätherischen Lösungen zurückbleibende rohe *cis-Decahydrochinolin* lieferte ein *Pikrat* vom Smp.

Tabelle 3. *Solvolyse von 0,001M 1-Keto-octahydropyrrocolin-oxim-benzoat (6c) in «80-proz.» Äthanol in Gegenwart von Triäthylamin (0,002M) bei 50,0°*

Zeit	L_t	$L_\infty - L_t$	$\log \frac{L_\infty - I_0}{L_\infty - L_t}$	$k \cdot 10^3$
0	29,0	61,0		
300	60,2	29,8	0,312	2,38
360	64,3	25,7	0,376	2,41
420	67,8	22,2	0,440	2,41
480	70,7	19,3	0,500	2,40
540	73,2	16,8	0,560	2,39
600	75,7	14,3	0,630	2,42
660	77,7	12,3	0,696	2,42
720	79,3	10,7	0,756	2,42
780	80,9	9,1	0,827	2,44
840	82,2	7,8	0,894	2,45
∞	90,0	—		

$$k_m = 2,41 (\pm 0,02) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$$

141–142°, (Lit.-Smp.⁷⁾ 142–145°). Mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin wurde cis-Benzoyl-decahydrochinolin erhalten. Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton 99–100° (Lit.-Smp.⁷⁾ 96°).

Kinetik. Sämtliche RG-Messungen wurden auf konduktometrischem Wege mit einem Philips direktanzeigenden Leitfähigkeitsgerät, Modell PR 9501, bei einer Messfrequenz von 80 Hz durchgeführt. Bei diesem Apparat wird die Zunahme der Leitfähigkeit vom Konduktometer als Stromstärke-Änderung (maximal 200 mA) registriert und über einen Widerstand von 1000 Ohm als Spannungsänderung (maximal 200 mV) auf einen Philips Recorder Modell PR 4069 M/00 übertragen.

Als Messzelle wurde ein 30-ml Lanhals-Rundkolben mit Schliffstopfen verwendet, an welchem die in die Messlösung tauchenden Platinelektroden von je 60 mm² Fläche und 6 mm Abstand befestigt waren. Der Thermostat wies eine Genauigkeit von $\pm 0,05^\circ$ auf. Das «80-proz.» Äthanol wurde durch Mischen von 1000 g abs. Äthanol und 317,5 g dest. Wasser hergestellt, Dichte bei 23,5° = 0,8526 g/ml. Das Triäthylamin wurde als eingestellte Lösung in «80-proz.» Äthanol zur Lösung des Oxim-Derivates in «80-proz.» Äthanol gegeben. Die Reaktion erster Ordnung wird als logarithmische Kurve registriert, wobei die Leitfähigkeit L als Ordinate in einem willkürlichen Maßstab, und die Zeit t als zugehöriger Abszissenwert, der durch den Papiervorschub bedingt ist, abgelesen werden. Zur Berechnung der RG-Konstanten erster Ordnung nach

$$k = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{L_\infty - L_0}{L_\infty - L_t}$$

der Gleichung wurden 10–15 Kurvenprodukte zwischen der ersten und dritten Halbwertszeit verwendet. Aus den jeweiligen Konstanten wurde die mittlere RG-Konstante k_m und deren mittlere Abweichung berechnet. Tabelle 3 zeigt eine typische Messreihe.

Bei langsam verlaufenden Solvolysen wurde der Endwert L_∞ nach der Methode von GUGGENHEIM³⁷⁾ mittels der Gleichung

$$L_\infty = \frac{L_2 - L_1)^2}{2 \cdot L_2 - L_1 - L_3} + L_1$$

berechnet³⁸⁾. Dabei sind L_1 , L_2 und L_3 jeweils um eine konstante Zeit (ca. 1 Halbwertszeit) auseinanderliegende Leitfähigkeits-Werte.

SUMMARY

The only observable reaction of the *p*-toluene sulfonates of six mono- and bicyclic α -aminoketoximes (2d–7d) is fragmentation to carbimonium salts (8–13). The fragmentation product of 1-keto-octahydropyrrocolineoxime-tosylate (6d), *viz.* the carbimonium salt (12), undergoes spontaneous ring closure to 2-oxo-1-azaquinolizidine (26). The intermediate (12) in this fragmentation-recombination reaction can be intercepted by cyanide ion, yielding β -(2-cyano-piperid-1-yl)-propionitrile (29a).

Ionisation rates of 1-keto-octahydropyrrocolineoxime-acetate (6b) and 1-keto-quinolizidineoxime-acetate (7b) are much higher than those calculated for the corresponding homomorphous compounds, namely 1-hydrindanoneoxime-acetate (14b) and 1-decaloneoxime-acetate (15b). This frangomeric acceleration, which is of the order 10^4 and 10^8 for (6b) and (7b) respectively, confirms the synchronous mechanism of fragmentation of α -aminoketoxime esters.

A marked steric control of this five-centre reaction is observed, the quinolizidine derivative (7b) reacting 10^8 times as fast as the pyrrocoline derivative (6b). As shown by conformational analysis only the *cis* conformation II of (7b) meets the optimal stereoelectronic requirements for synchronous fragmentation.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

³⁷⁾ E. A. GUGGENHEIM, Philosophical Magazine 2, 538 (1926).

³⁸⁾ In der 2. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 45, 1672 (1962), ist versehentlich der Summand L_1 in der Formel von GUGGENHEIM weggelassen worden.