

15. BECKMANN-Umlagerung und Fragmentierung. II. Teil. Versuche zur 7-Zentren-Fragmentierung von γ -Aminoketoximen

Fragmentierungsreaktionen, 19. Mitteilung

von **H. P. Fischer**¹⁾ und **C. A. Grob**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

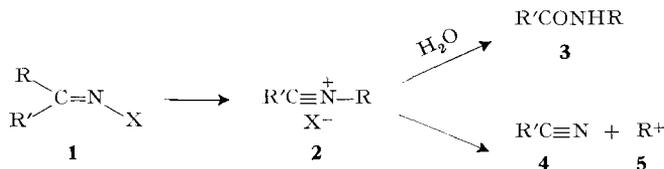
(30. XI. 67)

Summary. The occurrence of so-called synchronous 7-centre-fragmentation has been excluded for γ -amino-ketoxime derivatives N-C-C-C-C=N-X. Fragmentation may occur, however, by another route.

Reaction rates of the *p*-toluenesulfonates of (4-quinuclidinyl)-methyl-ketoxime (**10b**) and (3 β -tropanyl)-methyl-ketoxime (**14b**) in 80% ethanol and the resulting products have been determined. Whereas the latter γ -aminoketoxime underwent quantitative BECKMANN rearrangement to 3 β -acetylamino-tropane (**29**), the former yielded 3% fragmentation products besides rearranged 4-acetylamino-quinuclidine (**13**).

A kinetic study reveals that both **10b** and **14b** react *via* the rearranged nitrilium ions **12a** and **16a**, respectively. In the case of the N-(4-quinuclidinyl)-acetonitrilium ion (**12a**) 5-centre-fragmentation competes with hydration to the amide **13**.

Die bisherige Untersuchung der Reaktivität von α -di- und -tri-substituierten Ketoxim-Derivaten **1** (z. B. R = *t*-butyl) hat ergeben, dass die BECKMANN-Umlagerung zu Amid **3** von der BECKMANN-Fragmentierung zu Nitril **4** und dem Carbenium-Ion **5** (R⁺ z. B. (CH₃)₃C⁺) begleitet wird, und dass das Nitrilium-Ion **2** eine gemeinsame Vorstufe darstellt [1].

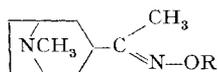


Die Ausbeute an Amid **3** bzw. an den Fragmentierungsprodukten **4** und **5** hängt somit von der relativen Geschwindigkeit ab, mit der das Nitrilium-Ion **2** einerseits Wasser addiert und andererseits in Nitril und Carbenium-Ion zerfällt. Besitzt aber die Gruppe R eine hohe elektrofuge Aktivität, wie bei α -Aminoketoxim-Derivaten **6**, so tritt anstatt der Umlagerung eine direkte Fragmentierung ein (Schema) [2].

Es war nun von Interesse, das Verhalten von γ -Aminoketoximen **7** zu untersuchen, weil sie sich als Äthyloge [3] von α -Aminoketoximen **6** entweder direkt gemäss a) (Schema) fragmentieren oder aber durch eine BECKMANN-Umlagerung in ein fragmentierbares Nitrilium-Ion **8** übergehen könnten. Im ersten Fall a) würde es sich um

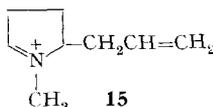
¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Technisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

Somit konkurrieren im Falle des Nitrilium-Ions **16a** die Wasseranlagerung zu 3 β -Acetylamintropan (**17**) und die 5-Zentren-Fragmentierung zu **15**.

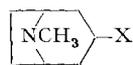


14a R = H

b R = *p*-CH₃C₆H₄SO₂

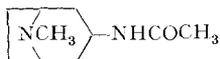


15



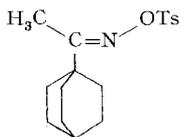
16a X = $-\overset{+}{N}\equiv C-CH_3$

b X = Cl

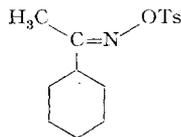


17 (= **29**)

In beiden Fällen **10a** und **14a** war die Frage nach dem Reaktionsweg durch Bestimmung der Produkte der Reaktion der *p*-Toluolsulfonate **10b** und **14b** in 80-proz. Äthanol abzuklären. Eine allfällige direkte Fragmentierung sollte sich in einer gegenüber einer homomorphen Vergleichsverbindung ohne γ -Stickstoffatom erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit äussern. Denn bei einer synchronen 7-Zentren-Fragmentierung wird die Ionisation durch die γ -Aminogruppe unterstützt. Aus diesem Grunde wurden die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Tosylate **10b** und **14b** in 80-proz. Äthanol gemessen und mit denjenigen der Tosylate der «homomorphen» Oxime, nämlich *anti*-(1-Bicyclo[2.2.2]octyl)-methyl-ketoxim (**18**) und *anti*-Cyclohexyl-methyl-ketoxim (**19**), verglichen.



18



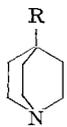
19

Resultate. Das bisher unbekannte 4-Acetylchinuclidin (**20**) wurde durch Umsetzung von 4-Cyanchinuclidin (**21**) [8] mit Methyllithium hergestellt. Bei der Oximierung entstand ausschliesslich die *anti*-Form des (4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxims (**10a**), denn bei der BECKMANN-Umlagerung des *p*-Toluolsulfonats **10b** in 50-proz. wässrigem Dioxan entstand in 97% Ausbeute das 4-Acetylamino-chinuclidin (**22**)⁴⁾. Ausserdem entstand durch Fragmentierung das Imonium-Salz **11** bzw. dessen Hydrolyseprodukt 4-Methylenpiperidin (**26a**). Dieses wurde in Form des bekannten *p*-Toluolsulfonamids **26b** [6] in 3% Ausbeute isoliert.

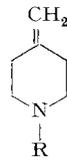
Die Struktur des 4-Acetylamino-chinuclidins (**22**) konnte durch die folgenden Reaktionen bewiesen werden: 4-Cyanchinuclidin (**21**) wurde über das Amid **23** nach HOFMANN zum Urethan **24** abgebaut. Hydrolyse letzterer Verbindung lieferte 4-Aminochinuclidin (**25**), dessen N-Acetyl-Derivat mit dem obigen Amid **22** identisch war.

Das 3 β -Acetyltropan (**27**) wurde durch Umsetzung des bekannten 3 α -Cyanotropans (**28**) [10] mit Methyllithium erhalten, wobei Epimerisierung zum 3 β -Derivat

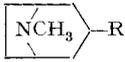
⁴⁾ Zum «*trans*-Prinzip» der Umlagerung vgl. [9].



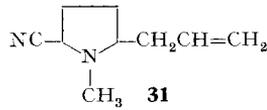
- 20** R = COCH₃
21 R = CN
22 R = NHCOCH₃ (= **13**)
23 R = CONH₂
24 R = NHCOOCH₃
25 R = NH₂



- 26 a** R = H
b R = SO₂C₆H₄CH₃



- 27** R = COCH₃
28 R = CN
29 R = NHCOCH₃ (= **17**)
30 R = NH₂



31

eintrat. Mit Hydroxylamin entstand einheitliches *anti*-(3 β -Tropanyl)-methyl-ketoxim (**14a**), denn die BECKMANN-Umlagerung des Tosylats (**14b**) lieferte 3 β -Acetylamino-tropan (**29**) in praktisch quantitativer Ausbeute⁴). Dabei entstand kein Pyrrolinium-Salz **15** durch Fragmentierung⁵). Die Identifizierung des 3 β -Acetylamino-tropan erfolgte durch Vergleich mit einer Probe, welche durch Acetylierung des bekannten 3 β -Aminotropan (**30**) [11] erhalten wurde.

Die Reaktionsgeschwindigkeits-(RG)-Konstanten der *p*-Toluolsulfonate des (4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxims (**10b**) und des (3 β -Tropanyl)-methyl-ketoxims (**14b**)

Tabelle 1. RG-Konstanten erster Ordnung in 80-Vol.-proz. Äthanol ($c = 0,001M$) mit Triäthylamin ($c = 0,002M$)

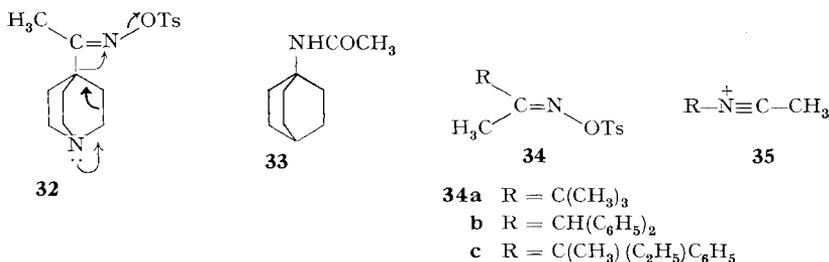
Mittlere Abweichung vom Mittelwert $\pm 1\%$

 R =	Temp. °C	$k \cdot 10^5$ (s ⁻¹)	$k_{rel}^{23^\circ}$	H^\ddagger kcal/Mol	S^\ddagger cal/°
 (10b)	23,0	39,6	0,078	22,7	2,5
	30,0	104			
	43,0	486			
 (18b)	0,0	28,0	1	20,1	-1,4
	23,0	510			
	30,0	1160			
 (14b)	23,0	311	0,19		
	30,0	560			
 (19b)	0,0	101	1	18,6	-4,2
	23,0	1610			
	30,0	3150			

⁵) Das Pyrrolinium-Salz **15** lässt sich als Additionsverbindung **31** mit Cyanid-Ion leicht isolieren [7].

wurden in 80-proz. Äthanol gemessen. Die bei mehreren Temperaturen bestimmten Werte sind in der Tab. 1 aufgeführt. Die Konstanten von *anti*-(1-Bicyclo[2.2.2]octyl)-methyl-ketoxim-tosylat (**18**) und von *anti*-Cyclohexyl-methyl-ketoxim-tosylat (**19**) sind einer früheren Arbeit entnommen [1].

Diskussion. Während das (3 β -Tropanyl)-methyl-ketoxim-tosylat (**14b**) ausschliesslich unter BECKMANN-Umlagerung zum Amid **17** reagiert, entsteht beim (4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxim-tosylat (**10b**) ausser dem Amid **13** eine geringe Menge (3%) des Fragmentierungsproduktes, nämlich des 4-Methylenpiperidins (**26a**). Es besteht somit kein Zweifel, dass in beiden Fällen vorwiegend eine Umlagerung zu den entsprechenden Nitrilium-Ionen **12a** bzw. **16a** eintritt. Die Frage ist, ob die geringe Menge von 4-Methylenpiperidin (**26a**), welches aus **10b** gebildet wird, einer synchronen 7-Zentren-Fragmentierung gemäss **32** oder einer 5-Zentren-Fragmentierung des N-(4-Chinuclidinyl)-acetonitrilium-Ions (**12a**) entstammt.



Diese Frage lässt sich durch Vergleich der RG des (4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxim-tosylates (**10b**) mit jener des homomorphen (1-Bicyclo[2.2.2]octyl)-methyl-ketoxim-tosylats (**18**), welches ausschliesslich unter BECKMANN-Umlagerung zum Amid **33** reagiert [12], entscheiden. Da das γ -Aminoketoxim-tosylat **10b** ca. 13mal *langsamer* reagiert als das homomorphe **18**, fällt eine durch das γ -Stickstoffatom unterstützte 7-Zentren-Fragmentierung gemäss **32** ausser Betracht. Die Resultate sprechen vielmehr für eine RG-bestimmende Umlagerung zum Nitrilium-Ion **12a**, dem Vorläufer des mehrheitlich gebildeten Amids **13**. Ein geringer Teil, nämlich 3%, erleidet eine 5-Zentren-Fragmentierung zum Imonium-Salz **11**, wie es bereits für 4-Bromchinuclidin (**12b**) nachgewiesen worden ist [6]. Im Gegensatz dazu reagiert das Nitrilium-Salz **16a**, welches durch Umlagerung von **14b** entsteht, ausschliesslich unter Wasseranlagerung zum Amid **17** weiter.

Tabelle 2. RG-Konstanten und Fragmentierungsgrad bei *anti*-R-methyl-ketoxim-tosylaten in 80-proz. Äthanol

$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{OTs} \\ \text{R} = \end{array}$	$k \cdot 10^5$ (23°)	Fragmentierungsgrad in %	R-Cl $k \cdot 10^5$ (25°)
C(CH ₃) ₃ ^{a)}	931	10	0,924
C(CH ₃)(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅ ^{a)}	878	80	528
CH(C ₆ H ₅) ₂ ^{a)}	43,1	54	172
4-Chinuclidinyl ^{b)}	39,6	3	0,01 ^{c)}

a) Vgl. [1]; b) diese Arbeit; c) unveröffentlichte Versuche.

Für eine BECKMANN-Umlagerung zum Nitrilium-Salz **12a** spricht auch der Vergleich der RG und des Fragmentierungsgrades des (4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoximtosylates (**10b**) mit den entsprechenden Werten der α -di- und -trisubstituierten Ketoximtosylate **34a**, **b** und **c** (Tab. 2). Wie früher gezeigt wurde [1], fragmentieren sich letztere Verbindungen über die entsprechenden Nitrilium-Ionen **35a**, **b** und **c**, welche im RG-bestimmenden Schritt durch Umlagerung entstehen. Daher besteht keine Parallelität zwischen der RG (Tab. 2, Kolonne 2) und dem Fragmentierungsgrad (Kolonne 3). Eine solche Beziehung ist aber zwischen dem Fragmentierungsgrad und der RG des entsprechenden Alkylchlorids R-Cl vorhanden (Kolonne 4). Letztere reagieren aber, wie die entsprechenden Nitrilium-Ionen **35**, unter Bildung von Carbenium-Ionen.

Das Ausbleiben der synchronen 7-Zentren-Fragmentierung bei diesen γ -Aminoketoximen ist nicht ganz unerwartet. Obwohl dieser Mechanismus auf Grund stereoelektronischer Erwägungen (Antiperiplanarität der 3 gelösten Bindungen und des N-Elektronenpaares) realisierbar erscheint, besteht Grund zur Annahme, dass er energetisch gegenüber der 5-Zentren-Fragmentierung von α -Aminoketoximen stark benachteiligt ist. Vergleicht man nämlich die bei der 5-Zentren-Fragmentierung und die bei der 7-Zentren-Fragmentierung gelösten und neu gebildeten Bindungen (vgl. Schema, S. 154), so stellt man fest, dass in letzterem Fall eine C–C-Bindung mehr gelöst wird und dass dafür aus einer C–C-Bindung eine C=C-Bindung gebildet wird. Da die Energie der C–C-Einfachbindung ca. 82,6 kcal/Mol beträgt und durch die Bildung der olefinischen Doppelbindung nur 63,2 kcal/Mol frei werden, sind die Produkte der 7-Zentren-Fragmentierung um ca. 20 kcal/Mol energiereicher als diejenigen der 5-Zentren-Fragmentierung, d. h. die erste Reaktion ist um diesen Betrag weniger exotherm. Dieses Defizit muss sich bereits im Übergangszustand der 7-Zentren-Fragmentierung auswirken und dessen Energie erheblich anheben⁶⁾. Es ist daher plausibel, dass in diesem Falle die BECKMANN-Umlagerung dominiert⁷⁾.

Bemerkenswert ist der Befund, dass die BECKMANN-Umlagerung des (4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoximtosylats (**10b**) ca. 13mal langsamer verläuft als jene des homomorphen (1-Bicyclo[2.2.2]octyl)-methyl-ketoximtosylats (**18**). Da die sterischen Faktoren bei beiden Verbindungen praktisch identisch sind, muss die geringere Wanderungsgeschwindigkeit des Chinuclidin-Restes dem elektronenziehenden Effekt des Stickstoffatoms zuzuschreiben sein. Die Herabsetzung der Wanderungsgeschwindigkeit aromatischer Gruppen durch elektronenziehende Substituenten ist öfters beobachtet worden [13]. Doch liegt unseres Wissens keine quantitative Untersuchung des Einflusses des induktiven Effektes von Heteroatomen auf die Geschwindigkeit der BECKMANN-Umlagerung vor.

In diesem Zusammenhang ist interessant, dass der 3β -Tropanyl-Rest in **14b** ca. 5mal rascher wandert als der 4-Chinuclidinyl-Rest in **10b**. Es ist bereits in früheren Arbeiten aufgefallen, dass der Cyclohexan-Ring eine besonders hohe Wanderungs-

⁶⁾ Der Beitrag der Aktivierungsentropie ist hier nicht berücksichtigt worden. Er dürfte aber klein sein im Vergleich zur Aktivierungsenthalpie.

⁷⁾ In Fällen, wo aus C–O-, C–N- und N–N-Bindungen C=O-, C=N- und N=N-Bindungen entstehen oder wo C=N- und N=N-Bindungen in C \equiv N und N \equiv N übergehen, sollte auf Grund der Bindungsenergie die Tendenz zur 7- oder Mehr-Zentren-Fragmentierung zunehmen.

geschwindigkeit zeigt [1] [14]. Im vorliegenden Fall dürfte aber auch der grössere effektive $-I$ -Effekt des Chinuclidin-Restes eine Rolle spielen.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze unterhalb $200^\circ \pm 1^\circ$, darüber $\pm 2^\circ$. Die Sdp. sind nicht korrigiert.

(4-Chinuclidinyl)-methyl-keton (**20**). In einem Vierhalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter wurden unter Stickstoff 7 g (1,00 Mol) geschnittenes Lithium-Band in 500 ml abs. Äther tropfenweise mit 3 g CH_3J versetzt. Nach Einsetzen der Reaktion wurden weitere 72 g CH_3J (total 75 g; 0,49 Mol) in 240 ml abs. Äther während 2 Std. so zugetropft, dass der Äther leicht siedete. Nach 4 Std. wurde der Äther bis auf 100 ml abdestilliert und durch 500 ml abs. Benzol ersetzt. Die Destillation des Lösungsmittels wurde so lange fortgesetzt, bis aller Äther entfernt war. Bei 20° wurden 10,0 g (0,073 Mol) 4-Cyanichinuclidin [8] in 200 ml abs. Benzol zugetropft und das Reaktionsgemisch, aus dem ein weisser Niederschlag ausgefallen war, unter heftigem Rühren 60 Std. unter Rückfluss gekocht (Bad 120°). Nach dem Abkühlen wurden die grösseren Lithium-Reste mit der Pincette herausgenommen und der Rest des Lithiums bei 0° unter Stickstoff durch langsames Zutropfen von 100 ml Wasser vernichtet. Die nun klare Lösung wurde mit 130 ml konz. HCl und 200 ml Wasser auf Kongo angesäuert und 5 Std. auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die wässrige Schicht abgetrennt und das Benzol noch 2mal mit 2N HCl gewaschen. Die vereinigten HCl-Extrakte wurden im Rotations-Verdampfer (RV) bei 11 Torr (Bad 50°) eingedampft, mit 50-proz. KOH auf pH 12 alkalisch gestellt und *sofort* 6mal mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Extrakte wurden kurz mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und *sofort* bei 11 Torr destilliert: Sdp. 116–118°/11 Torr, 7,1 g Ausbeute (63,4%).

Da sich das Aminoketon an der Luft nach kurzer Zeit unter Gelbfärbung zersetzte, wurde es entweder in das Hydrochlorid oder in das Oxim übergeführt. Das *Hydrochlorid* fiel beim Vereinigen einer ätherischen Lösung der Base mit der berechneten Menge einer ätherischen HCl-Lösung aus und wurde aus Methanol kristallisiert. Smp. 322° (geschlossenes Rohr, Zersetzung; Subl. ab 274°).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClON}$ (189,80) Ber. C 56,98 H 8,50 N 7,38% Gef. C 56,83 H 8,73 N 7,55%

anti-(4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxim (**10a**). 6 g (0,039 Mol) frisch destilliertes (4-Chinuclidinyl)-methyl-keton wurden mit 3,1 g (0,039 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 200 ml Methanol 1 Tag stehengelassen und anschliessend 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen kristallisierten 6,08 g des Oxim-hydrochlorids **10a** in grossen Platten aus. Nach dem Abfiltrieren wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand (1,82 g) (total 7,90 g; 100%) aus Methanol kristallisiert. Smp. 283–284° (geschlossene Kap.).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (204,71) Ber. C 52,81 H 8,37 N 13,69% Gef. C 52,97 H 8,25 N 13,52%

3,0 g Hydrochlorid wurden in 3 ml Wasser gelöst und 2N NaOH bis zur alkalischen Reaktion zugegeben. Die ausgefallenen Kristalle (2,30 g) von anti-(4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxim wurden aus Methanol umkristallisiert. Smp. 211–213° (geschlossene Kap.).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (168,23) Ber. C 64,25 H 9,59 N 16,65% Gef. C 64,17 H 9,71 N 16,84%

anti-(4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxim-p-toluolsulfonat (**10b**). 100 mg (0,6 mMol) des Oxims **10a** wurden in abs. Tetrahydrofuran (THF) gelöst, eine Suspension von Natriumhydrid (30 mg NaH) in abs. THF zugegeben und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das THF bei Raumtemp. im RV bei 11 Torr verdampft, der Rückstand in abs. Äther suspendiert, eine Lösung von 126 mg (0,66 mMol) Tosylchlorid in 2 ml abs. Äther zugefügt und 6 Std. bei 24° geschüttelt. Das ausgefallene Salz wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft, wobei ein viskoses, nicht kristallisierbares Öl (169 mg, 88%) zurückblieb. Das IR.-Spektrum war nahezu identisch mit jenem von (1-Bicyclo[2.2.2]octyl)-methyl-ketoxim-tosylat (**18**).

Das *Pikrat* von **10b** entstand in praktisch quantitativer Ausbeute mit einer Lösung des rohen Tosylates und der berechneten Menge Pikrinsäure in Äthanol. Aus Aceton/Äther Smp. 137–138°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$ (551,53) Ber. C 47,91 H 4,57 N 12,70% Gef. C 47,82 H 4,76 N 13,03%

Umlagerung von 10b. 1,13 g (5,56 mMol) *anti*-(4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxim-tosylat-hydrochlorid wurden in 5 ml Dioxan gelöst und eine Lösung von 1,0 g NaOH (25 mMol) in 5 ml Wasser zugegeben. Unter Rühren wurde in 10 Portionen in Abständen von 15 Min. total 3,2 g Tosylchlorid (16,8 mMol) bei 20° zugegeben, 24 Std. gerührt und anschliessend noch 1 Std. auf 60° erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt und das Lösungsmittelgemisch im RV bei 11 Torr (Bad 50°) möglichst vollständig verdampft. Der sirupöse Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und 6mal mit 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand, bestehend aus 48 mg (3,4%) *N*-Tosylamid des 4-Methylenpiperidins (**26b**) wurde aus Methanol/H₂O kristallisiert: Smp. 130–131°; identisch mit einer authentischen Probe [6] von **26b**.

Der salzsaure Rückstand wurde mit 2N KOH alkalisch gestellt und 13mal mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der CH₂Cl₂-Extrakte mit Na₂SO₄ und Verdampfen des Lösungsmittels verblieben 948 mg 4-Acetylamino-chinuclidin (**13**), welches sofort kristallisierte. Nach Sublimation bei 0,15 Torr (Bad 140°) wurden 877 mg (94%) Amid vom Smp. 140–145° erhalten. Aus Aceton Smp. 146–147°. Die Substanz sowie das Hydrochlorid sind sehr hygroskopisch und gaben daher keine stimmenden Analysenwerte.

Hydrochlorid von 13, aus Methanol-Äther Smp. 330° (geschlossene Kap., unkorrr.).

Das *Pikrat* von **13** wurde durch Zusammengiessen einer äthanolischen Lösung des Amids mit der berechneten Menge alkoholischer Pikrinsäure bereitet. Aus Methanol Smp. 203–204° (hygroskopisch).

C₁₅H₁₉N₅O₈ (397,34) Ber. C 45,34 H 4,82 N 17,63% Gef. C 45,12 H 5,36 N 17,80%

In einem weiteren Versuch wurden aus 310,7 mg Ketoxim **10a**, 250 mg NaOH und 1,20 g Tosylchlorid in 10 ml 50-proz. Dioxan 12,1 mg (2,6%) *N*-(*p*-Toluolsulfonamido)-4-methylenpiperidin (**26b**) und 304 mg (98%) 4-Acetylamino-chinuclidin (**13**) erhalten.

Solvolyse von (4-Chinuclidinyl)-methyl-ketoxim-tosylat (10b). 1,06 g (3,3 mMol) **10b** wurden mit 670 mg (6,6 mMol) Triäthylamin in 25 ml 80-proz. Äthanol 6 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung abgekühlt und mit konz. HCl auf Kongo angesäuert. Das Lösungsmittel wurde im RV bei 11 Torr (Bad 50°) verdampft, der Rückstand mit 2N NaOH Phenolphthalein-alkalisch gestellt, 300 mg (1,57 mMol) Tosylchlorid zugefügt und 1 Tag bei 20° geschüttelt. Die Lösung wurde erneut mit konz. HCl sauer gestellt und mit Äther extrahiert. Die mit Na₂SO₄ getrockneten Ätherextrakte hinterliessen nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 45 mg rohes *N*-Tosyl-4-methylen-piperidin, nach Kristallisation aus Methanol-Wasser 30 mg (3,6%), Smp. 128–130°. Die salzsaure Lösung wurde mit 2N NaOH alkalisch gestellt und 15mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die Extrakte wurden mit K₂CO₃ getrocknet, das CH₂Cl₂ verdampft und der Rückstand, welcher aus 474 mg (86%) 4-Acetylamino-chinuclidin bestand, bei 0,1 Torr (Bad 140°) sublimiert und anschliessend aus Aceton kristallisiert: Smp. 144–146° (384 mg).

Das obige 4-Acetylamino-chinuclidin war auf Grund des Smp., Misch-Smp. und des IR.-Spektrums mit dem durch Acetylierung von 4-Aminochinuclidin erhaltenen Produkt identisch.

4-Aminochinuclidin-dihydrochlorid (25 – 2 HCl). – a) *Durch Hydrolyse von 13.* 200 mg 4-Acetylamino-chinuclidin (**13**) wurden in 1 ml konz. Salzsäure 2 Std. unter Rückfluss gekocht, nach dem Abkühlen im RV bei 11 Torr (Bad 60°) zur Trockne verdampft, der Rückstand im Exsikkator über P₂O₅ getrocknet (233 mg, 98%) und aus Methanol kristallisiert: 170 mg 4-Aminochinuclidin-dihydrochlorid, Smp. 380° (geschlossene Kap., Zers., unkorrr.).

C₇H₁₆N₂Cl₂ (199,16) Ber. C 42,22 H 8,10 N 14,07% Gef. C 42,43 H 8,34 N 13,88%

Die Substanz war auf Grund des Smp. und des IR.-Spektrums identisch mit 4-Aminochinuclidin-dihydrochlorid, das durch Hofmann-Abbau von 4-Carbamoyl-chinuclidin (**23**) hergestellt wurde.

b) *Durch Hydrolyse von 24.* 194 mg *N*-(4-Chinuclidinyl)-methyl-carbaminat (**24**) wurden mit 2 ml konz. HCl im Bombenrohr 48 Std. auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die klare Lösung im RV bei 11 Torr (Bad 60°) zur Trockne verdampft. Der krist. Rückstand wurde im Exsikkator über P₂O₅ getrocknet und ergab 227 mg 4-Aminochinuclidin-dihydrochlorid. Aus Methanol Smp. 375° (geschl. Kap., unkorrr.) Ausbeute 201 mg (96%). Die Verbindung war auf Grund von Smp., Misch-Smp. (375°) und IR.-Spektrum im KBr identisch mit dem aus der Hydrolyse von 4-Acetylamino-chinuclidin erhaltenen Material.

4-Carbamoyl-chinuclidin (23). 1,00 g 4-Cyanchinuclidin [8] wurde fein pulverisiert und bei 0° in 3 ml konz. H₂SO₄ eingetragen. Nachdem sich alles gelöst hatte, wurde eine Std. bei 24° stehen gelassen, die Lösung auf 10 g Eis gegossen, mit 50-proz. KOH stark alkalisch gestellt und im RV bei 11 Torr (Bad 50°) zur Trockne verdampft. Der kristalline Rückstand wurde mehrmals mit heissem Aceton extrahiert. Nach dem Verdampfen des Acetons verblieben 1,076 g (95%) 4-Carbamoyl-chinuclidin. Aus Aceton Smp. 222–224° (geschlossene Kap.).

Zur Analyse wurde bei 0,02 Torr (Bad 60°) sublimiert und das Sublimat aus Aceton umkristallisiert: Smp. 222–224°.

C₈H₁₄N₂O (154,21) Ber. C 62,30 H 9,15 N 18,17% Gef. C 62,31 H 9,37 N 18,13%

N-(4-Chinuclidinyl)-methylcarbamminat (24). 620 mg (15,6 mMol) NaOH und 0,20 ml (3,90 mMol) Brom in 20 ml Methanol wurden bei 0° mit 0,5 ml Wasser und 400 mg (2,6 mMol) 4-Carbamoyl-chinuclidin versetzt. Die Lösung wurde 15 Min. bei 0° gerührt, anschliessend 4 Std. unter Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen im Vakuum zur Trockne verdampft. Der feste Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die CH₂Cl₂-Extrakte mit festem K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand, 383 mg (80%) rohes **24**, Smp. 144–154°, wurde aus Aceton oder Äther umkristallisiert. Smp. 161–162°, Ausbeute 346 mg (72%).

C₉H₁₆N₂O₂ (184,23) Ber. C 58,67 H 8,75 N 15,21% Gef. C 58,96 H 8,81 N 15,35%

HOFMANN-Abbau von 4-Carbamoyl-chinuclidin (23) in Wasser. 310 mg (7,8 mMol) NaOH, 0,15 ml (2,6 mMol) Brom und 200 mg (1,3 mMol) 4-Carbamoyl-chinuclidin wurden in 5 ml Wasser bei 0° gelöst. Nach 15 Min. wurde auf 80° aufgewärmt, wobei sofort gelbliche Kristalle ausfielen. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, das Filtrat mit CH₂Cl₂ extrahiert, die CH₂Cl₂-Extrakte mit Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der krist. Rückstand mit den gelblichen Kristallen aus Äther kristallisiert. Smp. 224–225° (geschl. Kap., unkor.); Ausbeute 77 mg.

(C₇H₁₂N₂)_n Ber. C 67,80 H 9,75 N 22,59% Gef. C 67,82 H 9,75 N 22,48%

Das IR.-Spektrum weist keine Banden einer NH₂-Gruppe zwischen 2,86 und 3,03 μ sowie zwischen 6,06 und 6,29 μ auf. Der Stickstoff scheint demnach trialkyl-substituiert oder an eine Doppelbindung gebunden zu sein. Die für N=N-Doppelbindungen charakteristische Bande zwischen 6,13 und 6,35 μ fehlt. Die Struktur der Verbindung ist noch ungeklärt.

4-Acetylamino-chinuclidin (13). 198 mg (1 mMol) 4-Aminochinuclidin-dihydrochlorid (**25**) und 165 mg (2 mMol) Natriumacetat wurden in 2 ml Essigsäureanhydrid 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Anhydrids im RV bei 11 Torr (Bad 60°) wurde mit 1 ml 2N KOH versetzt und mit CH₂Cl₂ erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ und Verdampfen des Lösungsmittels verblieben 134 mg (85%) 4-Acetylamino-chinuclidin, Smp. 110–125°. Nach Sublimation bei 0,03 Torr (Bad 40°) und Kristallisieren aus Aceton, Smp. 146–147° (hygroskopische Kristalle).

Die Verbindung war auf Grund des IR.-Spektrums, Smp. und Misch-Smp. (145–147°) mit dem durch BECKMANN-Umlagerung von **10b** erhaltenen Produkt identisch.

(3β-Tropanyl)-methyl-ke-ton (27). In einem getrockneten und mit sauerstofffreiem Stickstoff begasten Vierhalskolben mit Rührer, Kühler, Tropftrichter und CaCl₂-Rohr wurden 5,0 g (0,71 Mol) fein zerschnittenes und mit abs. Äther gewaschenes Lithiumband in 100 ml abs. Äther vorgegeben und 5 g frisch destilliertes CH₃J zugetropft. Nach eingetzter Reaktion wurden weitere 20 g CH₃J (total 25 g, 0,175 Mol) während 2 Std. so zugetropft, dass der Äther ständig unter Rückfluss siedete. Die Lösung wurde weitere 2 Std. unter Rückfluss gekocht und darauf das überschüssige CH₃J und ca. 70 ml Äther abdestilliert. Nach Zugabe von 200 ml abs. Benzol wurde bis zum konstanten Siedepunkt des Benzols destilliert. Nach dem Abkühlen auf 20° wurden 5,2 g (0,035 Mol) 3α-Cyantropan [10] in 100 ml abs. Benzol während 1 Std. zugetropft und 70 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach 30 Std. wurde das mit dem N₂ entwichene Benzol (ca. 100 ml) ersetzt. Im dunkler werdenden Reaktionsgemisch bildete sich ein dunkler Niederschlag. Nach dem Abkühlen wurden unumgesetzte Li-Stücke mit der Pincette herausgenommen und die Apparatur wieder geschlossen. Unter starkem N₂-Strom wurden 100 ml Wasser tropfenweise zugefügt. Nachdem alles Lithium vernichtet war, wurde mit konz. HCl sauer gestellt, 6 Std. bei 20° gerührt und kurz auf 60° aufgewärmt. Die saure Lösung wurde im RV bei 11 Torr auf ein Drittel eingedampft, mit fester Pottasche alkalisch gestellt und 10mal mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit KOH versetzt und nochmals erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Äther- und CH₂Cl₂-Extrakte wurden über fester Pottasche getrocknet, die Lösungsmittel verdampft und der zähe

schwarzbraune Rückstand (6,05 g) bei 11 Torr destilliert. Bei 120–125°/11 Torr gingen 3,45 g (3 β -Tropanyl)-methyl-ke-ton als gelbes Öl über, wobei ein schwarzer Rückstand zurückblieb.

Zur Analyse wurde noch 2mal bei 0,2 Torr destilliert (Sdp. 78–80°): schwach gelbliches Öl, n_D^{23} 1,4883.

$C_{10}H_{17}NO$ (167,24) Ber. C 71,81 H 10,25 N 8,38% Gef. C 71,94 H 10,45 N 8,29%

Das *Hydrochlorid* von **27** wurde aus der freien Base und HCl in abs. Äther hergestellt. Aus abs. Äthanol/abs. Äther Smp. 181–183° (geschlossene Kap., unkor.).

$C_{10}H_{18}ClNO$ (203,72) Ber. C 58,96 H 8,91 N 6,88% Gef. C 58,74 H 9,16 N 6,98%

anti-(3 β -Tropanyl)-methyl-ketoxim (**14a**). 4,36 g (0,0625 Mol) NH_2OH , HCl in 15,5 ml Wasser, 4,34 g (0,0774 Mol) KOH in 31 ml Methanol und 4,33 g (0,026 Mol) (3 β -Tropanyl)-methyl-ke-ton in 93 ml Methanol wurden 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand mit 80 ml Wasser versetzt und 6mal mit 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Extrakte wurden mit festem K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der krist. Rückstand, 4,25 g (89,3%), wurde aus CH_2Cl_2 /Petroläther krist. und ergab 3,09 g Oxim **14a**, Smp. 166,5–167°. Dieses war auf Grund eines Dünnschicht-Chromatogramms einheitlich.

Aus der Mutterlauge krist. nach Behandlung mit Äther weitere 200 mg Oxim, Smp. 158–163°, während der Rest (913 mg) als zähes Öl zurückblieb und nicht kristallisierte.

Zur Analyse wurde bei 0,1 Torr (Bad 130°) sublimiert und das Sublimat aus Äther kristallisiert: Smp. 168–169° (subl. ab. 130°).

$C_{10}H_{18}N_2O$ (182,26) Ber. C 65,81 H 9,96 N 15,37% Gef. C 65,86 H 10,21 N 15,26%

anti-(3 β -Tropanyl)-methyl-ketoxim-tosylat (**14b**). Eine Lösung von 100 mg (0,56 mMol) Oxim **14a** in 2 ml abs. Dioxan wurde mit 20 mg Natriumhydrid versetzt. Sofort setzte Wasserstoffentwicklung ein. Nach 1 Std. Stehen bei 20° wurde das Dioxan bei 11 Torr im RV. verdampft und der trockene Rückstand mit 2 ml abs. Äther versetzt. Zur erhaltenen Suspension des Natriumsalzes wurden 120 mg (0,64 mMol) Tosylchlorid in 1 ml abs. Äther gefügt. Nach 1 Std. Schütteln bei 20° wurde filtriert und das Filtrat bei 0° und 11 Torr eingedampft. Der ölige Rückstand (152 mg, 81%) wurde in wenig Äther aufgenommen und die klare Lösung mit Petroläther versetzt, wobei 50 mg (3 β -Tropanyl)-methyl-ketoxim-tosylat kristallisierten; Smp. 66–76°. Das Tosylat zersetzte sich jedoch an der Luft sofort, so dass keine Analyse durchgeführt werden konnte.

BECKMANN-Umlagerung von anti-(3 β -Tropanyl)-methyl-ketoxim (**14a**). Zu einer Suspension von 500 mg (2,8 mMol) Oxim **14a** in 5 ml Dioxan wurde eine Lösung von 1 g NaCN (20 mMol) und 340 mg NaOH (5,8 mMol) in 5 ml Wasser gefügt. Zur klaren Lösung wurden 1,07 g (5,4 mMol) Tosylchlorid während $\frac{1}{2}$ Std. in 5 Portionen unter Rühren gegeben und 10 Std. bei 25° und 1 Std. bei 60° weitergeführt.

Nach dem Eindampfen der Lösung bei 11 Torr im RV. wurde mit 10 ml Wasser versetzt und 10mal mit 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die mit Na_2SO_4 getrockneten CH_2Cl_2 -Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand, 480 mg (96%), bei 0,1 Torr (Bad 150°) sublimiert. Das Sublimat war ölig und kristallisierte nach Bespritzen mit abs. Äther. Aus abs. Äther 400 mg 3 β -Acetylamino-tropan (**17**), Smp. 110–112°.

Das IR.-Spektrum des Rückstandes (480 mg) zeigte keine Nitrilbande bei 4,45 μ und war identisch mit dem IR.-Spektrum von 3 β -Acetylamino-tropan, welches durch Acetylierung von 3 β -Aminotropan [11] gewonnen wurde, Smp. 110–113°.

$C_{10}H_{18}N_2O$ (182,26) Ber. C 65,89 H 9,96 N 15,37% Gef. C 66,05 H 10,14 N 15,47%

Das *Hydrochlorid* von **17** wurde aus der ätherischen Lösung der freien Base mit der ber. Menge HCl in Äther gefällt. Hygroskopische Kristalle, aus Methanol-Äther Smp. 270–273°.

$C_{10}H_{19}ClNO$ (218,74) Ber. C 54,91 H 8,76 N 12,81% Gef. C 53,81 H 8,84 N 12,80%

3 β -Acetylamino-tropan (**17**). 200 mg (1,4 mMol) 3 β -Aminotropan [11] wurden mit 1 ml Essigsäureanhydrid 2 Std. bei 25° stehengelassen und kurz auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde bei 11 Torr im RV. (Bad 50°) eingedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Die ätherische Phase wurde 3mal mit 10% K_2CO_3 -Lösung gewaschen, mit fester Pottasche getrocknet und eingedampft. Der krist. Rückstand (230 mg; 95%) wurde aus wenig Äther kristallisiert: Smp. 110–113°; auf Grund von Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit dem aus der Solvolyse von anti-(3 β -Tropanyl)-methyl-ketoxim-tosylat enthaltenen Produkt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RAUDENBUSCH & J. ZERGENYI, *Helv.* **47**, 1003 (1964).
 [2] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. LINK & E. RENK, *Helv.* **46**, 1190 (1963), und frühere Arbeiten.
 [3] C. A. GROB, *Experientia* **13**, 126 (1957).
 [4] W. EISELE, C. A. GROB & E. RENK, *Tetrahedron Letters* **1963**, 75; *Angew. Chem.* **76**, 106 (1964).
 [5] C. A. GROB & P. W. SCHIESS, *Angew. Chem.* **79**, 1 (1967).
 [6] P. BRENNEISEN, C. A. GROB, R. A. JACKSON & M. OHTA, *Helv.* **48**, 146 (1965).
 [7] A. T. BOTTINI, C. A. GROB, E. SCHUMACHER & J. ZERGENYI, *Helv.* **49**, 2516 (1966).
 [8] C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* **37**, 1681 (1954).
 [9] L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT, «Organic Reactions», Vol. **11**, 1, London 1960.
 [10] S. ARCHER *et al.* *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4677 (1958).
 [11] R. WILLSTÄTTER & W. MÜLLER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 1202 (1898); S. ARCHER *et al.* *J. Amer. Soc.* **80**, 4977 (1958).
 [12] H. P. FISCHER & C. A. GROB, *Helv.* **47**, 564 (1964).
 [13] P. A. S. SMITH in «Molecular Rearrangements», edited by P. DE MAYO, Vol. **1**, S. 490 ff., New York 1963.
 [14] C. A. GROB & A. SIEBER, *Helv.* **50**, 2520 (1967).

16. Abspaltung von Acyl-Schutzgruppen bei alkaliempfindlichen Glucosiden. - Synthese von Podophyllotoxin- β -D-glucosid

20. Mitteilung über mitosehemmende Naturstoffe [1]

von M. Kuhn und A. von Wartburg

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
 SANDOZ AG, Basel

(18. XI. 67)

Summary. The synthesis of podophyllotoxin- β -D-glucoside (III), an antimitotic lignan compound isolated from *Podophyllum* species, is reported. Reaction of podophyllotoxin (I) with tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide in acetonitrile in the presence of $\text{Hg}(\text{CN})_2$ yields tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucoside (II), which is converted into podophyllotoxin- β -D-glucoside (III) by ZnCl_2 -catalysed methanolysis. This transesterification is an advantageous method for the preparation of glycosides, sensitive to base and acid, from their corresponding acetyl derivatives. Scope and conditions of the reaction are discussed.

Die Synthese von Podophyllotoxin- β -D-glucosid (III), einem in *Podophyllum*-Arten vorkommenden, mitosehemmenden Lignanglucosid [2], bietet einige methodische Schwierigkeiten, die durch den spezifischen chemischen Bau der Aglykonkomponente bedingt sind. Podophyllotoxin (I) und sein Glucosid (III) reagieren gegen Säuren und Basen sehr empfindlich. Schon milde Basen bewirken in beiden Naturstoffen eine rasch verlaufende Epimerisierung an C-3 zu den cytostatisch wenig wirksamen Pikro-Derivaten, wobei der ursprünglich *trans*-verknüpfte Lactonring in die *cis*-Stellung umklappt [3]. Gegen Säuren und LEWIS-Säuren ist vor allem die sekundäre OH-Gruppe an C-1 anfällig: besonders bei höheren Temperaturen treten leicht Substitution, Eliminierung oder Epimerisierung ein [4] [5]. Infolge ihrer Benzylstellung ist diese Alkoholfunktion auch gegen Hydrogenolyse nur beschränkt resistent und wird