

## 120. BECKMANN-Umlagerung und Fragmentierung; V. Teil Mechanismus der 7-Zentren-Fragmentierung von 1-Oxo-5-oximino-9-methyl-*trans*-decalin

Fragmentierungsreaktionen, 22. Mitteilung

von **C. A. Grob** und **H. von Tschammer**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

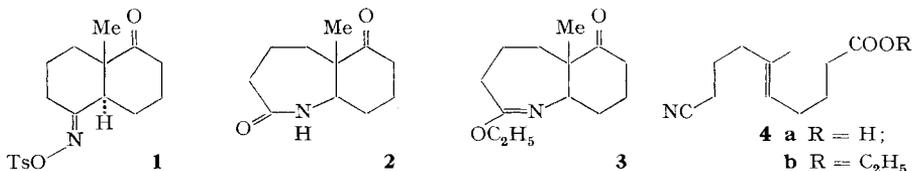
(9. V. 68)

*Summary.* The reaction rates of heterolytic fragmentation of 5-(*p*-toluenesulfonyloxymino)-1-oxo-9-methyl-*trans*-decalin (**1**), induced by sodium hydroxide in 80% ethanol and by sodium ethoxide in 100% ethanol, has been determined. The reaction of the oxime tosylate **1** with sodium ethoxide is first order with respect to both reactants. A similar base-dependence is observed in the reaction of the oxime tosylate **1** with sodium hydroxide.

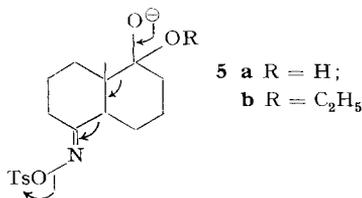
These results are explained in terms of an addition-fragmentation mechanism. This involves reversible addition of NaOH or NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> to the carbonyl group of the oxime tosylate **1** and concerted fragmentation of the addition compounds **5a** and **5b**, yielding 9-cyano-6-methyl-*trans*-non-5-enoic acid (**4a**) and the corresponding ethyl ester **4b**, respectively.

These reactions appear to be the first cases of concerted and stereospecific 7-centre fragmentation.

Wie kürzlich gezeigt wurde [1], reagiert der *p*-Toluolsulfonsäureester von 1-Oxo-5-oximino-9-methyl-*trans*-decalin (**1**) in 80-proz. Äthanol unter BECKMANN-Umlagerung zum Ketolactam **2** und zum Lactim-äthyläther **3**. Mit steigenden Zusätzen von Natriumhydroxid gewinnt die konkurrierende 7-Zentren-Fragmentierung zu 6-Methyl-9-cyano-*trans*-non-5-ensäure (**4a**) an Bedeutung und dominiert schliesslich. Natriumäthylat in abs. Äthanol löst eine analoge Spaltung zum Äthylester von **4a**, nämlich **4b**, aus.



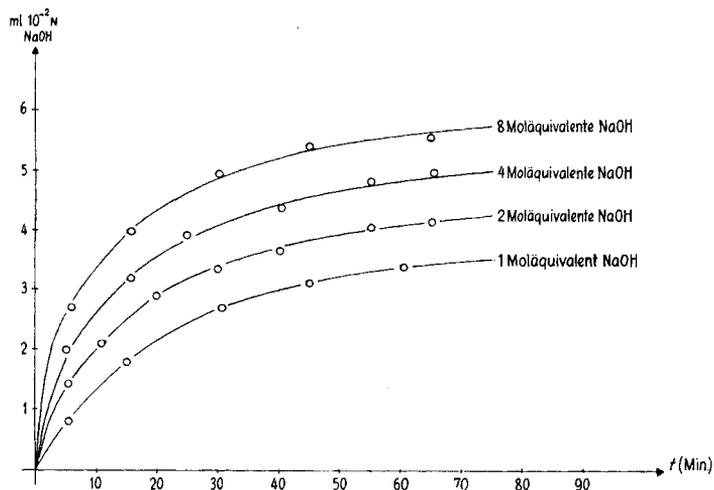
Die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes von der Menge des zugesetzten Nucleophils sprach für einen bimolekularen Prozess, bei welchem dieses zunächst an der Ketogruppe addiert wird. Die gebildeten Addukte **5a** bzw. **5b** zerfallen in einem an-



schliessenden, stereospezifischen Schritt unter Bildung von 6-Methyl-9-cyano-*trans*-non-5-ensäure (**4a**) bzw. des entsprechenden Äthylesters **4b**.

Sofern diese Annahme zutrifft, würde es sich um eine sog. synchrone 7-Zentren-Fragmentierung handeln, also um einen Prozess, an dessen Übergangszustand gleichzeitig 7 Atomzentren beteiligt sind. Da aber andere Mechanismen denkbar sind, war eine eingehendere Untersuchung der Reaktion mit kinetischen Methoden erforderlich. Im folgenden wird über das Resultat dieser Untersuchung berichtet.

**Resultate.** – Der Zerfall von 1-Oxo-5-oximino-9-methyl-*trans*-decalin-*p*-toluolsulfonsäureester (**1**) in 80proz. Äthanol in Gegenwart verschiedener Konzentrationen an NaOH kann durch Bestimmung des Basenverbrauchs verfolgt werden. Bei der BECKMANN-Umlagerung wird ein Moläquivalent NaOH zur Neutralisation der gebildeten *p*-Toluolsulfonsäure verbraucht, bei der Fragmentierung ein weiteres Moläquivalent NaOH für die in **4a** entstehende Carboxylgruppe. Versuche, bei denen das Verhältnis von NaOH zum Oximtosylat **1** variiert wurde, zeigten, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Basen-Konzentration zunimmt. In der Figur ist die Abhängigkeit der Zerfallsgeschwindigkeit von der NaOH-Konzentration graphisch dargestellt.



Abhängigkeit der Zerfallsgeschwindigkeit des Oximtosylates **1** von der NaOH-Konzentration

Auf Grund dieser Messungen wurde geschlossen, dass die basenunabhängige, monomolekulare BECKMANN-Umlagerung von der bimolekularen Fragmentierung zur Nitrilsäure **4a** begleitet wird. Die simultanen Reaktionen 1. und 2. Ordnung werden durch die Gleichung (1) wiedergegeben, wobei  $A_0$  und  $B_0$  die Anfangskonzentrationen

$$\frac{dx}{dt} = k_B(A_0 - x) + k_F(A_0 - x)(B_0 - x) \quad (1)$$

des Oximtosylates **1** und von NaOH, und  $x$  die zur Zeit  $t$  umgesetzte Konzentration der Reaktionsteilnehmer darstellen.  $k_B$  ist die monomolekulare Reaktionsgeschwindigkeits-(RG)-Konstante der BECKMANN-Umlagerung,  $k_F$  die bimolekulare Konstante der Fragmentierung.

Aus dem Gesamtverbrauch an NaOH kann aber die jeweilige Oximtosylat-Konzentration  $A_0 - x$  und damit  $k_F$  nicht bestimmt werden, weil das Verhältnis der Fragmentierungsreaktion zur BECKMANN-Umlagerung nicht bekannt ist. Dagegen kann die RG-Konstante letzterer Reaktion bei geringer NaOH-Konzentration ermittelt werden, weil dann die Fragmentierungsgeschwindigkeit praktisch vernachlässigt werden kann<sup>1)</sup> (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1. RG-Konstanten der BECKMANN-Umlagerung von 1-Oxo-5-oximino-9-methyl-trans-decalin (**I**) in 80-Vol.-proz. Äthanol ( $c = 10^{-3}$  M) mit Triäthylamin ( $c = 10^{-3}$  M)

Temp. °C	15,6	19,9	24,5	34,8
$k_B \cdot 10^4$ (s <sup>-1</sup> )	2,55	4,35	8,02	25,6

Die Reaktion des Oximtosylats **I** mit Natriumäthylat in abs. Äthanol ist einfacher zu bestimmen, weil unter diesen Bedingungen der Nitrilsäure-äthylester **4b** entsteht und sowohl Fragmentierung als auch BECKMANN-Umlagerung ein Moläquivalent Base verbrauchen. Somit können auf Grund des Basen-Verbrauchs  $k_B$  und  $k_F$  berechnet werden. Die Reaktionen wurden titrimetrisch in Gegenwart von ein bzw. zwei Moläquivalenten Natriumäthylat verfolgt.

Die Auswertung der Zerfallskurven erfolgte graphisch nach der Methode von YOUNG & ANDREWS [2] auf Grund der umgeformten Gleichung (2):

$$\frac{dx/dt}{(A_0 - x)} = k_B + k_F(B_0 - x). \quad (2)$$

$dx/dt$  wird aus der Tangentensteigung der Konzentrations-Zeit-Kurve erhalten. Trägt man  $(dx/dt)/(A_0 - x)$  gegen  $(B_0 - x)$  auf, so resultiert eine Gerade, deren Steigung  $k_F$  darstellt. Der Achsenabschnitt für  $(B_0 - x) = 0$  ergibt den Wert für  $k_B$  (vgl. Tab. 2). Zur Überprüfung der  $k_B$ -Werte der BECKMANN-Umlagerung wurde diese auch konduk-

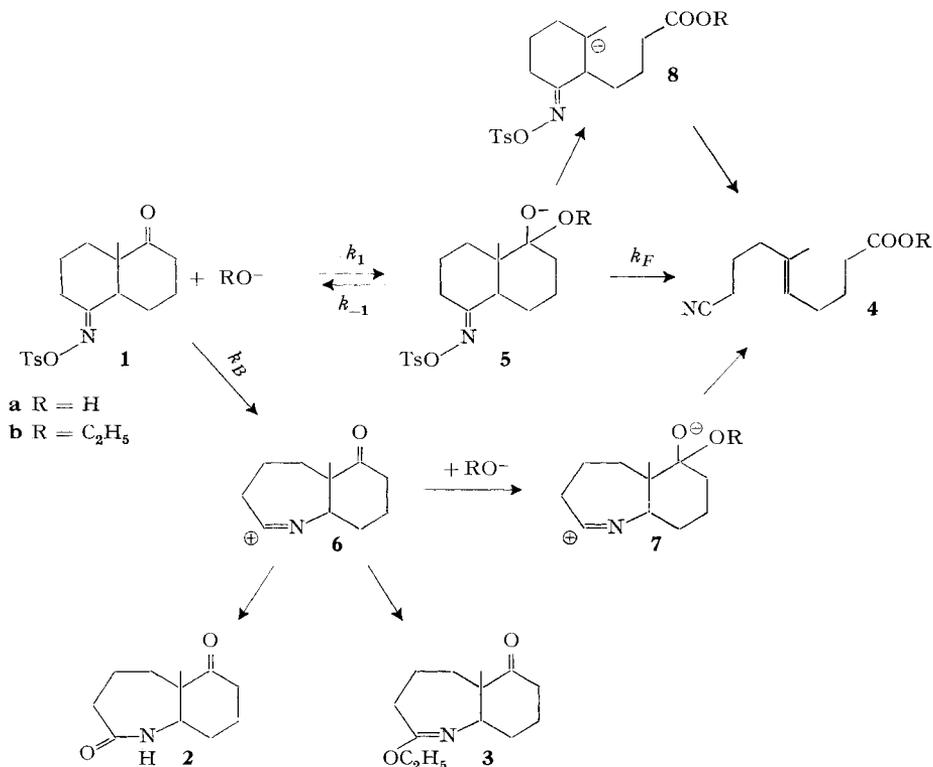
Tabelle 2. RG-Konstanten  $k_B$  und  $k_F$  des p-Toluolsulfonsäureesters von 1-Oxo-5-oximino-9-methyl-trans-decalin (**I**) in 100proz. Äthanol,  $c = 0,01$  M

Temp. °C	NaOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> mol/l	$k_B$ (s <sup>-1</sup> )	$k_F$ (l mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
18,0	–	$3,78 \cdot 10^{-5}$ a)	–
18,0	0,01	$4,00 \cdot 10^{-5}$	$2,83 \cdot 10^{-3}$
23,0	–	$7,15 \cdot 10^{-5}$ a)	–
23,0	0,01	$7,17 \cdot 10^{-5}$	$5,28 \cdot 10^{-3}$
23,0	0,02	$7,25 \cdot 10^{-5}$	$5,28 \cdot 10^{-3}$
30,2	–	$1,88 \cdot 10^{-4}$ a)	–
30,2	0,01	$1,97 \cdot 10^{-4}$	$1,33 \cdot 10^{-2}$

a) Konduktometrisch gemessen, sonst titrimetrisch

tometrisch in abs. Äthanol in Abwesenheit von Base verfolgt. Die so ermittelte Konstante  $k_B$  stimmte gut mit der obigen überein (vgl. Tab. 2), denn unter diesen Bedingungen tritt keine Fragmentierung ein.

1) Bei hoher NaOH-Konzentration kann die BECKMANN-Umlagerung gegenüber der Fragmentierung vernachlässigt werden, doch ist selbst bei 0° die Fragmentierungsreaktion unmessbar rasch.

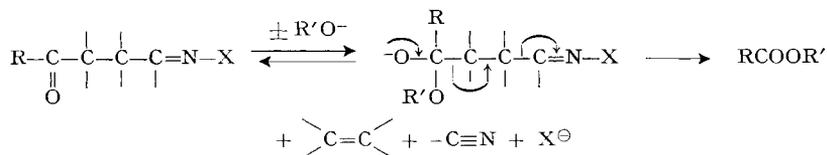


Zur Erklärung der Bildung von Fragmentierungs- und Umlagerungsprodukten sind mindestens vier Mechanismen denkbar, von welchen allerdings zwei leicht auszuschliessen sind. So könnten BECKMANN-Umlagerung und Fragmentierung Folgereaktionen einer gemeinsamen Zwischenstufe sein, nämlich des Nitrilium-Ions **6**. Koordination von Hydroxid- und Äthoxid-Ionen (bzw. Wasser und Äthanol) am kationischen Zentrum würden Lactam **2** bzw. Lactimäther **3** liefern. Hingegen würde die Koordination dieser Basen an der Carbonylgruppe des Kations **6** zum fragmentierbaren Zwitterion **7** führen. Bei der BECKMANN-Umlagerung eines Oximtosylates ist die Ionisation zum Nitrilium-Ion, im vorliegenden Fall **1** → **6**, geschwindigkeitsbestimmend und basenunabhängig [3]. Die Fragmentierung zu **4** ist aber erster Ordnung in bezug auf die zugesetzte Base, was den Weg über die kationische Zwischenstufe **6** ausschliesst.

Weiter könnten durch reversible Addition von Hydroxid- bzw. Äthoxid-Ion an die Carbonylgruppe die Addukte **5a** bzw. **5b** entstehen und diese unter Ringöffnung zu den Carbanionen **8a** und **8b**, den Vorläufern der Nitrilsäure **4a** bzw. des Esters **4b**, weiterreagieren. Baseninduzierte Spaltungen von Ketonen treten aber unter den angewandten Bedingungen nicht ein<sup>2)</sup>, so dass dieser Mechanismus ebenfalls ausgeschlossen werden kann.

<sup>2)</sup> Träfe dieser Mechanismus zu, so liessen sich Ketone unter sehr milden Bedingungen zu Säuren bzw. Estern spalten. Dies gelingt nur bei nicht enolisierbaren Ketonen mit sehr starken Basen, z. B. Kalium *t*-Butylat in Dimethylsulfoxid [4].

Hingegen vermag die folgende Variante dieses Mechanismus die Resultate in befriedigender Weise zu erklären: Das Addukt **5a** bzw. **5b** erleidet direkt eine synchrone 7-Zentren-Fragmentierung zur Nitrilsäure **4a** bzw. zum Ester **4b**, eine Reaktion, welche allgemein wie folgt formuliert werden kann:



Ob die reversible Bildung des Adduktes **5**, gegeben durch  $k_1$  und  $k_{-1}$ , oder dessen Fragmentierung, gegeben durch  $k_F$ , geschwindigkeitsbestimmend ist oder nicht, in jedem Fall ist die Reaktion bimolekular. Die Frage ist nur, ob  $k_F$  kleiner oder grösser ist als  $k_{-1}$ . Im ersten Fall wird die Bildungsgeschwindigkeit des Fragmentierungsproduktes **4** durch Gleichung (3) beschrieben:

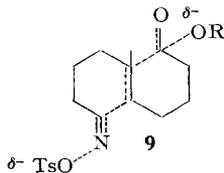
$$d(\mathbf{4})/dt = k_F K(\mathbf{1}) (\text{RO}^-), \quad (3)$$

wobei  $K = k_1/k_{-1}$  die Gleichgewichtskonstante der Addukt-Bildung **5** darstellt. Ist  $k_F$  viel grösser als  $k_{-1}$ , so gilt Gleichung (4):

$$d(\mathbf{4})/dt = k_1(\mathbf{1}) (\text{RO}^-). \quad (4)$$

Da das Verhältnis von  $k_F$  zu  $k_{-1}$  nicht bekannt ist, bleibt einstweilen ungewiss, welche der obigen Gleichungen (3) oder (4) den Reaktionsverlauf besser beschreibt. Es ist aber anzunehmen, dass sich das Gleichgewicht zwischen Oximtosylat **1** und Addukt **5** rasch einstellt im Vergleich zum Fragmentierungsschritt<sup>3)</sup>, d. h.  $k_{-1} \gg k_F$ . Denn im letzteren Schritt werden drei kovalente Bindungen gelöst, was den Hauptanteil der Aktivierungsenergie beanspruchen dürfte. In diesem Fall hängt die Geschwindigkeit der Fragmentierung sowohl von der Grösse der Gleichgewichtskonstante  $K$  als auch von der RG-Konstante  $k_F$  der Fragmentierung gemäss (3) ab<sup>4)</sup>.

Schliesslich erhebt sich die Frage, ob das Addukt **5** eine echte Zwischenstufe darstellt oder eher einen Übergangszustand gemäss **9**. Bei diesem ebenfalls bimolekularen Mechanismus wäre der Angriff des Nucleophils  $\text{RO}^-$  an der Carbonylgruppe und die

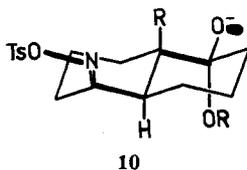


Lösung der drei Bindungen gleichzeitig. Gegen diese Variante des zuletzt erwähnten Mechanismus spricht die Tatsache, dass nach allgemeiner Erfahrung nucleophile Substitutionsreaktionen an Carbonylgruppen (z. B. Ester- und Anid-Hydrolysen)

<sup>3)</sup> Nach COHEN & UREY [5] erfolgt der Austausch des Sauerstoffatoms in Aceton bereits in 0,005N NaOH bei 25° sehr rasch.

<sup>4)</sup> Die Frage, ob Gleichung (3) oder (4) gilt, sollte durch Versuche mit <sup>18</sup>O-haltigen Reagenzien und Isolierung des nicht umgesetzten Oximtosylates nach einer Halbwertszeit entschieden werden können.

über tetraedrische Zwischenstufen, d.h. nach einem Additions-Eliminations-Mechanismus, erfolgen<sup>5)</sup>. Wie im Falle der Ester- und Amid-Hydrolyse könnten Versuche mit <sup>18</sup>O-markierten Reagenzien Klarheit verschaffen<sup>5)</sup>.



Zusammenfassend ergibt sich, dass die Resultate der vorliegenden Arbeit am besten mit einem bimolekularen Additions-Fragmentierungs-Mechanismus über das Addukt **5** erklärbar sind. Dieses erleidet eine 7-Zentren-Fragmentierung unter direkter Bildung der Nitrilsäure **4a** bzw. des Esters **4b**. Das als Modell gewählte  $\gamma$ -Keto-ketoxim-tosylat **1** besitzt hierfür die besten stereoelektronischen Voraussetzungen, nämlich eine anticoplanare Orientierung von je zwei aufeinanderfolgenden, am Prozess beteiligten Bindungen und Elektronenpaaren. Die geometrischen Verhältnisse kommen in der Darstellung **10** deutlich zum Ausdruck<sup>6)</sup>. Die BECKMANN-Umlagerung tritt als monomolekulare Simultan-Reaktion bei niedriger Basen-Konzentration hervor. Mit den vorliegenden Ergebnissen dürfte erstmals eine 7-Zentren-Fragmentierung nachgewiesen worden sein.

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

**Kinetische Messungen.** – Der Wasserthermostat besass eine Genauigkeit von  $\pm 0,05^\circ$ . Als Lösungsmittel wurden 100-proz. Äthanol und Lösungen von Natriumäthylat verschiedener Konzentrationen in 100-proz. Äthanol verwendet. Das abs. Äthanol wurde wie üblich aus 99,9-proz. Äthanol durch Behandlung mit Magnesium hergestellt. Es wurden nur analysenreine Substanzen verwendet.

1. Als Reaktionsgefäß für die *titrimetrischen Messungen* dienten 100-ml-Glaskolben mit Schliffzapfen. Es wurden jeweils 0,01M Lösungen in 100-proz. Alkohol mit ein bzw. zwei Moläquivalenten Natriumäthylat eingesetzt. In je nach der Halbwertszeit gewählten Zeitabständen wurden aliquote Mengen der Lösung mit einer automatischen Pipette dem Reaktionsgefäß entnommen und in eine vorgelegte, eiskalte Lösung von wässriger Salzsäure übergeführt, deren Menge der ursprünglich eingesetzten Basenkonzentration genau äquivalent war. Der Überschuss an Salz-

Tabelle 3. *Fragmentierung und BECKMANN-Umlagerung des p-Toluolsulfonsäureesters von 1-Oxo-5-oximino-9-methyl-trans-decalin mit einem Moläquivalent NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> in 100-proz. Äthanol bei 23,0°*

Zeit <i>t</i> (s)	Konz. NaOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (Mol/l) · 10 <sup>-2</sup>	$\frac{dx}{dt}$ ( $A_0 - x$ ) · 10 <sup>2</sup>	$\frac{dx}{dt} \cdot 10^2$	$k_B$ (s <sup>-1</sup> ) · 10 <sup>5</sup>	$k_F$ l · mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> · 10 <sup>3</sup>
0	1,000	–	–		
1200	0,875	0,798	0,621		
2840	0,750	0,666	0,500		
6600	0,500	0,590	0,295	7,17	5,28
9360	0,375	0,560	0,210		
14700	0,250	0,500	0,125		

<sup>5)</sup> Vgl. den Übersichtsartikel von BENDER [6].

<sup>6)</sup> Die stereoelektronische Voraussetzung ist auch dann erfüllt, wenn das negativ geladene Sauerstoffatom axial gebunden ist. In beiden Fällen ist jeweils ein nicht bindendes Elektronenpaar anticoplanar zur C1-C9-Bindung orientiert.

säure wurde mit 0,01N Natronlauge (Indikator Thymolblau) zurücktitriert. Berechnung der Konstanten wie oben angegeben.

Als Beispiel sei die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten des Oximtosylates **1** mit 1 Moläquivalent Natriumäthylat angeführt (Tab. 3).

2. Als Reaktionsgefäß für die *konduktometrischen Messungen* dienen zylindrische Kolben mit 30 ml Inhalt, die mit die Elektroden tragenden Schliffzapfen verschlossen werden konnten. Die Elektroden besaßen zwei ca. 60 mm<sup>2</sup> grosse Platinplatten in einem Abstand von ca. 6 mm. Die Zunahme der Leitfähigkeit wurde von einem PHILIPS-Konduktometer Modell «PR 9 501» als Stromstärkeänderung registriert und über einen Widerstand von 10<sup>3</sup> Ω als Spannungsänderung auf einen PHILIPS-Schreiber Modell «PR 4 069 M/00» übertragen. Die Linearität des Konduktometers im Arbeitsbereich wurde kontrolliert.

Es wurden jeweils 10<sup>-3</sup>M Lösungen des Oximtosylates **1** in 100proz. Äthanol mit einem Moläquivalent Triäthylamin eingesetzt.

Die Auswertung der Messungen erfolgte nach ROSEVEARE [7]. Auf Grund der erhaltenen Kurven wurden nach Gleichung (5) vier Konstanten bestimmt und die RG-Konstante als algebraisches

$$k = \frac{1}{\tau} \ln \frac{v_2 - v_1}{v_3 - v_2}, \quad \tau = t_3 - t_2 = t_2 - t_1 \quad (5)$$

Mittel berechnet. Die Abweichung mehrerer Versuche vom Mittelwert betrug im Durchschnitt 1,5%, wobei  $v_1$ ,  $v_2$  und  $v_3$  die Leitfähigkeit zur Zeit  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  bedeutet.  $\tau$  betrug jeweils eine Halbwertszeit.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. EISELE, C. A. GROB, E. RENK & H. VON TSCHAMMER, *Helv.* **57**, 816 (1968).  
 [2] W. C. YOUNG & L. J. ANDREWS, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 421 (1944).  
 [3] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RAUDENBUSCH & J. ZERGENYI, *Helv.* **47**, 1003 (1964).  
 [4] P. G. GASSMANN, J. L. LUMB & F. V. ZALAR, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 946 (1967).  
 [5] M. COHEN & H. C. UREY, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 679 (1938).  
 [6] M. L. BENDER, *Chem. Reviews* **60**, 53 (1960).  
 [7] W. E. ROSEVEARE, *J. Amer. chem. Soc.* **53**, 1651 (1931).

## 121. Die Pyrrolizidin-Alkaloide aus *Senecio alpinus* (L.) SCOP., *S. subalpinus* KOCH und *S. incanus* L. subsp. *carniolicus* (WILLD.) BR.-BL.

Pyrrolizidin-Alkaloide, 13. Mitteilung<sup>1)</sup>

von A. KLÁSEK, T. REICHSTEIN und F. ŠANTAVÝ

Chemisches Institut der Medizinischen Fakultät, Palacký Universität, Olomouc,  
 Tschechoslowakei, und Institut für Organische Chemie der Universität, Basel

(10. V. 68)

*Summary.* – *Senecio alpinus* (L.) SCOP. is very rich in alkaloids. The dried overground parts gave 0,45% crude alkaloid mixture. The main component is seneciphylline (**1**); small amounts of crystalline jacozone (**4**) could also be isolated. – *Senecio subalpinus* KOCH gave 0,368% of crude alkaloid mixture. In contrast to former results only 0,1% of this was present in the form of N-oxides. The bulk was a ca. 1:1 mixture of seneciphylline with senecionine (**3**). – *Senecio incanus* L. subsp. *carniolicus* (WILLD.) BR.-BL. gave 0,40% of crude alkaloid mixture; from this some pure seneciphylline could be isolated. – In all three plants the presence of integerrimine (**2**) and other non-identified alkaloids could be established by thin layer chromatography.

<sup>1)</sup> 12. Mitt.: A. KLÁSEK *et al.* [1].