

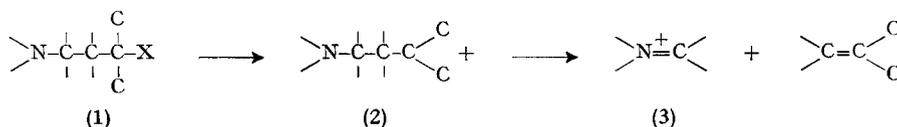
214. Durch Umlagerung induzierte Fragmentierung von 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin und vergleichende Solvolyse von 1-Tosyloxymethyl-bicyclo[2,2,2]octan und Neopentyltosylat

Fragmentierungsreaktionen, 3. Mitteilung

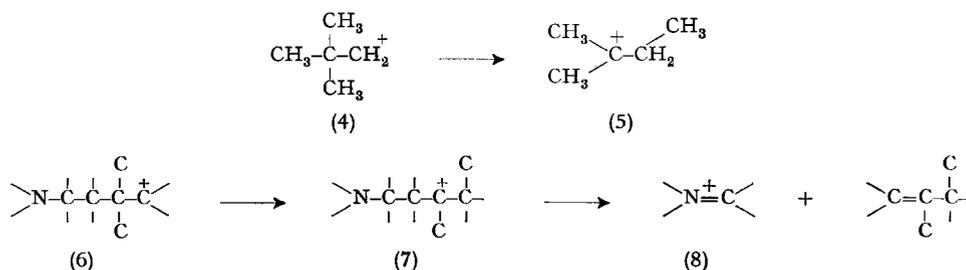
von C. A. Grob, R. M. Hoegerle und M. Ohta

(14. VII. 62)

Wie in den vorangehenden Mitteilungen^{1) 2)} gezeigt wurde, ist Fragmentierung eine bevorzugte Folgereaktion von Carbonium-Ionen mit γ -ständiger Aminogruppe (2), wie sie bei der Solvolyse entsprechender γ -Amino-alkylhalogenide (1) auftreten. Bei diesem Vorgang entsteht ein Carbimonium-Salz (3) und ein Olefin.



Wie nun vom Studium der WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung her bekannt ist³⁾, lagern sich Carbonium-Ionen unter gewissen strukturellen Voraussetzungen in isomere Carbonium-Ionen um; z. B. geht das β -verzweigte Neopentyl-Kation (4) vollständig in das Isoamyl-Kation (5) über. Da Fragmentierung durch Carbonium-Ion-Bildung ausgelöst werden kann, sollte sie sich mit einer Umlagerungsreaktion kombinieren lassen, falls intermediär ein γ -Aminocarbonium-Ion auftritt. Diese Auffassung wird durch die Reaktionsfolge (6) \rightarrow (7) \rightarrow (8) veranschaulicht, bei welcher sich das primär gebildete δ -Aminocarbonium-Ion (6) in das fragmentierbare γ -Aminocarbonium-Ion (7) umlagert.



Bei der Wahl eines geeigneten Modells⁴⁾ zur Realisierung dieser Reaktionsfolge muss dem Umstand Rechnung getragen werden, dass Carbonium-Ion-Isomeri-

¹⁾ 1. Mitteilung: Helv. 45, 1119 (1962).

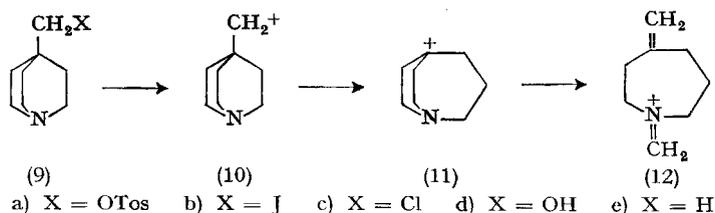
²⁾ 2. Mitteilung: Helv. 45, 1672 (1962).

³⁾ Vgl. die Zusammenfassungen von: a) C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in organic Chemistry, London 1953, S. 473; b) D. J. CRAM, in: Steric Effects in organic Chemistry, New York 1956, S. 249.

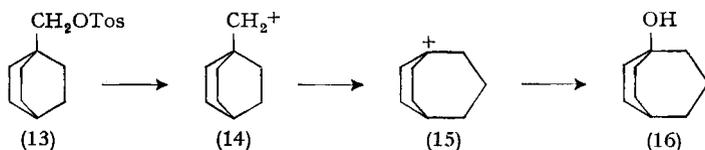
⁴⁾ Die Bildung von Camphen durch Erhitzen des Salzes von 2-Chlor-apocamphanessigsäure kann als Beispiel einer durch Umlagerung ausgelösten Fragmentierung (in diesem Falle eine Decarboxylierung) gelten, vgl. J. P. BAIN *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 72, 3124 (1950). Wir danken Herrn Prof. W. R. VAUGHAN, Ann Arbor, für diesen Hinweis.

sierungen besonders dann in Erscheinung treten, wenn das kationische Zentrum dabei von einem primären Kohlenstoffatom auf ein tertiäres übertragen wird, wie im Falle (4) \rightarrow (5) sowie (6) \rightarrow (7).

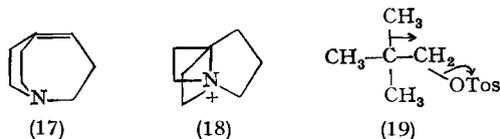
Ferner ist zu berücksichtigen, dass Fragmentierung in der Regel nur eine von mehreren Reaktionsmöglichkeiten eines γ -Aminocarbenium-Ions wie (7) darstellt. Je nach Struktur, Konfiguration und Reaktionsbedingungen können ausserdem Substitution durch das Lösungsmittel, Eliminierung zu einem Aminoolefin und Ringschluss zu einem Azetidium-Salz eintreten^{1) 2)}. Die Modellverbindung sollte daher so beschaffen sein, dass Fragmentierung gefördert, die übrigen Reaktionen aber verhindert werden. Diese Bedingungen erfüllen in hohem Masse Derivate des 4-Hydroxymethyl-chinuclidins (9), in welchen X eine nucleofuge Abgangsgruppe, wie Tosyloxy (9a) oder Jod (9b), darstellt.



In diesem Fall wird durch die Isomerisierung des zunächst entstehenden Carbenium-Ions (10) zwar ein tertiäres Carbenium-Ion (11) erzeugt. Das kationische Zentrum befindet sich aber am Brückenkopf eines bicyclischen Systems, wo es sich nur unter Veränderung der natürlichen Bindungswinkel einebnen lässt und sich daher in relativ energiereichem Zustand befindet⁵⁾. Wie aber früher in diesem Laboratorium gezeigt worden ist⁶⁾, liefert die Hydrolyse des mit (9a) homomorphen 1-Tosyloxymethyl-bicyclo[2, 2, 2]octans (13) in praktisch quantitativer Ausbeute umgelagertes 1-Hydroxy-bicyclo[3, 2, 2]nonan (16), was die Existenz des mit (11) homomorphen bicyclischen Kations (15) anzeigt.



Ferner sind im Falle des Kations (11) 1,2-Eliminierung zum 1-Aza-bicyclo[3, 2, 2]nonen-(4) (17) und Ringschluss zum 1-Aza-tricyclo[3, 2, 2, 0]nonan-Kation (18) aus sterischen Gründen (Gültigkeit der BREDT'schen Regel bzw. Spannung) als Folge-reaktion unwahrscheinlich. Die Tendenz zur Fragmentierung wird daher erhöht sein.



⁵⁾ Vgl. die Übersicht von U. SCHÖLLKOPF, *Angew. Chem.* 72, 147 (1960).

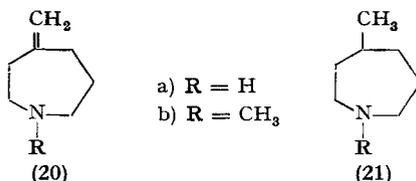
⁶⁾ C. A. GROB, M. OTHA, E. RENK & A. WEISS, *Helv.* 47, 1191 (1958).

Zur Abklärung dieser Fragen wurden die noch unbekanntenen Chinuclidin-Derivate (9a) bis (9d) hergestellt und das Tosylat (9a) der Solvolyse in wässrigem Äthanol unterworfen⁷⁾. Um das Verhalten des Stickstoffatoms beim Verlauf der Reaktion festzustellen, wurde zudem die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante (RGK) von (9a) in «80%» Äthanol gemessen und mit derjenigen des homomorphen 1-Tosyloxymethylbicyclo[2,2,2]octans (13)⁸⁾ verglichen. Schliesslich interessierte im Hinblick auf den Mechanismus der WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung die Frage, ob sich die bicyclische Struktur der Verbindungen (9a) und (13) auf ihre Reaktivität auswirkt. Daher wurde Neopentyltosylat (19), dessen Reaktionsgeschwindigkeitskonstante in «80%» Äthanol noch nicht bestimmt worden war, zum Vergleich in die Untersuchung einbezogen.

Resultate. 4-Jodmethyl-chinuclidin (9b) erwies sich unter solvolytischen Bedingungen als ausserordentlich reaktionsträg und blieb selbst nach mehrtägiger Einwirkung von methanolischem Silbernitrat unverändert. In der Folge wurde daher nur das reaktionsfähigere 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a) verwendet. Diese Verbindung wurde in ca. 20-proz. wässrigem Äthanol und in Gegenwart von einem Moläquivalent Natriumhydroxid bis zur Beendigung der Umsetzung während 38 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Umstand, dass sich unter den Reaktionsprodukten Formaldehyd, ein Hydrolysenprodukt des erwarteten Carbimonium-Salzes (12), befand, sprach für die Reaktionsfolge (9a) → (12), um so mehr als eine sekundäre Base C₇H₁₃N in ca. 60-proz. Ausbeute als Hydrochlorid isoliert werden konnte. Diese war von einer homologen tertiären Base C₈H₁₅N in ca. 27-proz. Ausbeute begleitet. Der Rest des Reaktionsproduktes konnte nicht identifiziert werden.

Dass es sich bei den beiden Basen um das 1-Aza-4-methylen-cycloheptan (20a) bzw. dessen N-Methylderivat (20b) handelte, ging aus den folgenden Befunden hervor. Beide Verbindungen waren ungesättigt und zeigten im IR.-Spektrum die für eine exocyclische Doppelbindung charakteristischen starken Banden⁸⁾ bei 6,09 und 11,17 μ im Falle von (20a), und 6,08 und 11,31 μ im Falle von (20b). Die Hydrochloride beider Basen nahmen über Platin ein Moläquivalent Wasserstoff auf unter Bildung des noch unbekanntenen 1-Aza-4-methyl-cycloheptans (21a) bzw. dessen N-Methylderivates (21b).

Die Struktur dieser beiden Verbindungen wurde wie folgt durch Synthese bewiesen: Das bekannte 1-Aza-5-methyl-cycloheptan-2-on (22), welches durch BECKMANN-Umlagerung des Oxims von 4-Methylcyclohexanon (23) erhältlich ist⁹⁾, ging bei der Reduktion mit Lithiumalanat in das obige Hydrierungsprodukt der sekundären Base C₇H₁₃N über, wie durch Vergleich des kristallinen Hydrochlorids und des 3,5-Dinitrobenzoylderivates gezeigt wurde.

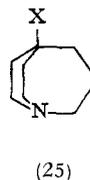
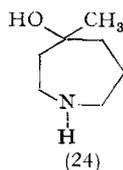
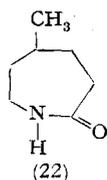


⁷⁾ Vgl. Dissertation ROSE-MARIE (HOEGERLE) GRENACHER, Basel 1958.

⁸⁾ L. J. BELLAMY, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, London 1954.

⁹⁾ H. E. UNGNADE & A. D. McLAREN, *J. org. Chemistry* 10, 29 (1945).

Durch reduktive Methylierung mit Formaldehyd und Wasserstoff über Nickel ging die gesättigte sekundäre Base (21a) in 1-Aza-1,4-dimethyl-cycloheptan (21b) über, welche mit dem Hydrierungsprodukt der tert. Base $C_8H_{15}N$ identisch war. Bei der Behandlung der ungesättigten sekundären Base (20a) mit heisser 2N Salzsäure bildete sich unter Wasseranlagerung ein tert. Alkohol, für welchen nur Struktur (24) in Frage kommt.



a) R = Cl b) R = OH

In saurer Lösung verläuft die Solvolyse des 4-Tosyloxymethyl-chinuclidins (9a), welches unter diesen Bedingungen als Salz vorliegt, bedeutend langsamer. In siedender 1N Salzsäure war die Reaktion erst nach ca. 30 Tagen beendet. Sie führte zu einem Gemisch von 4-Chloromethyl-chinuclidin (9c) und 4-Hydroxymethyl-chinuclidin (9d) in 68- bzw. 30-proz. Ausbeute. Die Struktur des primären Chlorids (9c) folgt aus seiner Entstehung aus dem primären Alkohol (9d) bei der Umsetzung mit Thionylchlorid sowie aus seiner Überführung in 4-Methylchinuclidin (9e)¹⁰⁾ bei der Hydrierung über Nickel. Damit kann eine Umlagerung von (9a) zu 5-Chlor- und 5-Hydroxy-aza-bicyclo[3,2,2]nonan (25a) bzw. (25b) über die Carbonium-Ionen (10) und (11) ausgeschlossen werden.

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Solvolyse von 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a), 1-Tosyloxymethyl-bicyclo[2,2,2]octan (13) und Neopentyltosylat (18) wurden in 0,01M Lösung in «80%» Äthanol bei 116,0° gemessen. Den Reaktionslösungen wurden ca. 1,5 Moläquiv. Triäthylamin zugesetzt, um die bei der Solvolyse gebildete Säure zu neutralisieren¹¹⁾. Die Reaktionen wurden titrimetrisch über mehr als 75% ihres Verlaufes verfolgt und entsprachen durchwegs einem kinetischen Vorgang erster Ordnung. Die Resultate sind tabellarisch zusammengestellt.

RGK gemessen in 0,01M Lösungen von (9a), (13) und (19) in «80%» Äthanol bei 116,00° ± 0,03° unter Zusatz von Triäthylamin (0,0154M)

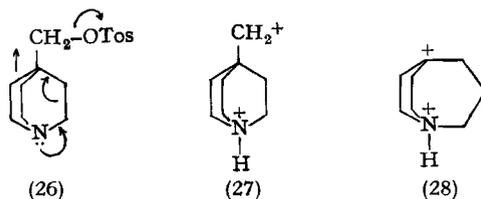
Verbindung	$k \cdot 10^5 (\text{sec}^{-1})$	k_{rel}
4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a)	1,02 ± 0,05 1,00 ± 0,02	1
1-Tosyloxymethyl-bicyclo[2,2,2]octan (13) .	4,42 ± 0,09a)	4,4
Neopentyltosylat (19)	2,08 ± 0,02 2,09 ± 0,01 b)	2,1
a) RGK bei 110,60°: 2,90 ± 0,03 · 10 ⁻⁵ b) 0,0173M Triäthylamin		

¹⁰⁾ C. A. GROB & E. RENK, Helv. 37, 1681 (1954).

¹¹⁾ Natriumhydroxid und Natriumcarbonat können nicht verwendet werden, weil sie bei höherer Temperatur das Ampullenglas angreifen. Dadurch wird ein grösserer Basenverbrauch vorge-täuscht.

Diskussion. Bei der Solvolyse des 4-Tosyloxymethyl-chinuclidins (9a) in Form der freien Base ist Umlagerung-Fragmentierung zum monocyclischen Carbimonium-Salz (12) die einzig nachweisbare Reaktion. Doch bedarf der Umstand, dass ca. 30% des Hydrolysenproduktes dieser Verbindung in der N-methylierten Form (20b) vorliegen, einer Erklärung. Bei der Hydrolyse des Fragmentierungsproduktes (12) entsteht ein Moläquivalent Formaldehyd, von welchem aber nur ein geringer Teil als Dimedon-Derivat isoliert werden konnte. Es ist nun anzunehmen, dass der Formaldehyd bei der langen Reaktionsdauer im basischen Medium teilweise in Ameisensäure überging, sei es durch Luftoxydation oder durch eine CANNIZZARO-Reaktion. Bekanntlich ist aber Formiat-Ion befähigt, sekundäre Amine in Form ihrer Carbimonium-Salze reduktiv zu alkylieren (LEUCKART-Reaktion)¹²⁾.

Wie schon erwähnt, war die Rolle des Stickstoffatoms in der Verbindung (9a) beim Reaktionsablauf abzuklären. Vor allem interessierte die Frage, ob Ionisierung, Umlagerung und Fragmentierung in einem synchronen Prozess gemäss (26) gekoppelt sind, so dass kein Teilprozess ohne den anderen ablaufen kann. Ein solcher Mechanismus würde sich beim Vergleich von (9a) mit der homomorphen Verbindung (13), welche sich wohl ionisieren und umlagern, aber nicht fragmentieren kann, zu erkennen geben. Da sowohl synchrone Fragmentierung¹³⁾ als auch anchimer unterstützte Umlagerungen¹⁴⁾ unter zum Teil erheblicher Beschleunigung verlaufen, sollte sich der synchrone Prozess in einer gegenüber (13) erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit äussern.



Wie die Werte von k_{rel} in der Tabelle zeigen, reagiert (9a) über viermal langsamer als das homomorphe (13), was den synchronen Prozess gemäss (26) ausschliesst. Schwieriger ist es festzustellen, ob bei den Tosylaten (9a) und (13) Ionisierung und Umlagerung gekoppelte Prozesse darstellen. Schon im Falle des eingehend untersuchten Neopentylbromids und Neopentyltosylats (19), welche in wässrigem Äthanol, vor allem aber in Ameisensäure, nach dem extremen Ionisierungsmechanismus solvolysiert werden¹⁵⁾, herrschen verschiedene Auffassungen über das Ausmass der Delokalisierung der $C_{\beta}-CH_3$ Bindungselektronen im Übergangszustand der Ionisierung gemäss (19). Während sich nach INGOLD¹⁶⁾ die wandernde Methylgruppe nicht beteiligt, schliesst WINSTEIN auf Grund eines sorgfältigen Vergleichs

¹²⁾ E. R. ALEXANDER & R. B. WILDMAN, J. Amer. chem. Soc. 70, 1187 (1948); N. J. LEONARD & R. R. SAUERS, *ibid.* 79, 6210 (1957).

¹³⁾ Vgl. C. A. GROB, Bull. Soc. chim. France 1960, 1360.

¹⁴⁾ S. WINSTEIN *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 74, 1113, 1127 (1952); 75, 147 (1953).

¹⁵⁾ I. DOSTROVSKY & E. D. HUGHES, J. chem. Soc. 1946, 166, 171, hier als unimolekularer Mechanismus bezeichnet; S. WINSTEIN, E. GRUNWALD & H. W. JONES, J. Amer. chem. Soc. 73, 2700 (1951), hier als «limiting category» bezeichnet.

¹⁶⁾ C. K. INGOLD 3a, S. 513.

der relativen Reaktivität in verschiedenen Lösungsmitteln, dass eine gewisse Unterstützung vorhanden sein könne¹⁷⁾.

Aus dem Verhältnis 1:4,4:2,1 der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der drei Tosylate (9a), (13) und (19) kann geschlossen werden, dass eine allfällige Unterstützung der Ionisierung durch eine β -ständige Methylengruppe in (13) etwas grösser, in (9a) wegen des hindernden -I Effektes des Stickstoffatoms etwas geringer ist als in Neopentyltosylat (19)¹⁸⁾. Während aber das bicyclische Kation (11) ausschliesslich Fragmentierung erleidet, reagiert das homomorphe Kation (15) mit dem Lösungsmittel zu 1-Hydroxy-bicyclo[3,2,2]nonan (16) weiter⁶⁾. Daraus kann geschlossen werden, dass im Fall (11) die Fragmentierung einsetzt bevor sich ein offenes Carbonium-Ion ausgebildet hat.

Liegt nun 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a) als Salz vor, so tritt weder WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung noch Fragmentierung ein. Die bedeutend geringere Reaktionsgeschwindigkeit in saurer Lösung deutet darauf hin, dass die Ionisierung zum Dikation (27) wegen der gegenseitigen Abstossung der positiven Ladungen elektrostatisch gehindert ist. Da deren Abstand bei der Isomerisierung zu (28) verringert wird, ist verständlich, dass die Umlagerung ausbleibt und dass nur Substitution zum Chlorid und zum Alkohol (9c) bzw. (9d) eintritt. Es ist auffällig, dass trotz der relativ geringen Chlorid-Ion-Konzentration 2,3mal soviel Chlorid gebildet wird als Alkohol.

Den KOWA CHEMICAL LABORATORIES, Tokio, sowie der CAMILLE und HENRY DREYFUSS-STIFTUNG wird für die Ausrichtung eines Stipendiums an M. OHTA bzw. an R.M. HOEGERLE bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 1\%$.

4-Hydroxymethyl-chinuclidin (9d). Diese Verbindung wurde wie beschrieben¹⁰⁾ durch Reduktion von 4-Carbomethoxy-chinuclidin mit LiAlH_4 in 86–94-proz. Ausbeute erhalten. *Hydrochlorid*, Smp. 320–325° (Zers.); *Methojodid*, Smp. 247–249°.

4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a). 6,5 g (45,7 mMol) des Alkohols (9d) in 80 ml abs. Pyridin wurden unter Eiskühlung mit 9,5 g (50 mMol) *p*-Toluolsulfosäurechlorid in 40 ml abs. Pyridin versetzt und 3 Std. bei 0° und 30 Std. bei 24° stehengelassen. Zur Zerstörung des überschüssigen Tosylchlorids wurde die halb feste Masse mit 4 ml Wasser versetzt und 2 Std. stehengelassen. Dann wurde bei 12 Torr eingedampft, der Rückstand mit konz. K_2CO_3 -Lösung versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die über K_2CO_3 getrockneten Chloroformextrakte lieferten nach dem Eindampfen ein braunes Öl. Nach Aufnehmen in wenig Methanol und Zusatz von Wasser 12,9 g rohes Tosylat, Doppel-Smp. 55–60°. Aus Äther 10,90 g (80%) (9d), lange, dicke Prismen, Smp. 92–93°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NS}$ Ber. C 60,99 H 7,14 N 4,74% Gef. C 61,24 H 7,30 N 4,54%

Das Tosylat ist in Alkoholen, Dioxan und Chloroform gut, in Wasser und Petroläther schwer löslich.

Pikrat von (9a), aus wässrigem Methanol, Smp. 223–224°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{N}_4\text{S}$ Ber. C 48,09 H 4,61 N 10,68% Gef. C 48,17 H 4,57 N 10,95%

Hydrochlorid von (9a), aus Isopropanol, Smp. 182–183°.

4-Jodmethyl-chinuclidin (9b). Diese Verbindung wurde in Anlehnung an die Angaben von BORDWELL *et al.*¹⁹⁾ hergestellt. Eine Lösung von 0,50 g (1,69 mMol) 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin

¹⁷⁾ S. WINSTEIN & H. MARSHALL, J. Amer. chem. Soc. 74, 1120 (1952).

¹⁸⁾ Die Acetolyse des gespannteren 1-Tosyloxymethyl-bicyclo[2,2,1]heptans verläuft ca. siebenmal rascher als jene des Neopentyltosylats, R. L. BIXLER & C. NIEMANN, J. org. Chemistry 23, 742 (1958).

¹⁹⁾ F. G. BORDWELL, B. M. PITT & M. KNELL, J. Amer. chem. Soc. 73, 5004 (1951).

(9a) und 3,0 g (20 mMol) Natriumjodid in 20 ml Äthylenglykol-monomethyläther wurde 14 Std. auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man einen Tropfen Methylorange hinzu und leitete bis zum Farbumschlag HCl-Gas ein. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, mit konz. K₂CO₃-Lösung stark alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Nach Abdestillieren des Chloroforms blieb ein grünliches Öl zurück, das einer Kurzweg-Destillation bei 12 Torr und 90–100° Badtemperatur unterworfen wurde; 0,37 g eines grünlichen Öls, das zu schneeartigen Kristallen erstarrte; aus Petroläther 0,32 g (75,5%) lange derbe Kristalle, Smp. 53,5–55,0°.

C₈H₁₄NJ Ber. C 38,26 H 5,62 N 5,58% Gef. C 38,32 H 5,64 N 5,51%

Das mit äthanolischer Pikrinsäure gebildete *Pikrat* wurde aus Isopropanol umkristallisiert und bildete sehr lange, dünne Nadeln, Smp. 207–209° unter Subl.

C₁₄H₁₇O₇N₄J Ber. C 35,01 H 3,57 N 11,67% Gef. C 35,29 H 3,75 N 11,70%

Hydrochlorid von (9b), aus Methanol-Äther, Smp. 156–159°.

Methojodid von (9b), aus Isopropanol, Smp. 156–157,5°.

4-Chlormethyl-chinuclidin (9c). Eine Lösung von 200 mg (1,42 mMol) 4-Hydroxymethyl-chinuclidin (9d) in 7 ml Thionylchlorid wurde 7 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der in 10 ml Wasser gelöste, leicht braune Rückstand wurde mit Tierkohle behandelt, die Lösung filtriert und verdampft. Der feste Rückstand wurde in Methanol gelöst und mit Äther versetzt. Dabei kristallisierten 0,187 g (74,2%) Hydrochlorid des 4-Hydroxymethyl-chinuclidins (9d).

Beim Versetzen der Mutterlauge mit methanolischer Pikrinsäure kristallisierten 68,4 mg (12,4%) *4-Chlormethyl-chinuclidin-pikrat*. Aus Methanol lange, zu Tafeln verwachsene Nadeln, Smp. 244–246° unter Subl.

C₁₄H₁₇O₇N₄Cl Ber. C 43,25 H 4,41 Cl 9,12% Gef. C 43,55 H 4,52 Cl 9,15%

Alkalische Solvolyse von 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a): *1-Aza-4-methylen-cycloheptan* (20a) und *1-Aza-1-methyl-4-methylen-cycloheptan* (20b). Eine Lösung von 8,86 g (0,03 Mol) 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a) in 310 ml 0,1N NaOH, 150 ml Äthanol und 700 ml Wasser wurde 38 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit 2N HCl schwach kongosauer gestellt und im Vakuum auf ca. 50 ml eingengt. Aus dem wässrigen Destillat kristallisierten nach Zusatz von 10-proz. alkoholischer Dimedonlösung geringe Mengen Formaldimedon, Smp. 190–191° mit und ohne authentischer Substanz.

Die eingengte, wässrige Lösung wurde mit 50-proz. KOH stark alkalisch gestellt und mehrmals mit Äther extrahiert. Anschliessende zweitägige Extraktion der wässrigen Lösung mit Äther in einer Extraktionsapparatur nach KUTSCHER-STEUDEL lieferte keine weiteren Mengen einer Base. Die über K₂CO₃ getrockneten Ätherlösungen wurden auf ca. 50 ml eingengt, mit ätherischer Salzsäure versetzt und im Vakuum zur Trockne verdampft. Es blieben 4,42 g eines hellgelben, kristallinen, hygroskopischen Rückstands, der in 200 ml heissem Essigester gelöst wurde. Dabei blieben geringe Mengen (0,17 g) eines dunkelbraunen Öls ungelöst. Die dekantierte Essigesterlösung wurde auf 0° gekühlt, wobei sich 3,10 g farblose Kristalle ausschieden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester 2,08 g (47,3%) *Hydrochlorid* von *1-Aza-4-methylen-cycloheptan* (20a), farblose Tafeln, Smp. 164–165°. Aus Äthanol-Äther, Smp. 165°.

C₇H₁₄NCl Ber. C 56,94 H 9,56 N 9,49 Cl 24,01%
Gef. " 57,11 " 9,44 " 9,35 " 23,92%

Die vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft, mit ges. K₂CO₃-Lösung versetzt und wiederum mit Äther extrahiert. Die getrocknete Ätherlösung wurde langsam über eine Kolonne eingedampft, der Rückstand in 40 ml Petroläther gelöst und an 30 g basischem Aluminiumoxid (30 Min. bei 11 Torr und 200° aktiviert) chromatographiert. Mit 250 ml Petroläther wurde zunächst *1-Aza-1-methyl-4-methylen-cycloheptan* (20b) eluiert, welches durch Zusatz von ätherischer Salzsäure als Hydrochlorid gefällt wurde. Mit 180 ml Benzol wurde *1-Aza-4-methylen-cycloheptan* (20a) eluiert und ebenfalls als Hydrochlorid isoliert; 0,562 g (12,7%), Smp. 154–161°. Die Totalausbeute an (20a) betrug somit 60%. Weiteres Eluieren lieferte ein braunes Öl. – Das obige *Hydrochlorid* der Base (20b), 1,301 g (26,9%), kristallisierte aus Essigester in hygroskopischen Nadeln,

Smp. 119–121°. Das *Pikrat* fiel aus einer Lösung des Hydrochlorids und von Pikrinsäure in Isopropanol aus und wurde aus Isopropanol-Aceton umkristallisiert: gelbe Stäbchen, Smp. 176–177°.

$C_{14}H_{18}O_7N_4$ Ber. C 47,45 H 5,12 N 15,81% Gef. C 47,73 H 5,13 N 15,61%

Das *Methojodid* von (20b) wurde aus einer ätherischen Lösung dieser Base bereitet: aus Isopropanol-Äther feine, lange Nadeln, Smp. 206–209°.

$C_9H_{18}NJ$ Ber. C 40,64 H 6,82 N 5,24% Gef. C 40,72 H 6,84 N 5,36%

1-Aza-4-methyl-cycloheptan (21a). 0,152 g (1,03 mMol) des obigen Hydrochlorids von 1-Aza-4-methylen-cycloheptan (20a) wurden über 18 mg vorhydriertem PtO_2 in 6 ml Äthanol bei Zimmer-temperatur und Atmosphärendruck hydriert, wobei die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert und die äthanolische Lösung eingengt. Nach Zusatz von Äther fiel 0,104 g (68,4%) (21a)-Hydrochlorid aus: aus Äthanol-Äther farblose Tafeln, Smp. 174–175°. Diese ergaben mit dem unten beschriebenen Hydrochlorid von authentischem (21a), Smp. 174–175°, keine Smp.-Depression.

$C_7H_{16}NCl$ Ber. C 56,17 H 10,78% Gef. C 55,90 H 10,75%

Methojodid von (21a), aus Isopropanol, farblose Tafeln, Smp. 192°.

3,5-Dinitrobenzoyl-derivat von (21a). 41 mg des Hydrochlorids von (21a) wurden mit 20 ml auf 0° gekühltem Äther, der 300 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid gelöst enthielt, überschichtet. Zu diesem Gemisch wurde tropfenweise eiskalte 2N NaOH hinzugegeben und solange geschüttelt, bis die wässrige Lösung alkalisch blieb. Die dreimal mit je 2,5 ml 2N HCl extrahierte ätherische Lösung wurde getrocknet und eingedampft: 82,5 mg (91,6%) farblose Kristalle. Aus Äthanol lange, farblose Nadeln, Smp. 125–126°, welche mit der unten beschriebenen Verbindung identisch waren.

$C_{14}H_{17}O_5N_3$ Ber. C 54,73 H 5,58 N 13,68% Gef. C 54,53 H 5,86 N 13,97%

1-Aza-1,4-dimethyl-cycloheptan (21b). 76 mg des obigen Hydrochlorids von 1-Aza-1-methyl-4-methylen-cycloheptan (20b) wurden in 3 ml Äthanol gelöst und über 9,3 mg vorhydriertem PtO_2 bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach wenigen Min. beendet. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und aus dem öligen Hydrochlorid von (21b) in Isopropanol das *Pikrat* hergestellt; lange, gelbe Nadeln, Smp. 188–191°, welche mit dem unten beschriebenen *Pikrat* von authentischem (21b) identisch waren.

$C_{14}H_{20}O_7N_4$ Ber. C 47,19 H 5,66 N 15,72% Gef. C 47,11 H 5,79 N 15,84%

1-Aza-4-hydroxy-4-methyl-cycloheptan (24). Eine Lösung von 0,50 g (34 mMol) Hydrochlorid von 1-Aza-4-methylen-cycloheptan (20a) in 50 ml 2N HCl wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Eindampfen erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml heissem Essigester aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisierte 0,355 g (63,2%) rohes *Hydrochlorid* von (24), Smp. 128–134°. Aus Essigester-Äthanol farblose, spitz auslaufende Tafeln, Smp. 134–136°.

$C_7H_{16}ONCl$ Ber. C 51,25 H 9,69 Cl 21,40% Gef. C 50,97 H 9,75 Cl 21,36%

Saure Hydrolyse von 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a). Eine Lösung von 2,0 g (6,78 mMol) 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin (9a) in 200 ml N HCl wurde während 30 Tagen unter Rückfluss gekocht und anschließend im Vakuum auf ca. 15 ml eingengt. Dann wurde mit K_2CO_3 gesättigt und fünfmal mit je 20 ml Äther extrahiert. Die getrockneten ätherischen Lösungen wurden vorsichtig auf ein Volumen von ca. 5 ml eingengt und bis zur Trübung mit Pentan versetzt. Nach 14 stg. Stehen bei 0° kristallisierten 0,267 g (28,5%) *4-Hydroxymethyl-chinuclidin* (9d) in Form langer, farbloser Nadeln, Smp. 135–137°; aus Chloroform-Pentan, Smp. 138°. *Pikrat*, Smp. 260–265° (Zers.); *Methojodid*, Smp. 247–249°; *Hydrochlorid*, Smp. 320–325° (Zers., in zugeschmolzenem Röhrchen).

$C_8H_{16}ONCl$ Ber. C 54,08 H 9,08 N 7,88% Gef. C 54,36 H 9,13 N 7,63%

Die obige Äther-Pentan-Mutterlauge wurde an 10 g basischem Aluminiumoxid, welches wie oben aktiviert worden war, chromatographiert. Mit Benzol wurde *4-Chlormethyl-chinuclidin* (9c) eluiert und mit ätherischer Salzsäure gefällt: 0,655 g (48,9%) Hydrochlorid. Bei weiterem Eluieren mit Äther-Äthanol (9:1) und Versetzen der Eluate mit ätherischer Salzsäure wurden noch weitere 0,256 g (18,8%) *Hydrochlorid* von (9c) isoliert, insgesamt also 0,911 g (67,7%). Aus Ätha-

nol-Äther farblose, glänzende Tafeln, die an der Luft zuerst feucht wurden und dann wieder zu matten Tafeln erstarrten. Nach Trocknung Smp. 290–292° (Zers., in zugeschmolzenem Röhrchen).

$C_8H_{15}NCl_2$ Ber. C 48,99 H 7,72 N 7,14 Cl ionogen 18,09%
Gef. „ 49,13 „ 7,72 „ 7,09 „ „ 18,23%

Pikrat von (9c), aus Methanol lange, zu Tafeln verwachsene Nadeln, Smp. 244–246° (vorheriges Sintern und Sublimieren). *Methojodid*, aus Isopropanol, Smp. 153°.

4-Methylchinuclidin (9e). 0,25 g Hydrochlorid von 4-Chlormethyl-chinuclidin (9c) wurden zu einer Lösung von 65 mg Natrium in 17 ml abs. Methanol gegeben und mit RANEY-Nickel bei 20° und 100 Atm. während 48 Std. hydriert. Die filtrierte methanolische Lösung wurde mit ätherischer Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. Der leicht bräunliche Rückstand wurde mit ges. K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Äther extrahiert. Mit der getrockneten ätherischen Lösung wurden die folgenden drei Derivate hergestellt, die mit den Derivaten von authentischem 4-Methylchinuclidin¹⁰⁾ identisch waren:

Pikrat von (9e): lange, gelbe Nadeln, Smp. 293–295° (Zers.); *1,4-Dimethylchinuclidinium-jodid*: Smp. 267–268°; *1,4-Dimethylchinuclidinium-pikrat*: Smp. 259–263°.

1-Aza-5-methyl-cycloheptan-2-on (22). Unter raschem Rühren wurden 28,0 g (0,25 Mol) 4-Methylcyclohexanon (EASTMAN-KODAK) mit einer wässrigen Lösung von 19,6 g (0,28 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 30 ml Wasser und 19,8 g (0,14 Mol) K_2CO_3 in 35 ml Wasser versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches betrug 30–32°. Anschließend wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Das in Wasser schwerlösliche Öl wurde abgetrennt und lieferte bei der Destillation 25,64 g (80,8%) Oxim (23), Sdp. 112°/15 Torr, Smp. 28–33°²⁰⁾.

Die BECKMANN-Umlagerung des Oxims (23) wurde nach den Angaben von J. C. MARVEL & C. S. ECK²¹⁾ durchgeführt: 10 g (0,079 Mol) Oxim wurden mit 20 ml 85-proz. Schwefelsäure versetzt und bis zum Einsetzen der Reaktion mit der Flamme erwärmt. Es bildete sich sofort ein dunkelbraunes Öl, das nach einigen Min. auf 100 g Eis gegossen wurde. Unter Kühlen wurde die saure Lösung mit K_2CO_3 neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es blieb ein brauner Rückstand, der bei der Destillation 7,48 g (74,5%) Lactam (22) lieferte, Sdp. 143–144°/12 Torr, Smp. 33–38°. Dieses wurde mehrmals aus Pentan umkristallisiert: leicht hygroskopische Stäbchen, Smp. 39–41° (Lit. Smp.⁹⁾ 41–42°).

1-Aza-4-methyl-cycloheptan (21a). Zu einer Lösung von 0,5 g $LiAlH_4$ in 70 ml abs. Äther liess man unter Rühren 2,0 g (0,015 Mol) 1-Aza-5-methyl-cycloheptan-2-on (22), in 30 ml abs. Äther gelöst, tropfen. Die ätherische Lösung wurde 7 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend 14 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Unter Kühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser zersetzt und mit 30 ml 50-proz. KOH stark alkalisch gemacht. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und noch viermal mit je 70 ml Äther extrahiert. Die über K_2CO_3 getrockneten Ätherlösungen wurden über eine Kolonne langsam eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte bei der Destillation bei 100 Torr 0,62 g (37,7%) (21a), Sdp. 92–93°, $n_D^{20} = 1,4605$. Die Base besitzt einen sehr unangenehmen, penetranten Amingeruch. Aus ihrer ätherischen Lösung wurde das Hydrochlorid durch Versetzen mit ätherischer HCl gewonnen: aus Methanol-Äther farblose Tafeln, Smp. 174–175°.

$C_7H_{16}NCl$ Ber. C 56,17 H 10,78 N 9,36% Gef. C 56,22 H 10,82 N 9,34%

Das 3,5-Dinitrobenzoylderivat wurde wie oben beschrieben hergestellt. Aus Äthanol Smp. 125–126°.

$C_{14}H_{17}O_5N_3$ Ber. C 54,73 H 5,58 N 13,68% Gef. C 54,88 H 5,67 N 13,71%

1-Aza-1,4-dimethyl-cycloheptan (21b). 107,7 mg Hydrochlorid von 1-Aza-4-methyl-cycloheptan (21a) wurden in 2N NaOH gelöst und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde getrocknet und vorsichtig eingedampft. Die zurückbleibende Base wurde in 2 ml Methanol aufgenommen, mit 1 ml 38-proz. Formalinlösung versetzt und 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von RANEY-Nickel (W5) wurde das Reaktionsgemisch bei 20° unter gewöhnlichem Druck hydriert. Die filtrierte methanolische Lösung wurde mit ätherischer HCl angesäuert und zur Trockne verdampft: 0,112 g farbloses, öliges Hydrochlorid des Amins (21b).

²⁰⁾ UNGNADE & MCLAREN⁹⁾ geben einen Sdp. 104–110°/5 Torr und Smp. 37–39° an.

²¹⁾ Vgl. Organ. Synth., Coll. Vol. II, 77 (1943).

Eine Probe des Öls wurde in Isopropanol mit Pikrinsäure versetzt und das ausfallende *Pikrat* aus Äthanol umkristallisiert: äusserst feine gelbe Nadeln, Smp. 188–191°.

$C_{14}H_{20}O_7N_4$ Ber. C 47,19 H 5,66 N 15,72% Gef. C 47,32 H 5,83 N 15,60%

Melhofodid von (21 b), aus Isopropanol farblose, schimmernde Tafeln, Smp. 186–188°.

Neopentyltosylat wurde aus Neopentylalkohol und Tosylchlorid in Pyridin hergestellt und aus Pentan kristallisiert, Smp. 45–46°²³⁾.

Kinetische Messungen. Diese wurden nach der früher beschriebenen Ampullenmethode durchgeführt²⁾. 0,01 M Lösungen der Verbindungen (9a), (13) und (19) in «80%» Äthanol, 0,0154 M in Bezug auf Triäthylamin, wurden in starkwandigen, zu Ampullen ausgezogenen Reagenzgläsern bei $116,00^\circ \pm 0,03^\circ$ solvolysiert und die überschüssige Base mit 0,1N HCl und Bromkresolgrün-Indikator titriert. Im Falle des Chinuclidin-Derivates (9a), bei dessen Solvolyse Formaldehyd entsteht, wiesen die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten einen geringen, steigenden Gang auf (ca. 3% nach einer Halbwertszeit). Blindversuche zeigten, dass eine 0,01M Formaldehyd-Lösung in Gegenwart von 0,015M Triäthylamin langsam Säure (vermutlich Ameisensäure) erzeugt, so dass bei (9a) nach ca. 30-proz. Reaktion eine etwas höhere Reaktionsgeschwindigkeitskonstante vorgetäuscht wird. Die Werte in der Tabelle S. 1826 sind auf Grund der Blindversuche korrigiert.

SUMMARY

A fragmentation reaction can be induced by generating a γ -amino-carbonium ion through a WAGNER-MEERWEIN rearrangement of a δ -amino-*p*-toluenesulfonic ester. Thus solvolysis of 4-tosyloxymethyl-quinuclidine (9a) in aqueous ethanol yields the 4-methylene-1-aza-cycloheptanes (20a) and (20b).

The rate of solvolysis of (9a) is somewhat lower than that of the homomorphous 1-tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]octane (13), which undergoes rearrangement to bicyclo[3.2.2]nonan-1-ol (16) only. A concerted ionisation-rearrangement-fragmentation mechanism can therefore be excluded in the case of the quinuclidine derivate (9a). Further, since both tosylates (9a) and (13) solvolyse at rates within a factor of two of that of neopentyl tosylate, no special assistance to ionisation is indicated in these bicyclic compounds.

The hydrolysis of 4-tosyloxymethyl-quinuclidine (9a) in dilute hydrochloric acid proceeds very slowly and affords only the chloride (9c) and the alcohol (9d) by substitution. Rearrangement and fragmentation are therefore prevented by ammonium salt formation.

Institut für Organische Chemie, Universität Basel

²³⁾ Vgl. S. WINSTEIN *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 74, 1113 (1952).