

- [29] B. GILBERT, L. D. ANTONACCIO & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* **27**, 4702 (1962).
 [30] B. GILBERT, A. P. DUARTE, Y. NAKAGAWA, J. A. JOULE, S. E. FLORES, J. A. BRISSELESE, J. CAMPELLO, E. P. CARRAZZONI, R. J. OWELLEN, E. C. BLOSSEY, K. S. BROWN & C. DJERASSI, *Tetrahedron* **21**, 1141 (1965).
 [31] G. SPITELLER & M. FRIEDMANN-SPITELLER, *Mh. Chem.* **94**, 779 (1963); **93**, 795 (1962).
 [32] J. M. FERREIRA, B. GILBERT, R. J. OWELLEN & C. DJERASSI, *Experientia* **19**, 585 (1963).
 [33] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* **35**, 29 (1952).
 [34] H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **29**, 1853 (1946); **33**, 512 (1950).
 [35] K. PAECH & M. V. TRUCEY, «Moderne Methoden der Pflanzenanalyse», Band IV, S. 373, Springer-Verlag, Berlin 1955.
 [36] B. WITKOP & J. B. PATRIK, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5603 (1954).
 [37] P. A. DIASSI, F. L. WEISENBORN, C. M. DYLLION & O. WINTERSTEINER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4687 (1955).
 [38] M.-M. JANOT, *Tetrahedron* **14**, 113 (1961).
 [39] A. BERTHO, M. KOLL & M. I. FEROSIE, *Chem. Ber.* **91**, 2581 (1958).
 [40] M.-M. JANOT & R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim. France* **1951**, 588.

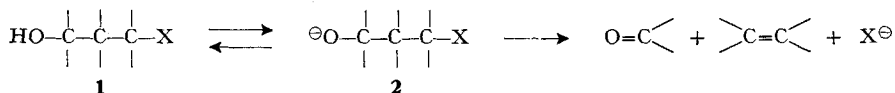
28. Die sterischen Bedingungen der Fragmentierungsreaktion II. Teil. Stereoisomere 3-Aminocyclohexyl-*p*-toluolsulfonate

Fragmentierungsreaktionen, 15. Mitteilung

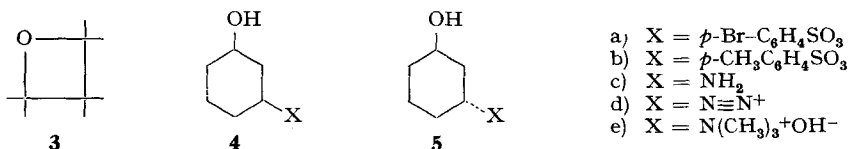
von U. Burckhardt, C. A. Grob und H. R. Kiefer

(2. XII. 66)

Unter den Verbindungsklassen, welche zur heterolytischen Fragmentierung befähigt sind, nehmen 1,3-Diolderivate **1** (Nucleofug $X = OH_2^+$, Halogen, RSO_3 usw.) einen prominenten Platz ein¹⁾.



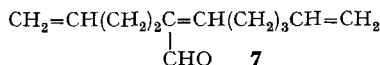
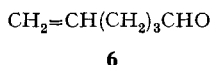
Die wichtigste Variante dieser Reaktion ist Basen-induziert und verläuft über das Alkoholat-Ion **2**. Sie wird daher meistens von Nebenreaktionen, wie nucleophile Substitution von X, Elimination von HX sowie von der Ringschlussreaktion zu einem Oxetan **3** begleitet.



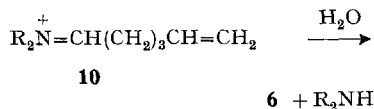
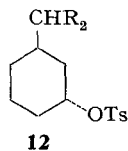
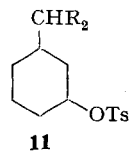
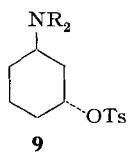
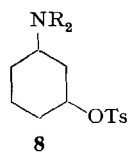
Eingehender untersucht wurde bisher die Fragmentierung von *cis*- und *trans*-Cyclohexan-1,3-diol-Derivaten, nämlich die Mono-*p*-brombenzolsulfonate **4a** und **5a** [2], die Mono-*p*-toluolsulfonate **4b** und **5b** [3], die 3-Aminocyclohexanole **4c** und **5c** in Form ihrer Diazonium-Salze **4d** und **5d** [4] und schliesslich *cis*-3-Hydroxycyclohexyl-

¹⁾ Vgl. die Übersicht heterolytischer Fragmentierungsreaktionen [1].

trimethylammonium-Basen wie **4e** [5]. In allen Fällen wurde Fragmentierung zu Hex-5-enal (**6**) beobachtet, allerdings in unterschiedlichem Ausmasse. Unter den Reaktionsbedingungen wird dieser Aldehyd weitgehend zum ungesättigten C_{12} -Aldehyd **7** kondensiert, was die Produktbestimmung erschwert. Zudem ist in diesen Beispielen die kinetische Erfassung des eigentlichen Fragmentierungsschrittes mit Schwierigkeiten verbunden, weil die fragmentierbare Partikel **2** erst in einer vorgelagerten, reversiblen Reaktion erzeugt werden muss. Diese Versuche erlauben daher keine zuverlässige Aussage in bezug auf den Mechanismus und die sterischen Bedingungen der Reaktion, obwohl auf Grund relativer Ausbeuten bei stereoisomeren Verbindungen gewisse Rückschlüsse möglich sind [2] [3] [6].

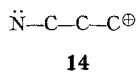
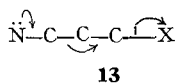


Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die sterischen Bedingungen der Fragmentierungsreaktion²⁾ war die Untersuchung von 3-substituierten Cyclohexyltosylaten, welche statt eines Hydroxyls eine Aminogruppe enthalten, von besonderem Interesse. Solche Verbindungen sind direkt fragmentierbar, wenn die sterischen Bedingungen erfüllt sind, und daher für kinetische Vergleiche geeignet.



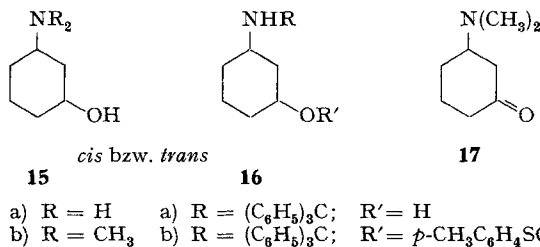
- a) R = H
b) R = CH₃

Im folgenden wird über das Ausmass und die Geschwindigkeit der Fragmentierung der *cis*- und *trans*-3-Aminocyclohexyltosylate **8a** und **9a** sowie deren N-Dimethylderivate **8b** und **9b** zum Iminiumsalz **10a** bzw. **10b** berichtet. Die Reaktionsgeschwindigkeit (RG) dieser vier Verbindungen wurde in 80-Vol.-proz. Äthanol gemessen und mit derjenigen der homomorphen, d. h. sterisch äquivalenten 3-Alkylcyclohexyltosylaten **11a** und **11b** bzw. **12a** und **12b** verglichen. Dieser Vergleich sollte eine allfällige Beteiligung der Aminogruppe im RG-bestimmenden Schritt anzeigen. Eine gegenüber dem homomorphen Alkyltosylat **11** oder **12** erhöhte Reaktivität der γ -Aminotosylate **8** und **9** würde auf einen synchronen Fragmentierungs-Mechanismus **13** schliessen lassen. Eine kleinere RG würde für eine Ionisation zum γ -Aminocarboniumion **14** ohne direkte Beteiligung der Aminogruppe sprechen [7] [8]. In letzterem Fall wäre natürlich auch mit der Bildung von Substitutions-, Eliminations- und Ringschlussprodukten zu rechnen.



²⁾ Vgl. [7] und frühere Mitteilungen dieser Reihe.

Synthesen. *cis*- und *trans*-3-Aminocyclohexanol (**15a**) sind bekannt [4]. Sie wurden durch Hydrieren von 3-Acetyl-amino-phenol und anschliessende Hydrolyse in Form eines Isomerengemisches erhalten. Eine gegenüber den Literaturangaben verbesserte Auftrennung gelang wie folgt. Aus dem Gemisch **15a** wurde zunächst die *trans*-Form als Hydrogen-oxalat abgetrennt und aus der Mutterlauge die *cis*-Form als Hydroperchlorat gefällt. Zur Herstellung der 3-Dimethylamino-cyclohexanole (**15b**) wurde das Gemisch der primären Amine **15a** mit Formaldehyd und Ameisensäure methyliert und die *cis*-Form von **15b** als *p*-Toluolsulfosäure-Salz, die *trans*-Form als Hydroperchlorat abgetrennt.



Während die *cis*- und *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexanole (**15b**) in üblicher Weise mit *p*-Toluolsulfosäurechlorid in die *p*-Toluolsulfosäureester **8b** und **9b** übergeführt werden konnten, musste im Falle der 3-Aminocyclohexanole (**15a**) die primäre Aminogruppe vorübergehend geschützt werden. Zu diesem Zwecke wurden die Aminoalkohole mit Triphenylmethylchlorid in die kristallinen N-Trityl-Derivate **16a** übergeführt, diese mit Tosylchlorid in Pyridin tosyliert und die Tritylgruppe in **16b** anschliessend mit *p*-Toluolsulfosäure in Aceton wieder abgespalten. Dabei kristallisierten die 3-Aminocyclohexyltosylate **8a** und **9a** als Salze in reiner Form aus.

Es sei erwähnt, dass die Reduktion von 3-Dimethylamino-cyclohexanon (**17**), welches als instabile Verbindung durch Addition von Dimethylamin an Cyclohexen-

Tabelle 1. *RG-Konstanten erster Ordnung von 3-Aminocyclohexyltosylaten (k) und von 3-Alkylcyclohexyltosylaten (k_h) in 80-Vol. proz. Äthanol ($c = 0,01$ M) bei 50°, mit Triäthylamin ($c = 0,04$ M). Maximale Abweichung $\pm 1\%$.*

3-Substituent	$k \cdot 10^5$ (s ⁻¹)	k/k_h	% Fragmentierung
<i>cis</i> -NH ₂ - (8a)	1,03	1,48	84 ^{a)}
<i>trans</i> -NH ₂ (9a)	1,90	0,77	a) b)
<i>cis</i> -N(CH ₃) ₂ (8b)	29,4	39,0	>99 ^{c)}
<i>trans</i> -N(CH ₃) ₂ (9b)	2,40	0,64	28 ^{c)} d)
<i>cis</i> -CH ₃ (11a)	0,695		
<i>trans</i> -CH ₃ (12a)	2,48		
<i>cis</i> -CH(CH ₃) ₂ (11b)	0,754		
<i>trans</i> -CH(CH ₃) ₂ (12b)	3,75		

a) NH₂ nach [19] bestimmt

b) NH₂ qualitativ nachgewiesen (ca. 2,5%)

c) NH(CH₃)₂ als Tosylamid isoliert

d) neben 50% Eliminierung, 8% Substitution und 8% Ringschluss zu **18**.

*) Am besten verläuft die Reduktion mit Lithiumalanat in Äther, bei welcher in 66% Ausbeute ein Gemisch von *cis*- und *trans*-**15b** im Verhältnis 7:3 entsteht. Weitere Reduktionen sind im experimentellen Teil aufgeführt.

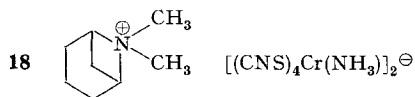
3-on entsteht, mit einer grossen Anzahl von Reduktionsmitteln nur Gemische von *cis*- und *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexanol (**15b**) liefert [9]. Die Ausbeuten bei diesen auffällig wenig stereoselektiv verlaufenden Reduktionen sind zudem gering³⁾. Die oben beschriebene Methode ist daher vorzuziehen.

Tabelle 2. RG-Konstanten von *cis*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat (**8b**) und *cis*-3-Isopropylcyclohexyltosylat (**11b**) in 80-Vol. proz. Äthanol ($c = 0,01$ M), mit Triäthylamin ($c = 0,04$ M). Maximale Abweichung $\pm 1\%$.

3-Substituent	T (°C)	$k \cdot 10^5$ (s ⁻¹)	$E_{\text{Kcal/Mol}}^\ddagger$	$S_{\text{cal}}^\ddagger$
<i>cis</i> -3-N(CH ₃) ₂ (8b)	50,0	29,4	20,8	- 12,2
	62,0	116,4		
	75,0	417,2		
<i>cis</i> -3-CH(CH ₃) ₂ (11b)	50,0	0,754	22,6	- 13,8
	62,0	3,15		
	75,0	13,66		

Resultate. Die *cis*-3-Aminocyclohexyltosylate **8a** und **8b** wurden in 80-Vol.-proz. Äthanol bzw. Wasser in Gegenwart von 4 Moläqu. NaOH oder Triäthylamin umgesetzt. Unter diesen Bedingungen werden die durch Fragmentierung gebildeten Iminium-Salze **10a** und **10b** zu Ammoniak bzw. Dimethylamin hydrolysiert. Die Bestimmung des Ammoniaks über die HgO-Additionsverbindung [19] liess beim *cis*-Aminotosylat **8a** auf eine 84-proz. Fragmentierung schliessen. Beim *cis*-N-Dimethylamino-tosylat **8b** wurden 99,8% Dimethylamin als Tosylamid isoliert, was eine praktisch quantitative Fragmentierung anzeigte. In diesem Fall konnten 64% des bei der Hydrolyse entstandenen Hexenals (**6**) in Form des C₁₂-Kondensationsproduktes, des 2-(3-Butenyl)-2,7-octadienals (**7**) in analysenreiner Form isoliert werden.

Die analoge Reaktion des *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylats (**9b**) lieferte 28% Dimethylamin, welches als Tosylamid isoliert wurde. Ausserdem wurden in der früher beschriebenen Weise [8] aus der Reaktionslösung 50% Δ^2 - oder Δ^3 -Dimethylamino-cyclohexen gewonnen und durch Hydrieren zu Dimethylamino-cyclohexan bestimmt. Ferner entstanden 8% 3-Dimethylamino-cyclohexanol (**15b**) durch Substitution, und zwar 76% der *cis*-Form und 24% der *trans*-Form. Schliesslich wurden aus der Reaktionslösung von **9b** 8% Ringschlussprodukt, nämlich 6,6-Dimethyl-6-azonia-bicyclo[3.1.1]heptan als Reineckat **18** isoliert.



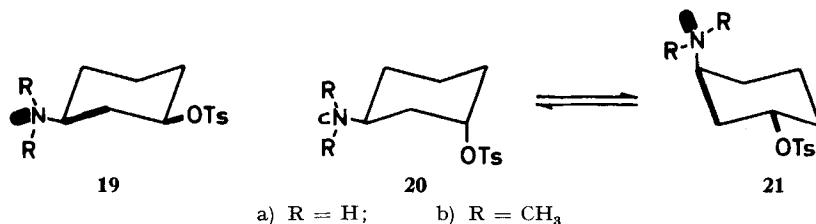
Bei der Reaktion von *trans*-3-Aminocyclohexyltosylat (**9a**) in 80% Äthanol konnte das gebildete Ammoniak qualitativ nachgewiesen werden. Doch waren die Ausbeuten nicht reproduzierbar, weil dieses mit dem gleichzeitig gebildeten Aldehyd in unkontrollierbarer Weise reagiert. Durch Destillation der Reaktionslösung konnten nie mehr als 2,5% Ammoniak erhalten werden. Die prozentualen Fragmentierungsanteile sind zusammen mit den RG-Konstanten in Tabelle 1 aufgeführt.

Letztere wurden konduktometrisch in 0,01M Lösung der Aminotosylate in 80-Vol.-proz. Äthanol gemessen. Zur Neutralisation der gebildeten *p*-Toluolsulfosäure und zum Freisetzen der Basen aus ihren Salzen wurden 1 bis 5 Moläqu. Natriumhydroxid

oder Triäthylamin zugesetzt. Diese Zusätze hatten keinen Einfluss auf den Reaktionsablauf, welcher in allen Fällen dem kinetischen Gesetz erster Ordnung entsprach (Tabelle 1). In Tabelle 2 sind die auf Grund von RG-Messungen bei drei Temperaturen ermittelten Aktivierungsparameter von *cis*-3-Dimethylamino- und *cis*-3-Isopropyl-cyclohexyltosylat (**8b**) bzw. (**11b**) aufgeführt.

Die zum Vergleich benötigten RG-Konstanten k_h der *cis*- und *trans*-Formen des 3-Methyl- bzw. 3-Isopropyl-cyclohexyltosylats wurden ebenfalls konduktometrisch in 80-Vol.-proz. Äthanol bestimmt. Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgte nach HÜCKEL *et al.* [10], welche deren RG-Konstanten in abs. Äthanol bestimmt haben.

Diskussion. – Die *cis*-3-Aminocyclohexyltosylate **8a** und **8b** reagieren 1,5- bzw. 39mal so rasch wie die homomorphen *cis*-3-Alkylcyclohexyltosylate **11a** und **11b**, d. h. $k/k_h > 1$ (Tabelle 1). Da im Falle des primären Amins **8a** 84%, beim tertiären Amin **8b** > 99% Fragmentierung erfolgt, muss die beschleunigte Reaktion auf eine synchrone Fragmentierung gemäss **13** zurückgeführt werden. Die Ionisation der Tosyloxygruppe wird somit durch die Aminogruppe unterstützt. Wie die homomorphen *cis*-3-Alkylcyclohexyltosylate **11a** und **11b**, nehmen diese Verbindungen die Sesselkonformation **19** mit äquatorialer Lage der Substituenten ein. Die sterischen Voraussetzungen der synchronen Fragmentierung sind damit erfüllt [7] [11], nämlich antiperiplanare Orientierung der C–OTs-Bindung und des Orbitals des N-Elektronenpaares in bezug auf die C2–C3-Bindung. Wie das Verhältnis $k/k_h = 39$ beim *cis*-3-Dimethylaminotosylat **8b** bzw. **19b** sowie dessen quantitative Fragmentierung zeigt, reagiert es ausschliesslich nach diesem Mechanismus.

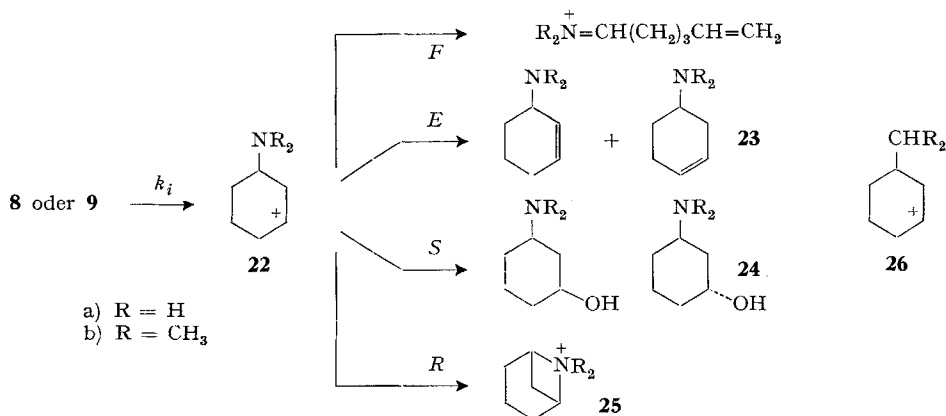


Beim *cis*-3-Aminocyclohexyltosylat (**8a**) bzw. (**19a**) ist der Wert von $k/k_h = 1,48$ bedeutend geringer. Da zudem maximal 84% Fragmentierungsprodukt gefunden wurden, muss die synchrone Fragmentierung von einer Ionisation zum γ -Aminocarbenium-Ion **22a** begleitet sein. Daher können andere Folgereaktionen als die Fragmentierung (*F*), nämlich Elimination (*E*), Substitution (*S*) und Ringschluss (*R*) eintreten (Schema 1).

Die beobachtete RG-Konstante k_b von **19a**, nämlich $1,03 \cdot 10^{-5}$ bei 50°, ist somit die Summe der RG-Konstanten der synchronen Fragmentierung k_f und der Ionisation k_i zum γ -Aminocarbenium-Ion **22a**, d. h. $k_b = k_f + k_i$. Der frangomere Effekt, der als das Verhältnis k_f/k_i definiert wurde [11], beträgt ca. 3 und jedenfalls mehr als 1,48, dem Verhältnis k/k_h (Tabelle 1). Dies folgt aus der Beobachtung, dass bei cyclischen Verbindungen die Ionisierungsgeschwindigkeit k_i durch den induktiven Effekt der Aminogruppe im Vergleich zu homomorphen Cycloalkylderivaten mindestens um den Faktor 2 herabgesetzt wird [7] [12]⁴⁾. Beim *cis*-Dimethylamino-tosylat **8b**, dessen

⁴⁾ Dieser induktive Faktor kann bei bicyclischen Verbindungen sogar ca. 7 betragen; vgl. eine folgende Mitteilung.

Fragmentierung 39mal so rasch erfolgt wie die Ionisation des Homomorphen **11b** zum Carbonium-Ion **26b**, kann der frangomere Effekt auf wenigstens 80 geschätzt werden. Es ist daher verständlich, dass in diesem Fall nur Fragmentierung beobachtet wurde.



Die ca. 29mal grössere Reaktivität des tertiären Amins **8b** im Vergleich zum primären Amin **8a** entspricht der Zunahme des elektromeren Effektes einer Aminogruppe durch N-Methylierung, was schon mehrfach beobachtet wurde [7] [11].

Im Gegensatz zu den *cis*-3-Aminotosylaten **8a** und **8b**, bzw. **19a** und **19b**, reagieren die *trans*-Isomeren **9a** und **9b** *langsamer* als die homomorphen *trans*-3-Alkylcyclohexyltosylate (**12a** und **12b**), d.h. $k/k_h < 1$ (Tabelle 1). Beim primären Amin **9a** beträgt dieses Verhältnis 0,77, beim tert. Amin **9b** 0,64. Die Ionisation erfolgt somit *ohne* Unterstützung durch die Aminogruppe und führt zu den γ -Aminocarbenium-Ionen **22a** und **22b**. Die k/k_h -Werte von 0,77 bzw. 0,64 sind ein Mass für die Behinderung der Ionisation durch den induktiven Effekt ($-I$) der Aminogruppe.

Im Einklang mit dieser Auffassung liefert *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat (**9b**) neben 28% Fragmentierungsprodukt noch 50% Eliminationsprodukte **23b**, ferner 8% Substitutionsprodukt **24b**, wovon 76% unter Inversion an C-1 gebildet werden. Bemerkenswert ist die Bildung von 8% des gespannten bicyclischen Azetidinium-Salzes **25b** durch Ringschluss. Ein ähnliches Bild bietet die Solvolyse von *trans*-3-Aminocyclohexyltosylat (**9a**), bei welchem aber die quantitative Bestimmung der Produkte auf grosse Schwierigkeiten stiess.

Die 3-Aminotosylate der *trans*-Reihe **9a** und **9b** können die Sesselkonformationen **20** und **21** einnehmen. In diesen ist jeweils entweder die Aminogruppe oder die Tosyloxygruppe äquatorial bzw. axial orientiert. Infolge der grösseren sterischen 1,3-Wechselwirkungen bei axialen Amino- und Dimethylaminogruppen als bei axialen Tosyloxygruppen⁵⁾, liegen die *trans*-3-Aminotosylate **9a** und **9b** hauptsächlich in der Konformation **20** vor. Letztere ist aber zur synchronen Fragmentierung ungeeignet, weil die C-OTs-Bindung nicht antiperiplanar zur C2-C3-Bindung orientiert ist. Andererseits erfüllen die thermodynamisch weniger stabilen Konformationen **21a** und **b** die Be-

⁵⁾ Die freien Konformationsenergien der Tosyloxygruppe betragen ca. $-0,7$ Kcal/Mol, diejenigen der Amino- und Dimethylaminogruppe in protischen Lösungsmitteln ca. $-1,8$ bzw. ca. $-2,1$ Kcal/Mol [13]. Das Gleichgewicht $\text{20} \rightleftharpoons \text{21}$ liegt somit weitgehend auf der Seite von **20**.

dingungen der synchronen Fragmentierung, vor allem wenn die Aminogruppe die angegebene Orientierung des N-Elektronenpaares besitzt. Dieses Rotamere der Konformation **21** weist aber besonders grosse 1,3-Wechselwirkungen der N-Substituenten mit den axialen Wasserstoffatomen an C1 und C5 auf und wird demzufolge im Konformeren-Gleichgewicht nur schwach vertreten sein. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit der synchronen Fragmentierung bei den *trans*-3-Aminotosylaten **9a** und **b** stark verringert.

Die Konformationsanalyse der *cis*- und *trans*-3-Aminotosylate **8** und **9** führt somit zu den gleichen Schlussfolgerungen wie die kinetischen und präparativen Befunde, nämlich vorherrschende oder ausschliessliche Fragmentierung nach dem synchronen Mechanismus bei den *cis*-3-Aminocyclohexyltosylaten **8a** und **8b**, hingegen keine oder nur untergeordnete Fragmentierung nach dem unbeschleunigten, zweistufigen Mechanismus bei den *trans*-3-Aminotosylaten **9a** und **9b**. Wie Tabelle 2 zeigt, ist die Aktivierungsenergie $E^\ddagger$ der synchronen Fragmentierung von **8b** um ca. 2 Kcal/Mol geringer als jene der Ionisation des Homomorphen **11b**, welches als Modell für die Ionisation des Aminotosylats zum γ -Aminocarbonium-Ion **22b** dient. Zudem ist die Aktivierungsentropie $S^\ddagger$ bei **9b** weniger negativ.

Auf Grund von sterischen Effekten sollten die *trans*-3-Aminotosylate **9a** und **9b** bzw. **20a** und **20b** etwas rascher reagieren als die entsprechenden *cis*-Isomeren, weil axiale nucleofuge Gruppen eine sterische Beschleunigung der Ionisation erfahren [14]. Dass diese Regel auch für die vorliegenden Cyclohexanderivate gilt, beweist der Vergleich der RG-Konstanten der *cis*- und *trans*-3-Methyl- sowie der *cis*- und *trans*-3-Isopropyl-cyclohexyltosylate. So reagiert das *trans*-3-Methyl-derivat 3,6mal, das *trans*-3-Isopropyl-derivat 5mal so rasch wie die entsprechenden *cis*-Isomere⁶⁾ (Tabelle 1). Diese Vergleiche bestätigen die obige Annahme, dass die höhere RG der *cis*-3-Aminotosylate auf die synchrone Natur des Fragmentierungsprozesses zurückzuführen ist. Indirekt zeigen diese RG-Verhältnisse, dass die angenommenen Konformationen **19** und **20** (R_2CH statt R_2N) der 3-Alkylcyclohexyltosylate **11** und **12** und damit auch der 3-Aminotosylate **8** und **9** richtig sind.

Der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, wird für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit bestens gedankt.

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 Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Übliche Aufarbeitung der ätherischen Lösung heisst: Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, durch Watte filtriert und der Äther über eine 25 cm lange RASCHIG-Kolonnen auf dem Dampfbad abdestilliert.

Synthesen

Trennung des Isomerengemisches von cis- und trans-3-Aminocyclohexanol (15a). 151 g (1 Mol) *m*-Acetylamino-phenol, Smp. $149\text{--}150^\circ$ [15], wurden in 350 ml Äthanol bei 150° und einem Anfangsdruck von 150 Atm. mit RANEY-Nickel hydriert [16]. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde eingedampft und der Rückstand mit 80 g NaOH in 800 ml Wasser 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Die basische Lösung wurde über Nacht mit Chloroform kontinuierlich extrahiert und die Chloroformlösung über Pottasche getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstandes im

⁶⁾ In Äthanol beträgt das *cis/trans*-Verhältnis beim 3-Methylderivat 3,7, beim 3-Isopropylderivat 4,0 [10b].

Schwertkolben bei 12 Torr lieferte 80,5 g (71%) eines Isomerengemisches von 3-Aminocyclohexanol, Sdp. 112–116°.

Zu einer eisgekühlten Lösung von 80,5 g (0,702 Mol) dieses Isomerengemisches in 700 ml Isopropanol wurden portionenweise 77 g (0,70 Mol) Oxalsäure in Isopropanol zugegeben. Die sofort ausfallenden Kristalle (ca. 40 g) wurden abfiltriert und in 1,5 l heissem Methanol gelöst. Die methanolische Lösung wurde auf dem Dampfbad auf ca. 600 ml eingengt, wobei Kristallisation einsetzte. Durch dreimalige Wiederholung dieser Operation wurden schliesslich 26,26 g (0,128 Mol) Hydrogenoxalat des *trans*-3-Aminocyclohexanols mit dem konstanten Smp. 193–194° erhalten. (Ausbeute bezogen auf eingesetztes Isomerengemisch 18%, bezogen auf im Isomerengemisch enthaltenen *trans*-Aminoalkohol 46%.)

$C_8H_{15}O_5N$ Ber. C 46,82 H 7,37 O 38,98% Gef. C 46,93 H 7,49 O 38,99%

Die vereinigten Mutterlaugen wurden abgedampft, der Rückstand mit Wasser und 52 g NaOH (1,3 Mol) versetzt und die Lösung mit Chloroform über Nacht kontinuierlich extrahiert. Das Chloroform wurde abdestilliert, der Rückstand in Aceton aufgenommen, mit einigen Tropfen Bromkresolgrün und unter Eiskühlung mit 60-proz. Perchlorsäure (30 ml) bis zum Umschlagpunkt versetzt. Dann wurde die Lösung am Vakuum eingedampft und der Rückstand 4 Std. im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Chloroform wurden 33,05 (0,153 Mol) *Hydroperchlorat* des *cis*-3-Aminocyclohexanols mit dem konstanten Smp. 144–145° erhalten. (Ausbeute bezogen auf eingesetztes Isomerengemisch 22%, bezogen auf im Isomerengemisch enthaltenen *cis*-Aminoalkohol 36%.)

$C_6H_{14}O_5NCl$ Ber. C 33,42 H 6,54 O 37,10 Cl 16,44%
Gef. „ 33,53 „ 6,39 „ 37,20 „ 16,65%

Aus dem Hydrogenoxalat des *trans*-3-Aminocyclohexanols wurde die *Base* hergestellt, Sdp. 112–114°/11 Torr. Nach Sublimation bei 70°/0,01 Torr und Kristallisation aus Benzol/Petroläther Smp. 94–95° (Lit. [4]: Sdp. 122°/18 Torr, Smp. 94–95°.)

Aus dem Hydroperchlorat des *cis*-3-Aminocyclohexanols wurde die *Base* hergestellt, Sdp. 115–120°/12 Torr. Nach Kristallisation aus Benzol/Petroläther Smp. 68–70°. Daraus wurde das O,N-Diacetylderivat hergestellt, Smp. 120–121°, welches mit einer nach BURFORD *et al.* [4] hergestellten Probe, Smp. 119–121°, auf Grund des Misch-Smp. identisch war.

Trennung des Isomerengemisches von cis- und trans-3-Dimethylamino-cyclohexanol (15b). Zu 80,8 g (0,703 Mol) des obigen Isomerengemisches der 3-Aminocyclohexanole **15a** wurde unter Eiskühlung 190 ml (3,5 Mol) 85-proz. Ameisensäure und 122 ml (1,55 Mol) 38-proz. Formalinlösung gegeben und die Lösung 12 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Zusatz von 65 ml konzentrierter Salzsäure wurde die Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die wässrige Phase im Vakuum eingengt, mit 40 g NaOH versetzt und mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden über Pottasche getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstandes bei 12 Torr lieferte 76,07 g (76%) eines Gemisches isomerer 3-Dimethylamino-cyclohexanole, Sdp. 119–120°, das auf Grund des IR.-Spektrums 66% *cis*-Isomeres und 34% *trans*-Isomeres enthielt.

Die Lösung von 76,07 g (0,533 Mol) dieses Gemisches in Aceton wurde in Eis gekühlt und portionenweise mit einer Lösung von 91 g (0,53 Mol) über P_2O_5 getrockneter *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton versetzt. Aus der 800 ml betragenden Gesamtlösung setzte sofort Kristallisation ein. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Isopropanol/Äther wurden 82,5 g (0,262 Mol) *p*-Toluolsulfonsäuresalz des *cis*-3-Dimethylamino-cyclohexanols mit dem konstanten Smp. 133–134° erhalten. Ausbeute bezogen auf eingesetztes Isomerengemisch 49%, bezogen auf im Isomerengemisch enthaltenen *cis*-Aminoalkohol 75%.

$C_{15}H_{25}O_4NS$ Ber. C 57,12 H 7,99 N 4,44 S 10,17%
(315,4) Gef. „ 57,36 „ 8,16 „ 4,24 „ 10,16%

Das Filtrat der obigen Kristallisation wurde abgedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die mit 12 g NaOH versetzte Lösung fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden über K_2CO_3 und Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Aceton wurde in Eis gekühlt, mit etwas Bromkresolgrün versetzt und 66-proz. Perchlorsäure bis zum Umschlagpunkt zugegeben (26 ml). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand 4 Std. bei 80° über P_2O_5 getrocknet, mit Chloroform versetzt und das Chloroform solange abdestilliert, bis dieses wasserfrei übergang. Nach

zwei- bis dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Chloroform wurden 27,45 g *Hydroperchlorat* des *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexanols mit dem konstanten Smp. 114–115° erhalten. (Ausbeute bezogen auf eingesetztes Isomerengemisch 22%, bezogen auf im Isomerengemisch enthaltenen *trans*-Aminoalkohol 63%.)

$C_8H_{18}O_5NCl$	Ber. C 39,43	H 7,45	O 32,83	Cl 14,55%
(243,7)	Gef. „ 39,54	„ 7,66	„ 33,08	„ 14,70%

Aus dem Hydroperchlorat des *trans*-3-Dimethylaminocyclohexanols wurde die *Base* hergestellt, Sdp. 112–113°/12 Torr; nach Kristallisation aus Petroläther Smp. 48,5–49,5°.

$C_8H_{17}ON$ (143,2)	Ber. C 67,09	H 11,96	N 9,78	Gef. C 66,88	H 11,78	N 9,83%
-----------------------	--------------	---------	--------	--------------	---------	---------

Aus dem *p*-Toluolsulfonsäuresalz des *cis*-3-Dimethylamino-cyclohexanols wurde die Base und daraus deren *Methojodid* hergestellt, aus Äthanol/Aceton Smp. 193–194°; Misch-Smp. mit einer nach BURFORD *et al.* [4] hergestellten Probe ohne Depression (Lit. [5]: Smp. 192–193°).

$C_9H_{20}ONJ$	Ber. C 37,90	H 7,06	N 4,92	J 44,50%
	Gef. „ 37,84	„ 7,35	„ 4,76	„ 44,26%

3-Dimethylamino-cyclohexanon (**17**). 4,5 g (0,0428 Mol) 87,5-proz. Cyclohexen-3-on [17] wurden mit 10 ml (0,15 Mol) wasserfreiem Dimethylamin in einem Bombenrohr 4 Std. auf 105–110° erhitzt, dann wurde bei 12 Torr destilliert. Bei 91–93° gingen 2,02 g (33%) 3-Dimethylamino-cyclohexanon als farblose Flüssigkeit über. Das Destillat verfärbte sich beim Stehen rasch dunkelbraun.

Pikrat: aus Methanol gelbe Nadeln, Smp. 131–132° (Lit. [18]: Smp. 102–103°).

$C_{14}H_{18}O_8N_4$	Ber. C 45,40	H 4,90	N 15,13%	Gef. C 45,68	H 5,02	N 15,02%
----------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Hydrochlorid: Aus Isopropanol-Äther, Smp. 120–121°.

$C_8H_{16}ONCl$	Ber. C 54,07	H 9,07%	Gef. C 52,97	H 9,07%
-----------------	--------------	---------	--------------	---------

Reduktion von 3-Dimethylamino-cyclohexanon (**17**) mit $LiAlH_4$. In einem mit Rührer, Rückflusskühler und einem 1-l-Tropftrichter versehenen getrockneten 2,5-l-Dreihalskolben wurden 40 g $LiAlH_4$ (1,05 Mol) in 1 l abs. Äther vorgelegt. Dazu wurde unter Rühren während 1 Std. die ätherische Lösung von 248 g 3-Dimethylamino-cyclohexanon bei Zimmertemperatur getropft. Die trübe Lösung wurde 14 Std. weitergerührt und dann mit 400 ml 50-proz. KOH unter Kühlung versetzt. Die ätherische Phase wurde abgetrennt und die KOH-Phase fünfmal mit Äther gewaschen. Die kombinierten Ätherlösungen wurden dreimal mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt, die wässrige Lösung mit 50-proz. KOH versetzt und dreimal mit Äther sowie dreimal mit Benzol ausgeschüttelt. Die kombinierten organischen Lösungen wurden über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstandes bei 12 Torr lieferte 164,3 g (66%) eines Isomerengemisches von 3-Dimethylamino-cyclohexanol, Sdp. 116–122°, welches auf Grund des IR.-Spektrums 71% der *cis*-Form enthält.

Weitere Reduktionen von 3-Dimethylamino-cyclohexanon (**17**) zu *cis*- und *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexanol (**15b**)

Reduktionsmethode	% Ausbeute		% Anteil an <i>cis</i> -Isom.
	roh	rein	
a) Pt in Eisessig (Normaldruck)	–	23	70
b) Pt in Äthanol (Normaldruck)	–	62	62
c) RANEY-Nickel in Äthanol (Normaldruck)	10	6	40
d) Pt in Äthanol, 20 Atm.	43	20	41
e) Cu-Chromit in EtOH, 50°, 200 Atm.	10	2	–
f) Natrium in feuchtem Äther	41	17	65
g) Natrium in Isoamylalkohol	17	6	65
h) Al-Amalgam in feucht. Äther	35	10	–
i) Aluminiumamalgam in Äthanol	28	10	–
k) Aluminium-isopropylat	44	30	56
l) $LiAlH_4$ in Äther	–	66	71
m) $NaBH_4$ in Isopropanol	91	60	74

cis-3-Tritylamino-cyclohexanol (**16a**). In einem mit Rührer, Kühler und einem 100-ml-Tropftrichter versehenen getrockneten 250-ml-Dreihalskolben wurden 9,78 g (0,085 Mol) frisch destilliertes *cis*-3-Aminocyclohexanol in 100 ml über CaO getrocknetem und destilliertem Methylenchlorid gelöst und mit 12,0 ml (0,085 Mol) wasserfreiem Triäthylamin versetzt. Dazu wurde eine Lösung von 23,8 g (0,085 Mol) Triphenylchlormethan (Tritylchlorid) in 60 ml wasserfreiem Methylenchlorid während 1 Std. bei Zimmertemperatur unter Rühren getropft und die Mischung über Nacht weitergerührt. Aus der gelblichen Lösung schied sich sofort Triäthylamin-hydrochlorid ab. Die Methylenchloridlösung wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet: 29,27 g (97%) eines zähen, schwach gelblichen Rohproduktes von *cis*-3-Tritylamino-cyclohexanol. Eine Probe wurde mehrere Male aus Cyclohexan umkristallisiert, Smp. 109–113°, Misch-Smp. mit *trans*-3-Tritylamino-cyclohexanol ohne Depression.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ON}$ (357,5) Ber. C 83,99 H 7,61 N 3,92% Gef. C 83,74 H 7,62 N 3,82%

trans-3-Tritylamino-cyclohexanol (**16a**). In der obigen Apparatur wurde unter gleichen Reaktionsbedingungen eine Lösung von 5,47 g (0,0476 Mol) frisch destilliertem *trans*-3-Aminocyclohexanol und 6,7 ml (0,0476 Mol) Triäthylamin in Methylenchlorid mit 13,25 g (0,0476 Mol) Tritylchlorid umgesetzt. Aufarbeitung und Trocknung im Hochvakuum lieferte 16,65 g (98%) eines zähen, schwach gelblichen Rohproduktes von *trans*-3-Tritylamino-cyclohexanol. Eine Probe wurde viermal aus heissem Cyclohexan umkristallisiert, Smp. 126,5–127,5, Misch-Smp. mit *cis*-3-Tritylamino-cyclohexanol, 93–105°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ON}$ Ber. C 83,99 H 7,61 N 3,92% Gef. C 83,98 H 7,96 N 3,92%

cis-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat (**16b**). Eine Lösung von 18,90 g (0,0529 Mol) rohem *cis*-3-Tritylamino-cyclohexanol in 8,5 ml (0,105 Mol) wasserfreiem Pyridin wurde mit 10,1 g (0,0529 Mol) fein zerriebenem Tosylchlorid versetzt. Beim Stehen bei Zimmertemperatur begann nach einem Tag Pyridin-hydrochlorid aus der dunkelrotvioletten Lösung auszufallen. Nach fünf Tagen wurde in kleinen Portionen Wasser zugegeben, bis ein schmieriger, aber filtrierbarer Festkörper ausfiel, welcher in einem Mörser zerrieben, abfiltriert und solange mit Wasser gewaschen wurde, bis er nicht mehr nach Pyridin roch. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 22,93 g (85%) rot gefärbtes, rohes *cis*-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat erhalten. Eine Probe wurde fünfmal aus Aceton/Petroläther umkristallisiert, Smp. 135–136°, Misch-Smp. mit *trans*-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat erniedrigt.

$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{NS}$ Ber. C 75,12 H 6,50 O 9,38 S 6,27%
(511,7) Gef. „ 75,18 „ 6,57 „ 9,57 „ 6,15%

trans-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat (**16b**). Unter den obigen Reaktionsbedingungen wurde eine Lösung von 15,66 g (0,0438 Mol) rohem *trans*-3-Tritylamino-cyclohexanol in 6,5 ml (0,08 Mol) Pyridin mit 8,37 g (0,0438 Mol) Tosylchlorid versetzt. Aufarbeitung wie oben und Trocknung im Hochvakuum lieferte 19,27 g (86%) rotes, rohes *trans*-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat, Smp. 110–120°. Eine Lösung von 9,66 g Rohprodukt in Chloroform wurde durch 300 g neutrales Aluminiumoxid filtriert. Eluieren mit Chloroform lieferte 7,85 g schwach gelbliches Produkt, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther bei 143–144° schmolz, Misch-Smp. mit *cis*-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat 124–130°.

$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{NS}$ Ber. C 75,12 H 6,50 O 9,38 S 6,27%
(511,7) Gef. „ 75,00 „ 6,34 „ 9,68 „ 5,97%

Hydrochlorid des *cis*-3-Aminocyclohexyltosylates (**8a**). 6,16 g (12 mMol) analysenreines *cis*-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat wurden in 30 ml wässriger konzentrierter Salzsäure über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt, dann wurde Wasser zugegeben, der ausfallende Niederschlag dreimal mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung verworfen. Die klar gewordene wässrige Lösung wurde am Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Äther krsitallisiert. 2,96 g (81%) Hydrochlorid des *cis*-3-Amino-cyclohexyltosylates, Smp. 141–141,5°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCIS}$ Ber. C 51,05 H 6,59 N 4,58 Cl 11,59 S 10,48%
Gef. „ 50,85 „ 6,56 „ 4,68 „ 11,49 „ 10,31%

p-Toluolsulfonsäuresalz des *cis*-3-Aminocyclohexyltosylates (**8a**). Eine Lösung von 10,13 g (19,8 mMol) rohem *cis*-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat in 40 ml Aceton wurde zu einer Lösung von 8,6 g (50 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure in 40 ml Aceton und 1,5 ml Wasser gegeben. Beim Stehen

über Nacht bei Zimmertemperatur kristallisierten aus der dunkelroten Lösung farblose Kristalle aus, welche abfiltriert und mit Aceton gewaschen wurden. Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol/Äther lieferte 4,64 g (53%) *p*-Toluolsulfonsäuresalz des *cis*-3-Aminocyclohexyltosylates, Smp. 170–170,5°, Misch-Smp. mit dem *p*-Toluolsulfonsäuresalz des *trans*-3-Aminocyclohexyltosylates erniedrigt.

$C_{20}H_{27}O_6NS_2$ (441,4)	Ber. C 54,42 Gef. „ 54,49	H 6,17 „ 6,40	O 21,75 „ 21,54	S 14,53% „ 14,78%
----------------------------------	------------------------------	------------------	--------------------	----------------------

p-Toluolsulfonsäuresalz des *trans*-3-Aminocyclohexyltosylates (**9a**). Eine Lösung von 9,77 g (18,9 mMol) rohem *trans*-3-Tritylamino-cyclohexyltosylat in 25 ml Aceton wurde zu einer Lösung von 4 g (23 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ml Aceton und 1,5 ml Wasser gegeben. Beim Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur kristallisierten aus der dunkelroten Lösung farblose Kristalle aus, welche abfiltriert und mit Aceton gewaschen wurden. Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol/Äther lieferte 4,03 g (48%) *p*-Toluolsulfonsäuresalz des *trans*-3-Aminocyclohexyltosylates, Smp. 161–162°.

$C_{20}H_{27}O_6NS_2$ (441,4)	Ber. C 54,42 Gef. „ 54,60	H 6,17 „ 5,89	O 21,75 „ 21,87	S 14,53% „ 14,54%
----------------------------------	------------------------------	------------------	--------------------	----------------------

cis-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat (**8b**). Als Ausgangsmaterial diente ein Isomeren-Gemisch von 71% *cis*- und 29% *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexanol. In einem mit Rührer, Kühler und 100-ml-Tropftrichter versehenen, getrockneten 500-ml-Vierhalskolben wurde unter Feuchtheitsausschluss eine Mischung von 40 g (0,28 Mol) des obigen Aminoalkoholgemisches und 20,2 g (0,42 Mol) einer 50-proz. Natriumhydrid-Suspension in Öl (FLUKA) in 200 ml abs. Toluol während 18 Std. unter heftigem Rühren am Rückflusskühler gekocht, wobei sich aus der Lösung das Aminoalkoholat als Suspension ausschied. Diese Suspension wurde mit 100 ml abs. Äther verdünnt, auf –80° gekühlt und dazu eine Lösung von 64 g (0,336 Mol) Tosylchlorid in 80 ml abs. Toluol während 1 Std. getropft. Das Kältebad wurde entfernt, die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur noch 5 Std. gerührt, dann auf –18° gekühlt und unter Stickstoff mit wässriger Salzsäure versetzt. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt, mit K_2CO_3 unter Eiskühlung gesättigt und fünfmal mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung der ätherischen Lösung wurde der Rückstand in Petroläther mit Tierkohle versetzt, filtriert und das Filtrat im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Dreimaliges Umkristallisieren des Rohproduktes aus heissem Petroläther lieferte 26,33 g *cis*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat, Smp. 72–73°. (Ausbeute bezogen auf eingesetztes Isomerengemisch 32%, bezogen auf im Isomerengemisch enthaltenen *cis*-Aminoalkohol 45%.)

$C_{15}H_{23}O_3NS$ (297,4)	Ber. C 60,58 Gef. „ 60,65	H 7,80 „ 7,76	N 4,71 „ 4,73	S 10,78% „ 10,72%
--------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	----------------------

Das aus der Base hergestellte *Hydrochlorid* des *cis*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylates kristallisierte aus Aceton; Smp. 143–143,5°.

$C_{15}H_{24}O_3NCIS$ (333,9)	Ber. C 53,97 Gef. „ 53,90	H 7,24 „ 7,35	N 4,19 „ 4,32	Cl 10,62 „ 10,8	S 9,60% „ 9,53%
----------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	--------------------	--------------------

trans-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat-hydrochlorid (**9b-Hydrochlorid**). In einem Zentrifugenglas wurde eine eisgekühlte Lösung von 1,31 g (9,18 mMol) *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexanol in 5 ml wasserfreiem Pyridin mit 1,81 g (9,5 mMol) fein zerriebenem Tosylchlorid versetzt. Die sich rasch dunkelrot färbende Lösung wurde 4 Tage unter Feuchtheitsausschluss bei Zimmertemperatur stehengelassen, auf –18° gekühlt, mit gekühlter 2N Sodalösung versetzt und zentrifugiert. Die wässrige Lösung wurde vom öligen Rückstand abgehebert und der Rückstand noch zweimal mit 2N Sodalösung und dreimal mit Wasser gewaschen und jeweils zentrifugiert. Der Rückstand, der nicht mehr nach Pyridin roch, wurde in Methylenchlorid gelöst, die Methylenchlorid-Lösung mit Pottasche und Natriumsulfat getrocknet und bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft. Der rote Rückstand wurde in Chloroform gelöst, Chlorwasserstoff eingeleitet und die Lösung zuerst unter Normaldruck, dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, die methanolische Lösung dreimal mit Tierkohle gekocht, filtriert und das schwach gelbliche Filtrat zur Trockne verdampft. Umkristallisation des Rück-

standes aus Aceton lieferte 1,163 g (38%) Hydrochlorid des *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexyl-tosylates, Smp. 116,5–117,5°.

$C_{15}H_{24}O_3NCIS$ (333,9)	Ber. C 53,97 Gef. „ 53,73	H 7,24 „ 7,38	O 14,37 „ 14,35	Cl 10,62 „ 10,52	S 9,60% „ 9,75%
----------------------------------	------------------------------	------------------	--------------------	---------------------	--------------------

Präparative Solvolysen

a) *cis*-3-Amino-cyclohexyltosylat (**8a**) in Wasser bei 50°. In einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen Dreihalskolben wurden 441,4 mg (1 mMol) *p*-Toluolsulfonsäuresalz des *cis*-3-Aminocyclohexyltosylates mit 8,16 ml (4 mMol) einer 0,490 M wässrigen Trimethylaminlösung und 40 ml Wasser versetzt. Der Rückflusskühler wurde am oberen Ende verschlossen, um das Entweichen von NH_3 zu verhindern. Dann wurde die nicht homogene Lösung 20 Std. bei 50° gerührt, mit 2 N Salzsäure gegen Kongorot neutralisiert, 8 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und ausgeäthert. Die wässrige Lösung wurde mit NESSLER's Reagens [19], hergestellt aus 25 ml einer 5-proz. wässrigen Quecksilberchloridlösung, 12,5 ml 2 N NaOH und 12,5 ml 2 N Sodalösung, versetzt und 10 Std. im Dunkeln geschüttelt. Die Quecksilberoxidanlagerungsverbindung wurde über Celite abfiltriert, mit 200 ml Waschlösung (75 ml 2 N NaOH + 100 ml 2 N Sodalösung auf 1 l aufgefüllt) gewaschen und der Niederschlag samt Celite und Filterpapier quantitativ in einen mit Rührer und Gaseinleitungsrohr versehenen 100-ml-Dreihalskolben überführt. Der dritte Hals trug ein gebogenes Glasrohr, dessen Ende über einen absteigenden Kühler in eine mit 0,100 N HCl beschickte Vorlage eintauchte. 20 ml Wasser, 10 g NaOH und 2 g Na_2S wurden zugegeben, die Reaktionslösung zum Sieden erhitzt und das in Freiheit gesetzte Ammoniak unter Durchleiten von Stickstoff in die vorgelegte 0,1 N Salzsäure getrieben. Der Verbrauch von 8,35 ml 0,1 N Salzsäure entspricht 0,835 mMol Ammoniak (83,5%).

In einem analogen Versuch (Solvolysendauer 60 Std. bei 50°) wurden 8,54 ml 0,1 N HCl verbraucht, entsprechend 0,854 mMol NH_3 (85,4%).

b) *trans*-3-Amino-cyclohexyltosylat (**9a**). Nach obiger Methode wurden aus dem *p*-Toluolsulfonsäuresalz von **9a** wechselnde Mengen einer destillierbaren Base erhalten. Eine weitere Ammoniak-Bestimmung wurde wie folgt durchgeführt: In einem 100-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Kühler und Gaseinleitungsrohr wurden unter starkem Rühren 441,4 mg *p*-Toluolsulfonsäuresalz von **9a** in 47,5 ml 80-Vol. proz. Äthanol und 2,5 ml 2 N wässriger NaOH 12 Std. auf 70° erwärmt. Das gebildete Ammoniak wurde durch den Kühler mit reinstem Stickstoff in eine Waschflasche mit 20 ml 0,1 N Schwefelsäure eingeleitet und die überschüssige Säure mit 0,1 N Natriumhydroxid und Methylrot zurücktitriert: NaOH-Verbrauch 19,76 ml (19,74 ml) entsprechend 2,4% (2,6%) Ammoniak.

In einem Kontrollversuch wurden aus 53,5 mg (0,001 Mol) Ammoniumchlorid unter gleichen Bedingungen nach 6 Std. bei 50° 100% Ammoniak erhalten.

c) *cis*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat (**8b**) in Wasser bei 50°. In einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen 100-ml-Dreihalskolben wurden 2,974 g (10 mMol) *cis*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat mit 20 ml (20 mMol) 1 N NaOH und 30 ml Wasser versetzt, die nicht homogen werdende Lösung 4 Std. bei 50° heftig gerührt, dann 5 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben und die salzsaure Lösung ausgeäthert. Die übliche Aufarbeitung der Ätherlösung ergab 880 mg (98,5%) Rückstand. Destillation bei 0,02 Torr lieferte 570 mg (64%) 2-(3-Butenyl)-2,7-octadienal (**7**), Sdp. 56–57°, $n_D^{25} = 1,4775$ (Lit. [3] Sdp. 40–51°/0,2 Torr). Eine Probe wurde nochmals im Kugelrohr destilliert, Blocktemperatur 50–55°/0,005 Torr.

$C_{12}H_{18}O$ (178,3)	Ber. C 80,85	H 10,18%	Gef. C 81,00	H 10,30%
-------------------------	--------------	----------	--------------	----------

Das in Äthanol aufgenommene UV.-Spektrum zeigte ein Maximum bei 230 nm, $\epsilon = 13950$ (Lit. [2]: 229 nm, $\epsilon = 8270$). Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon kristallisierte aus Methanol in langen roten Nadeln, Smp. 117–118°. (Lit. [2]: Smp. 115–116°, Lit. [3]: Smp. 116–117°.)

Obige ausgeätherte wässrige, salzsaure Lösung wurde nach Einengen im Vakuum bei 40° auf 50 ml in einen mit Rührer und Kühler versehenen 100-ml-Dreihalskolben überführt. Dann wurde auf 60° erwärmt und unter heftigem Rühren rasch mit 3,8 g (20 mMol) Tosylchlorid und einer konzentrierten Lösung von 10 g NaOH in Wasser versetzt. Nach weiteren 10, 30 und 60 Min. wurden nochmals je 1,9 g (10 mMol) Tosylchlorid zugegeben unter ständiger Kontrolle, ob die Lösung gegen Phenolphthalein alkalisch reagierte. Das Reaktionsgemisch wurde bei 60° über Nacht weitergerührt, die alkalische Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt und die kombinierten

Ätherportionen dreimal mit verd. Salzsäure gewaschen. Die übliche Aufarbeitung der ätherischen Lösung mit anschliessender Trocknung im Hochvakuum bei Zimmertemperatur bis zur Gewichtskonstanz lieferte 1,990 g (99,8%) N,N-Dimethyl-*p*-toluolsulfonamid, Smp. 76–80°, Misch-Smp. mit einer authentischen Probe vom Smp. 79° ohne Depression.

Das wässrige, salzsaure Waschwasser wurde mit der wässrigen alkalischen Lösung vereinigt und über Nacht mit Äther kontinuierlich extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über K_2CO_3 getrocknet, dreimal mit 2N HCl ausgeschüttelt und die salzsaure Lösung bei 80° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (32,1 mg) wurde in Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle in einer Mikrohydrierapparatur hydriert. Wasserstoffaufnahme: weniger als 0,02 ml (weniger als 0,01%), was die Abwesenheit von Aminoolefinen anzeigte.

d) *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylat (**9b**) in Wasser bei 50°. In einem mit Rührer und Kühler versehenen 100-ml-Dreihalskolben wurden 3,339 g (10 mMol) Hydrochlorid des *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexyltosylates mit 15 ml (30 mMol) 2N NaOH und 30 ml Wasser versetzt. Die nicht homogen werdende Lösung wurde 16 Std. bei 50° heftig gerührt, dann mit konzentrierter Salzsäure versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die übliche Behandlung der ätherischen Lösung ergab 118,9 mg (13,5%) Rückstand, der sich im IR.-Spektrum als identisch mit 2-(3-Butenyl)-2,7-octadialenal (**7**) erwies.

Die wässrige, salzsaure Lösung wurde wie oben mit NaOH und Tosylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die alkalische Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt und die kombinierten Ätherportionen dreimal mit 2N HCl gewaschen. Die übliche Aufarbeitung der ätherischen Lösung mit anschliessender Trocknung im Hochvakuum bei Zimmertemperatur bis zur Gewichtskonstanz ergab 543,3 mg (27,2%) N,N-Dimethyl-*p*-toluolsulfonamid, Smp. 77–79°, Misch-Smp. mit einer authentischen Probe ohne Depression.

Das wässrige, salzsaure Waschwasser wurde mit der ausgeätherten wässrigen alkalischen Lösung vereinigt, alkalisch gestellt und über Nacht mit Äther kontinuierlich extrahiert. Die ätherische Lösung wurde wie üblich aufgearbeitet und eingeengt. Dann wurde mit wenig Wasser versetzt und mit 1N HCl gegen Methylrot titriert. Die tertiären Basen verbrauchten 5,75 ml 1N HCl (57,5%). Die wässrige Lösung wurde ausgeäthert, im Vakuum bei 80° eingedampft, das erhaltene Amin-hydrochlorid in Feinsprit aufgenommen. Die Lösung wurde in einem Messkolben auf genau 20 ml gebracht, 10 ml der Amin-Lösung wurden mit 600 mg 10-proz. vorhydriertem Palladium auf Kohle hydriert. Wasserstoffaufnahme bei 18° und 743 Torr 60,5 ml, entsprechend 49,6% Dimethylamino-cyclohexen. Weitere 10 ml der Aminlösung wurden mit 600 mg 10-proz. vorhydriertem Palladium auf Kohle hydriert. Wasserstoffaufnahme bei 18° und 743 Torr 60,0 ml, entsprechend 49,3% Dimethylamin-cyclohexen.

Die beiden Hydrierlösungen wurden vereinigt, vom Katalysator abfiltriert, eingedampft, der Rückstand in wässriger Natronlauge aufgenommen und die Lösung über Nacht mit Äther kontinuierlich extrahiert. Nach normaler Aufarbeitung der Ätherlösung wurde der Rückstand unter Normaldruck destilliert: 492 mg (39%) Cyclohexyl-dimethyl-amin, Sdp. 158–160°, $n_D^{25} = 1,4517$. (Lit. [20]: Sdp. 159–161°; [21]: $n_D^{25} = 1,4517$.) Das Prikart kristallisierte aus Äthanol in langen gelben Nadeln, Smp. 176–177°. (Lit. [22]: Smp. 171°; [23]: 177–178°.)

Der Destillationsrückstand wurde zweimal im Kugelrohr, Blocktemperatur 110°/12 Torr, destilliert. Das Destillat erwies sich im IR.-Spektrum als ein Gemisch von 76% *cis*- und 24% *trans*-3-Dimethylamino-cyclohexanol.

Die alkalische, mit Äther kontinuierlich extrahierte wässrige Lösung wurde im Rotationsverdampfer bei 70° beinahe zur Trockne verdampft, wieder mit Wasser versetzt und eingedampft. Dies wurde zweimal wiederholt. Dann wurde der Rückstand in 2N HCl aufgenommen, die wässrige Lösung mit einer frisch bereiteten und filtrierten Reineckesalzlösung versetzt, der rosarote Niederschlag durch eine Glasfritte abfiltriert und über P_2O_5 im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet: 349,3 mg (7,85%) 6,6-Dimethyl-6-azoniabicyclo[3.1.1]heptan-reineckat (**18**), Smp. 198–200°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser, Smp. 205–206°.

$C_{12}H_{22}N_7S_4Cr$	Ber. C 32,41	H 4,99	N 22,06	S 28,85%
	Gef. „ 32,75	„ 5,34	„ 21,87	„ 29,10%

Die Wiederholung dieses Versuches ergab: 100 mg (11%) rohes 2-(3-Butenyl)-2,7-octadialenal (**7**), 597 mg (29,9%) N,N-Dimethyl-*p*-toluolsulfonamid und 168 mg (3,8%) 6,6-Dimethyl-6-azo-

niabicyclo[3.1.1.]heptan-reineckat (**18**). Die tertiären Basen verbrauchten bei der Titration 5,57 ml 1 N HCl entsprechend (55,7%).

Kinetische Messungen. Die Bestimmung der RG-Konstanten der 3-Aminocyclohexyltosylate **8a** und **b**, sowie ihrer Dimethylderivate **9a** und **b** in 80-Vol. proz. Äthanol erfolgte konduktometrisch in der früher beschriebenen Weise [24]. Es wurden die Verbindungen in Form ihrer oben beschriebenen Salze in 0,01 M Lösung eingesetzt und jeweils 2 bis 5 Moläqu. Triäthylamin als titrierte Lösung in 80-Vol.-proz. Äthanol zugesetzt. Die RG-Konstanten von *cis*- und *trans*-3-Methyl- und 3-Isopropyl-cyclohexyltosylat (Herstellung vgl. HÜCKEL *et al.* [10]) wurden in derselben Weise in Gegenwart von 1 bis 2 Moläqu. Triäthylamin bestimmt.

SUMMARY

The solvolytic fragmentation of *cis*- and of *trans*-3-amino-cyclohexyl *p*-toluene-sulfonates **8a** and **9a** and the corresponding N,N-dimethyl derivatives **8b** and **9b** has been studied. In 80% ethanol the *cis*-amino-tosylates **8a** and **8b** react faster than the homomorphous *cis*-3-alkyl-cyclohexyl tosylates **11a** and **11b** to yield fragmentation product exclusively or predominantly. The synchronous mechanism predictable on stereoelectronic grounds is therefore indicated.

In contrast the *trans*-3-amino-tosylates **9a** and **9b** react less rapidly than the homomorphous *trans*-3-alkyl-tosylates **12a** and **12b**. They yield only minor amounts of fragmentation product besides substitution, elimination and bicyclic product. The *trans* compounds are therefore believed to react by way of the intermediate γ -amino carbonium ion **22**. These findings are in agreement with the fact that the most stable conformation of *trans*-3-amino-tosylates does not fulfill the stereoelectronic requirements for the synchronous mechanism.

Institut für organische Chemie Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB & H. P. SCHIESS, *Angew. Chem.* **79** (1967); International Edition, im Druck.
- [2] R. B. CLAYTON, H. B. HENBEST & M. SMITH, *J. chem. Soc.* **1957**, 1982.
- [3] F. V. BRUTCHER & H. J. CENCI, *Chemistry & Ind.* **1957**, 1625.
- [4] R. R. BURFORD, F. R. HEGWILL & P. R. JEFFERIES, *J. chem. Soc.* **1957**, 2937.
- [5] V. J. TRAYNELIS & J. G. DADURA, *J. org. Chemistry* **26**, 1813 (1961).
- [6] E. E. VAN TAMELEN & J. E. BRENNER, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3839 (1957).
- [7] A. T. BOTTINI, C. A. GROB, E. SCHUMACHER & J. ZERGENYI, *Helv.* **49**, 2516 (1966).
- [8] C. A. GROB, F. OSTERMAYER & W. RAUDENBUSCH, *Helv.* **45**, 1672 (1962).
- [9] U. H. C. BURCKHARDT, Dissertation Basel 1961.
- [10] a) W. HÜCKEL & J. KURZ, *Chem. Ber.* **91**, 1292 (1958); b) W. HÜCKEL & K. THIELE, *ibid.* **94**, 96 (1961); c) W. HÜCKEL & Y. RAID, *Liebigs Ann. Chem.* **637**, 53 (1960).
- [11] C. A. GROB & W. SCHWARZ, *Helv.* **47**, 1870 (1964).
- [12] R. D'ARCY, C. A. GROB, T. KAFFENBERGER & V. KRASNOBAJEV, *Helv.* **49**, 185 (1966).
- [13] E. L. ELIEL, *Angew. Chem.* **77**, 784 (1965).
- [14] S. WINSTEIN & N. J. HOLNESS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5562 (1955).
- [15] F. REVERDIN & A. DE LUC, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **47**, 1537 (1914).
- [16] J. H. BILLMAN & J. A. BUEHLER, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1345 (1953).
- [17] *Organic Syntheses*, Vol. **40**, 14 (1960).
- [18] M. MOUSSERON *et al.*, *Bull. Soc. chim. France* **1954**, 1248.
- [19] HOUBEN-WEYL, *Methoden der organischen Chemie*, Band 2, 764 (1953).
- [20] G. S. HIERS & R. ADAMS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **59**, 170 (1926).
- [21] J. D. ROBERTS & V. C. CHAMBERS, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5030 (1951).
- [22] A. SKITA & H. ROLFES, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **53**, 1242 (1920).
- [23] G. BREUER & J. SCHNITZER, *Sitzungsber. Akad. Wien* **145**, 521 (1936).
- [24] C. A. GROB *et al.*, *Helv.* **46**, 1190 (1963).