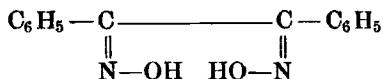


2. A. Hantzsch: Die Bestimmung der räumlichen Configuration stereoisomerer Oxime.

(Eingegangen am 29. December; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Die Methoden zur Bestimmung der räumlichen Anordnung der Atome in Molekülen mit Doppelbindung zwischen Stickstoff und Kohlenstoff, also in den stereochemisch isomeren Oximen, werden sich im Allgemeinen an die von van't Hoff zuerst angedeuteten, von Johannes Wislicenus zuerst ausführlich entwickelten und experimentell durchgeführten Principien über die Configuration stereoisomerer Körper mit Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen anzulehnen haben. Aus dem Eintritte gewisser Reactionen, namentlich sogenannter intramolecularer Zersetzungen bei dem einen Isomeren, und deren Versagen bei dem anderen Raumisomeren wird man schliessen dürfen, dass sich im ersteren Falle die aus dem Molekül ausgeschiedenen Gruppen bereits vorher im Molekül in grösserer Nähe befunden haben, als im letzteren Falle.

Die Anwendung dieses Principis auf stereochemisch isomere Stickstoffverbindungen findet sich bereits in der ersten Abhandlung von Werner und mir¹⁾ angedeutet. Aus der Thatsache, dass von den drei Benzildioximen nur eines leicht und direkt unter Anhydridbildung Wasser ausscheidet, wurde geschlossen, dass dieses Oxim die beiden mit einander reagirenden Wasserreste in grösster Nähe enthalte, d. i. die Raumformel



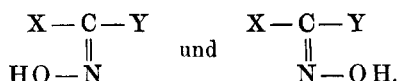
besitze; aus dem Umstande, dass von den beiden stereoisomeren Benzaldoximen nur das eine unter ähnlichen Bedingungen in Benzonitril und Wasser zerfällt, wurde demselben, dem sogenannten Isobenzaldoxim,

die Formel $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{H} \\ \parallel \\ \text{N} - \text{OH} \end{array}$, mit Nachbarstellung des Hydroxyls und des Wasserstoffs ertheilt.

Doch waren die damals vorhandenen Anhaltspunkte für die Aufstellung bestimmter Raumformeln noch ebenso gering, wie die Zahl der damals bekannten stereoisomeren Oxime. Auch wurde die Thatsache, dass das Isobenzaldoxim direct in Wasser und Benzonitril zerfalle, von Beckmann bestritten; nach seinen Versuchen soll aus Isobenzal-

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 11.

doxim vorher Benzamid und erst aus letzterem Benzonitril entstehen. So waren auch stereoisomere Ketoxime von der Form



damals noch gar nicht aufgefunden worden; die Zahl derselben hat sich aber, ein unmittelbares Ergebniss der Hypothese von der Stereochemie des Stickstoffs, inzwischen erheblich vermehrt, und so gewann auch die Frage nach der wirklichen Raumformel dieser in 2 Isomeren existierenden Substanzen an Bedeutung.

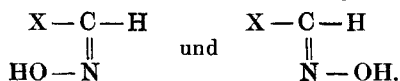
Durch Untersuchungen, deren Ausführung ich meinen Privatassistenten, den Herren Dr. Carl Hoffmann und Dr. Arturo Miolati verdanke, bin ich in der Lage, zur Bestimmung der Configuration für jede der beiden Classen raumisomerer Oxime, sowohl für Aldoxime als auch für Ketoxime, je eine Methode von allgemeiner Anwendbarkeit mitzuthellen und zwar beruht die Bestimmung der räumlichen Formel bei stereochemisch isomeren Aldoximen auf einer intramolecularen Zersetzung, diejenige bei stereoisomeren Ketoximen auf einer — an sich übrigens bereits bekannten — intramolecularen Umlagerung.

Da das bereits vorhandene experimentelle Material sehr umfangreich ist, so sollen in dieser und der unmittelbar angeschlossenen Abhandlung nur die wichtigsten allgemeinen Resultate wiedergegeben werden, während alle Specialangaben in den zwei darauf folgenden Mittheilungen enthalten sind.

I. Die Configuration der raumisomeren Aldoxime.

(Nach Versuchen des Herrn Dr. C. Hoffmann).

Diese von Beckmann entdeckten, von H. Goldschmidt zuerst als strukturidentisch erkannten Oxime entsprechen nach der Theorie von Werner und mir den zwei räumlichen Symbolen

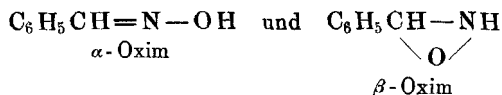


Hierher gehören ausser den vielerwähnten Oximen des Benzaldehyds auch die des Anisaldehyds, Metanitrobenzaldehyds, des Meta- und Para-Chlorbenzaldehyds¹⁾ u. s. w., kurz, wie es scheint, aller substituirtten aromatischen Aldehyde mit Ausnahme der Orthoderivate; denn die Aldoxime mit besetzter Orthostellung haben bisher diese Isomerie nie erkennen lassen. Diese Isomeren entstehen nach Beckmann und Goldschmidt überall unter denselben Bedingungen, und gehen ebenso unter gleichen Umständen in einander über. Das durch

¹⁾ H. Erdmann, Ann. Chem. Pharm. 260, 53.

directe Einwirkung von Hydroxylamin auf aromatische Aldehyde entstehende sogenannte α -Oxim liefert durch Salzsäure bei Ausschluss von Wasser ein Chlorhydrat, welches bereits der β -Reihe zugehört: dieses Salz bildet bei der Zersetzung durch Carbonate das freie β -Oxim oder Isoxim, geht aber durch wässrige Säuren sehr leicht wieder in das ursprüngliche α -Oxim über.

Diese isomeren Aldoxime, oder vielmehr speciell die Benzaldoxime, sind von ihrem Entdecker zuerst als Structurisomere im Sinne der Formeln



aufgefasst worden, und zwar deshalb, weil Beckmann aus dem α -Oxim einen Benzyläther $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{NOC}_7\text{H}_7$, aus dem β -Oxim einen strukturverschiedenen Aether $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{NC}_7\text{H}_7$ erhalten hat.

Dass es jedoch zu Trugschlüssen führt, aus der Constitution eines Alkylderivates ohne Weiteres die der ursprünglichen Wasserstoffverbindung abzuleiten, das ist von vielen Forschern für die verschiedensten Körperklassen, speciell aber zuerst für die Oxime von H. Goldschmidt gezeigt worden. Aus diesen auch von mir weiter ausgeführten Versuchen wird eben nur die Tautomerie der Oxime bewiesen, wie ich in diesen Berichten XXIII, 2764 ausführlich entwickelt habe.

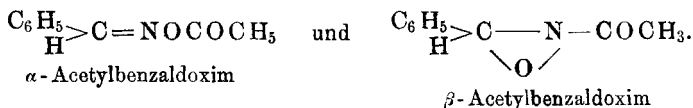
So hat Goldschmidt zwei structuridentische, aber deutlich verschiedene Methyläther des Metanitrobenzaldoxims und Anisaldoxims, Werner zwei verschiedene Stickstoffäther des Furfuraldoxims $\text{C}_4\text{H}_3\text{O} \cdot \text{CH}-\text{NC}_7\text{H}_7$, ich selbst zwei verschiedene structuridentische

Aether des Phenyltolylketoxims $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{NOC}_7\text{H}_7) \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ gewonnen. So hat Goldschmidt gerade auch aus Isobenzaldoxim einen Sauerstoffäther von der Formel $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{OCH}_3$ erhalten; so hat er vor Allem aus beiden Benzaldoximen zwei structuridentische Phenylcyanat-Additionsproducte dargestellt, von denen das der β -Reihe leicht in das der α -Reihe übergeht. Allein trotz alledem ist Beckmann noch nicht von der Unhaltbarkeit seiner Structurformel für das β -Aldoxim überzeugt, und auch Behrend hat dieselbe noch neulich für möglich erachtet¹⁾. Beide bezweifeln also die Stereoisomerie und die Structuridentität der Aldoxime, während sie die der isomeren Ketoxime nach meiner Untersuchung über das Phenyltolylketoxim anerkennen müssen. Es ist daher leider nöthig, vor der Frage nach der

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 2750.

räumlichen Anordnung der Atome in den isomeren Aldoximen nochmals die Frage nach der Structurformel der sogen. Isoalldoxime zu berühren. Die Structurgleichheit von α - und β -Aldoximen geht durch eine neue von mir aufgefundenene Reaction so schlagend hervor, dass sich vielleicht selbst Beckmann und Behrend von deren Beweiskraft werden überzeugen lassen.

Von allen isomeren Aldoximen, speciell also auch von den Benzalldoximen, sind zwei isomere Acetylderivate darstellbar, und zwar schon bei gewöhnlicher Temperatur. Die der α -Reihe waren bisher zum Theil schon bekannt, die der β -Reihe indess vergeblich zu isoliren gesucht worden; so hat z. B. Beckmann aus β -Benzalldoxim und Benzoylchlorid nur den Benzylester des α -Oxims erhalten. Von ihrer Gewinnung und ihren Eigenschaften wird später die Rede sein. Für die Frage nach der Constitution der β -Aldoxime ist es aber wichtig, dass die Acetylderivate der β -Oxime schon durch Spuren von gasförmiger Salzsäure, Acetylchlorid u. s. w. bei gewöhnlicher Temperatur in die Acetylderivate der α -Oxime umgewandelt werden. Nach dieser Reaction verhalten sich also die Acetylderivate der Oxime gegen Salzsäuregas gerade umgekehrt, wie die Oxime selbst: α -Benzalldoxim wird hierbei in β -Oxim, β -Acetyloxim aber in α -Acetyloxim umgelagert. Diese Verhältnisse entsprechen ferner im Princip genau den Beobachtungen Goldschmidt's, nach welchen das Additionsproduct des Phenylisocyanats mit β -Benzalldoxim ebenfalls durch eine Spur von Salzsäure in die isomere α -Verbindung umgewandelt wird. Nur fällt bei den Acetylderivaten der — nach meiner Meinung übrigens nicht stichhaltige — Einwand hinweg, dass das Phenylcyanat ein seiner Wirkung nach zu wenig bekanntes und zu empfindliches Mittel sei, als dass es mit Sicherheit zur Entscheidung derartiger Fragen herangezogen werden dürfte. Diese isomeren Acetylderivate würden nun nach Beckmann auch wenn man seiner neuesten Ansicht¹⁾ entsprechend seine Structurformel für das Isobenzalldoxim in bestimmtem räumlichen Sinne auffasst nur die folgenden Formeln von structurverschiedenen Verbindungen erhalten können:

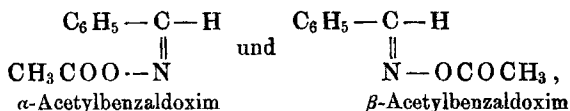


Danach müsste also beim Uebergang des β - in das α -Derivat durch eine Spur von Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur nicht nur eine tiefgehende Atomverschiebung, sondern vor allem auch eine

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 3329.

abspielen, der im ganzen Gebiete der
 schon hätte!

α - und β -Acetylderivate werden ferner durch
 der Ammoniak schon bei gewöhnlicher Temperatur (oder
 gelindem Erwärmen) glatt in die ursprünglichen α - und
 Oxime zurückverwandelt, was einerseits beweist, dass die
 Acetylderivate sich von den unveränderten ursprünglichen Oximen ab-
 leiten, andererseits aber wiederum gegen die obige Auffassung spricht;
 denn nach der Beckmann'schen Isoaldoximformel, d. i. bei Structur-
 verschiedenheit der Acetylderivate dürfte sich das am Stickstoff
 acetylierte β -Derivat nicht absolut gleich dem am Sauerstoff acetylierten
 α -Derivat verhalten, sondern müsste sich wenigstens durch etwas
 grössere Beständigkeit auszeichnen. Dieses gleichartige Ver-
 halten bei der Verseifung und der leichte Uebergang von
 β - in α -Acetyloxim wird nur durch die structuridentischen,
 stereoisomeren Formeln



dann aber ohne jede Schwierigkeit verständlich. Die Um-
 wandlung des letzteren in den ersteren Körper durch Spuren von Säuren
 ist das vollständige Analogon der bekannten Uebergänge stereoisomerer
 Kohlenstoffverbindungen; nur dass sich dieselben hier, ganz ent-
 sprechend den Voraussagungen von Werner und mir über die grössere
 Empfindlichkeit stereoisomerer Stickstoffverbindungen, noch viel leichter
 vollziehen. Gerade durch derartige Verhältnisse wird andererseits auch
 illustriert, dass Stereoisomerie beim Stickstoff nur unter besonders
 günstigen Bedingungen wirklich beobachtet werden wird.

Durch die Beziehungen des β -Acetylderivates zum ursprünglichen
 β -Benzaldoxim folgt natürlich auch für das letztere mit Nothwendigkeit
 die Hydroxylformel $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NOH}$, d. i. die Structuridentität
 beider Benzaldoxime, eine Folgerung, welche natürlich durchaus
 nicht gegen die von Beckmann ermittelte interessante und vorläufig
 unerklärte Thatsache spricht, dass das β -Isomere unter Umständen
 (bei der Aetherifikation) viel leichter in seiner tautomeren Form reagirt
 als das α -Oxim.

Nach dieser nochmaligen Feststellung der Structurgleichheit der
 isomeren Aldoxime ist nunmehr die eigentliche Frage nach ihrer
 räumlichen Configuration zu erledigen.

Die von Werner und mir zur Lösung dieser Aufgabe heran-
 gezogenen Thatsachen konnten der Natur der Sache nach damals nur

zweideutig hervorzugehen, dass die β -Nitrile zerfallen, als die α -Oxime. So g... Jahre aus Beckmann's Versuchen schliesse... haupt nur das β -Benzaldoxim leicht und glatt in Benz...

ertheilten ihm deshalb die Raumformel
$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{H} \\ \parallel \\ \text{N} - \text{OH} \end{array}, \text{ und } \alpha.$$

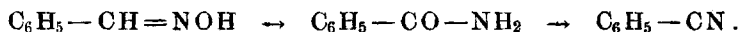
dem α -Benzaldoxim die Formel
$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{H} \\ \parallel \\ \text{HO} - \text{N} \end{array}.$$
 Nun wurde diese

Thatsache allerdings bald darauf gerade von Beckmann selbst bestritten, worauf sogleich eingegangen wird. Aber fast gleichzeitig entdeckte Goldschmidt, dass von den structuridentischen Phenylcyanat-Additionsproducten der beiden Anisaldoxime nur das der β -Reihe, dieses aber bisweilen freiwillig sich zersetzte unter Bildung von Anisnitril, welche Reaction noch entschiedener für die Richtigkeit unserer Theorie sprach, aber freilich von den Gegnern derselben ebenfalls nicht genügend berücksichtigt wurde.

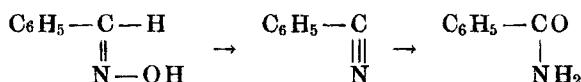
Die inzwischen ausgeführten Untersuchungen haben auch in diesen Fragen Klarheit geschaffen, und, wie zu erwarten, unsere Auffassung in jeder Weise bestätigt.]

Bei dem im speciellen Theile folgenden Abschnitte über die Benzaldoxime wird mit aller Schärfe gezeigt werden, dass die Beobachtungen Beckmann's über die Beziehungen zwischen β -Aldoximen, Nitrilen und Amiden nicht ganz genau, und deshalb seine Annahmen geradezu unrichtig sind, wonach sich das β -Oxim zuvor in das Amid umlagern solle, und das Nitril erst in letzter Instanz aus dem Amid durch Abspaltung von Wasser hervorgehe.

Eine derartige Reihenfolge der Processe ist selbst mit Beckmann's Imidformel
$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} - \text{NH} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$$
 nur gezwungen, mit der inzwischen nochmals begründeten Hydroxylformel $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}:\text{NOH}$ indessen garnicht in Uebereinstimmung zu bringen; sie ist einfach unbegreiflich:

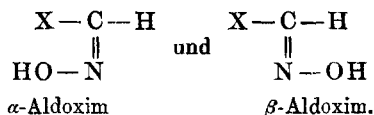


Thatsächlich verläuft der Process, genau entsprechend der oben begründeten Raumformel des Isobenzaldoxims so, dass aus dem Isoxim zuerst Nitril entsteht und erst secundär aus dem Nitril bisweilen Amid erzeugt wird:



ja, es werden überhaupt bei allen normal verlaufenden Processen, selbst bei Anwesenheit von Wasser, aus des Isoximen direct nur Nitrile gebildet; Amide treten nur unter solchen Bedingungen bisweilen auf, unter welchen sie bekanntlich auch sonst aus Nitrilen hervorgehen, also z. B. bei Anwesenheit concentrirter Mineralsäuren. Von der Behauptung Beckmann's¹⁾ »die von Hantzsch und Werner für die Entscheidung über ihre Formeln herangezogene, bei der weiteren Umlagerung beobachtete Wasserabspaltung aus den Benzaldoximen, welche nach ihrer Ansicht bei der β -Verbindung leichter als bei der α -Verbindung erfolgt, ist ein secundärer Vorgang, da der Nitrilbildung die Bildung von Amid vorangeht« ist also gerade das Umgekehrte richtig.

Allein die β -Aldoxime liefern nicht nur ausschliesslich Nitrile und keine Amide, sondern die β -Aldoxime liefern vor Allem auch unter denselben Umständen schon bei gewöhnlicher Temperatur und vollständig glatt Nitrile, unter welchen aus den isomeren α -Aldoximen auch nicht eine Spur Nitril entsteht, und damit halte ich den Beweis für die bekannten von Werner und mir zuerst aufgestellten Raumformeln der Aldoxime für erbracht:



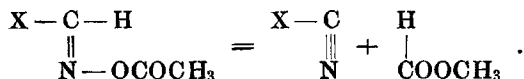
Dieser Beweis ist natürlich von derselben Ordnung, wie alle Schlüsse, welche überhaupt aus chemischen Reactionen auf die räumliche Anordnung der Atome gezogen werden können; die Nitrilbildung bei β -Oximen entspricht in diesem Sinne etwa der Anhydridbildung der maleinoiden oder plansymmetrischen Dicarbonsäuren; ja, die erstere Reaction ist der letzteren insofern noch überlegen, als sie sich unter Umständen schon bei 0° oder wenigstens bei gewöhnlicher Temperatur vollzieht.

In Obigem ist der Verlauf des Processes der Einfachheit halber so dargestellt worden, als ob die β -Aldoxime als solche Nitrile bildeten. Dies ist indess nicht der Fall. Die freien β -Oxime sind meist entweder an sich beständig — sie lassen sich z. B., was ihre Unbeständigkeit nur als eine sehr relative erscheinen lässt, sogar aus kochendem Ammoniak sehr schön umkrystallisiren — oder sie gehen in die α -Isomeren über. Die erwähnte wichtige Reaction gilt aber

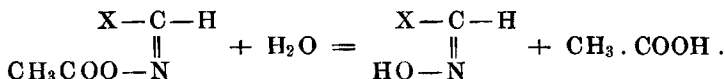
¹⁾ Diese Berichte XXIII, 1683.

ohne Ausnahme für die Säureester der β -Oxime, und zwar besonders für ihre bereits oben erwähnten Acetylderivate¹⁾.

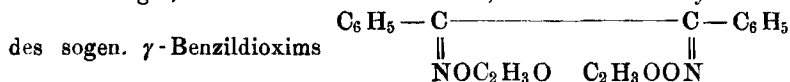
Dieselben β -Acetyloxime, welche sich durch Natron oder Ammoniak zu den ursprünglichen β -Oximen zurückverwandeln lassen, zerfallen mit Alkalicarbonaten in wässriger Lösung langsam schon bei gewöhnlicher Temperatur, sehr rasch bei ganz gelindem Erwärmen, vollständig glatt in Essigsäure und Nitrile:



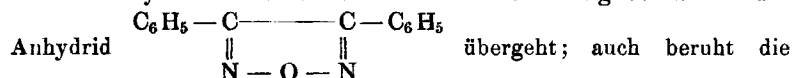
Die isomeren α -Acetyloxime $\begin{array}{c} \text{X}-\text{C}-\text{H} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{COO}-\text{N} \end{array}$ sind dagegen viel beständiger; sie liefern unter denselben Bedingungen kein Nitril, sondern gehen durch Alkalicarbonate nur etwas langsamer, als durch freie Alkalien, in die α -Aldoxime über:



Uebrigens ist dieser ausserordentlich leichte Zerfall der β -Acetyl-derivate in Säure und Nitril zwar neu, aber doch durchaus nicht ohne Analogie; man erinnere sich daran, dass das Diacetylderivat



nach V. Meyer und Auwers in alkalischer Lösung verseift in das



Methode von Anschütz zur Darstellung von Säureanhydriden aus den Dicarbonsäuren und Acetylchlorid wohl ebenfalls darauf, dass ein Acetylderivat ($\ddot{\text{R}}$) $\begin{array}{c} \text{COOCOCH}_3 \\ \text{COOH} \end{array}$ gebildet wird, welches leichter als die Säure selbst in das Anhydrid zerfällt.

Die Isolirung der reinen β -Acetylderivate ist allerdings nicht ohne Ueberwindung gewisser Schwierigkeiten gelungen. Einmal rein dargestellt, sind sie zwar ziemlich beständig, lassen sich unverändert im Exsiccator aufbewahren und sogar aus den meisten indifferenten Lö-

¹⁾ Die Bildung von Nitril aus Aldoxim durch Phosphorpentachlorid u. s. w. beruht natürlich ebenfalls auf der vorherigen Entstehung des Chlorids $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{C}-\text{H} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{Cl} \end{array}$, oder im Allgemeinen eines Derivates $\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{OX} \end{array}$.

sungsmitteln umkrystallisiren. Allein da sie, wie oben schon erwähnt, gegen Säuren überaus empfindlich sind — es genügt z. B., das feste β -Acetylbenzaldoxim mit Salzsäure oder Acetylchlorid anzublasen, um es sich sofort in das ölige α -Derivat verwandeln zu sehen — so entsteht bei der Behandlung eines β -Oxims mit überschüssigem Acetylchlorid direct das Acetylderivat des α -Oxims und muss zur Darstellung des β -Acetylesters Essigsäureanhydrid angewandt und jede Spur von Mineralsäure ausgeschlossen werden. Aber da auch Essigsäure namentlich bei höherer Temperatur langsam in demselben Sinne wirkt und schliesslich auch bei dieser Acetylierung stets eine bestimmte Menge Nitril (nie aber Amid) entsteht, so ergibt sich daraus im Allgemeinen folgende Methode zur Gewinnung der β -Acetylderivate:

Man versetze das β -Oxim mit Essigsäureanhydrid in möglichst geringem Ueberschuss, schüttele oder erwärme sehr vorsichtig, bis Lösung eingetreten ist, kühle dann sofort mit Eis ab, beschleunige die Abscheidung des Acetylderivates durch Reiben, sauge es dann sofort am Thonteller ab und wasche es eventuell mit etwas Benzol aus. Das so erhaltene Product ist in der Regel bereits rein, kann aber nunmehr eventuell aus Alkohol oder Aether umkrystallisirt werden.

Handelt es sich nur um die Bestimmung der Configuration eines unbekannten Aldoxims, so kann man das Verfahren abkürzen und von der Isolirung des Acetylkörpers absehen: eine kleine Menge des fraglichen Oxims wird mit einigen Tropfen Essigsäureanhydrid in der eben beschriebenen Weise gelöst und alsdann sofort mit etwas Eiswasser geschüttelt. In der Regel erhält man aldann eine klare Lösung des entstandenen Acetylkörpers in der verdünnten Essigsäure; sollte etwas Oel zurückbleiben (was auf Nitril, also bereits auf ursprünglich vorhandenes β -Aldoxim hindeutet), so filtrirt man und versetzt das klare, auch bei Zusatz von mehr Wasser sich nicht trübende (also kein Nitril mehr enthaltende) Filtrat mit fester Soda im Ueberschuss: alsdann wird ein Oel abgeschieden; dasselbe ist, wenn ein α -Oxim vorgelegen hatte, dessen Acetylderivat, wenn ein β -Oxim vorhanden gewesen war, das zugehörige Nitril, was sich schon durch den Geruch bestimmen lässt; schärfer unterscheidet man die beiden Producte, wenn man nunmehr Natronlauge zufügt: wird das Oel beim Schütteln oder eventuell bei gelindem Erwärmen klar gelöst, so lag ein Acetylderivat vor: das untersuchte Oxim gehörte also der α -Reihe an; wird das Oel unter gleichen Bedingungen nicht verändert und selbst beim Kochen einfach abgetrieben, so lag ein Nitril vor: das untersuchte Oxim gehörte der β -Reihe an.

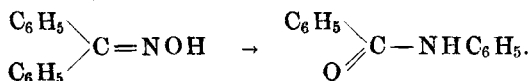
Dass die innige Beziehung der β -Acetyloxime zu den Nitrilen und das gegenheilige Verhalten der α -Acetyloxime durch die Beckmann'schen strukturverschiedenen Formeln ebenso unverständlich

bleibt wie alle übrigen hier besprochenen Reactionen der isomeren Aldoxime, braucht wohl nicht weiter ausgeführt werden; dass diese Beziehungen durch die von V. Meyer und Auwers vertretene Abänderung unserer Raumformeln ebenfalls weniger gut ausgedrückt werden, darauf sei erst am Schlusse dieser Abhandlung hingewiesen.

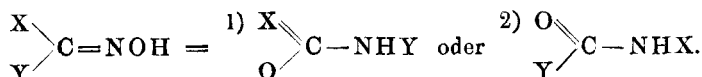
II. Die Configuration der raumisomeren Ketoxime.

(Nach Versuchen des Hrn. Dr. A. Miolati.)

Die räumliche Anordnung der Atome in den Molekülen isomerer Ketoxime ist bisher nur für die Benzilreihe von Werner und mir mit einiger Sicherheit bestimmt worden. Dagegen fehlte es bisher an jedem Anhaltspunkte, die Configuration der stereoisomeren asymmetrischen Monoxime, besonders der asymmetrisch substituirten Oxime des Benzophenons, zu ermitteln. Nur eine einzige bereits seit längerer Zeit bekannte Reaction schien vielleicht den Schlüssel zur Lösung der Frage geben zu können, eine Reaction, deren Verlauf bisher allerdings noch vollkommen räthselhaft geblieben war, trotzdem sie sich vollständig glatt selbst bei Temperaturen unter 0° vollzieht: die von Beckmann entdeckte und nach ihm benannte Umlagerung aromatischer Ketoxime in die isomeren Säureanilide. Dieselbe ist bei symmetrischen Ketoximen natürlich nur in einem einzigen Sinne möglich: z. B. vermag Benzophenonoxim nichts anderes als Benzanilid zu geben:



Aber asymmetrische Ketoxime konnten vielleicht zwei verschiedene Säureanilide geben, je nachdem das eine oder das andere der beiden ungleichartigen Radicale (X und Y) vom Kohlenstoff zum Stickstoff wandern würde:

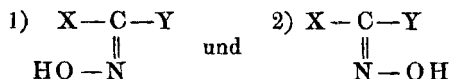


Nun ist diese Umlagerung bisher allerdings auch bei asymmetrischen Ketoximen von Beckmann und seinen Schülern stets nur in einem einzigen Sinne beobachtet worden: Acetophenonoxim lieferte nur Acetanilid, Desoxybenzoinoxim nur Phenyllessigsäureanilid, *p*-Chlorbenzophenonoxim nur *p*-Chlorbenzoesäureanilid, *p*-Tolylphenylketoxim nur *p*-Tolylsäureanilid ¹⁾.

Allein stereoisomere asymmetrische Ketoxime waren damals eben noch nicht bekannt; es war aber sehr wohl denkbar, ja nach der von Werner und mir aufgestellten Theorie über die Stereochemie des

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. **252**, 1; diese Berichte XIX, 988 und XX, 1507.

Stickstoffs sogar von vornherein wahrscheinlich, dass stereoisomere Ketoxime sich bei der Beckmann'schen Umlagerung verschieden verhalten würden. Wenn deren Isomerie durch die Raumformeln

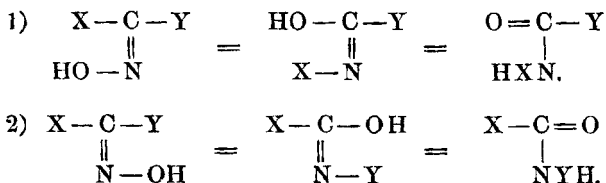


richtig wiedergegeben wird, so sollte beim Ketoxim 1) das Radical X, beim Ketoxim 2) das Radical Y vom Kohlenstoff an den Stickstoff wandern.

Hr. Miolati hat nun festgestellt, dass in der That die Beckmann'sche Umlagerung bei stereoisomeren Ketoximen stets in verschiedenem Sinne und genau entsprechend diesen Voraussetzungen verläuft.

Die Beckmann'sche Umlagerung wird auf diese Weise eine Methode zur Bestimmung der Configuration stereoisomerer Ketoxime.

Denn ganz unabhängig davon, dass der wirkliche Verlauf dieser merkwürdigen Umlagerung noch nicht aufgeklärt ist, und dass thatsächlich wohl überhaupt nicht die freien Oxime, sondern ihre Ester bezw. Chloride reagiren, kann man sich, natürlich nur schematisch und zum Zwecke grösserer Anschaulichkeit, vorstellen, dass die an Kohlenstoff gebundenen Radicale X oder Y mit dem an Stickstoff gebundenen Hydroxyl einfach ihre Plätze wechseln, so dass zunächst die substituirten Säureamide in ihrer tautomeren Form mit der Gruppe $\text{C}(\text{OH})=\text{N}$ entstehen. Bei stereoisomeren Oximen wird sich nun dasjenige Radical mit dem Hydroxyl verschieben, welches sich ihm näher befindet, oder welches, im Sinne der Raumformeln von Werner und mir, auf derselben Seite der Verbindungsaxe zwischen Kohlenstoff- und Stickstoffatom gelegen ist:

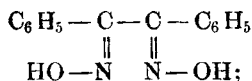


Wenn diese Umlagerung, was am empfehlenswerthesten ist, mit Phosphorpentachlorid vorgenommen wird, so hat man natürlich in obigem Schema OH durch Cl zu ersetzen und gelangt so zu der Zwischenstufe des Imidchlorids, welche, wie Beckmann gezeigt hat, dem Endstadium des Säureamids wirklich vorausgeht.

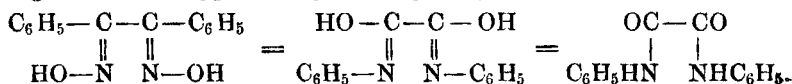
Die Annahme, dass durch die intramoleculare Verschiebung zwischen dem Hydroxyl und dem einen von den beiden Kohlenwasserstoffresten die räumliche Nachbarschaft dieser beiden Gruppen angezeigt wird, ist gewiss für den vorliegenden Fall, trotz der Unkenntniss der Zwischenphasen, ebenso berechtigt, als wie die fast allgemein als berechtigt anerkannte Vorstellung, dass nur dann eine Anhydrid- oder Ringbildung eintritt, wenn sich die betreffenden Hydroxyle oder anderen Radicale in benachbarter, d. h. plansymmetrischer Stellung befinden. Man muss eben, wenn man überhaupt die Stereochemie für berechtigt erachtet, diese Vorstellung von der intramolecularen Reaction räumlich benachbarter Gruppen im Allgemeinen und a priori zum Princip erheben; denn allein auf Grund dieses Principes ist überhaupt die Bestimmung der Configuration möglich; ein Princip, welches natürlich in der Stereochemie dieselbe, aber andererseits auch nur dieselbe Bedeutung besitzt, wie z. B. in der Structurchemie für die Bestimmung der Constitution der Grundsatz, dass bei Substitutionen das eintretende Radical die Stelle des austretenden Radicales einnimmt.

Die Berechtigung dieses Principes und seiner Anwendung auf die stereoisomeren Ketoxime lässt sich aber noch auf einem zweiten Wege nachweisen.

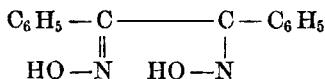
Wie Werner und ich gezeigt haben, besitzt das beständigste der drei stereoisomeren Benzildioxime, das sogen. β -Benzildioxim die Configuration,



dasselbe liefert nun, wie bereits Beckmann¹⁾ fand, bei der Umlagerung Oxanilid; es wird also hierdurch bewiesen, dass wirklich die einander zugewandten Gruppen Phenyl und Hydroxyl, ihre Plätze vertauschen:



Dagegen reagirt das sogenannte α -Benzildioxim, dessen unsymmetrische Configuration

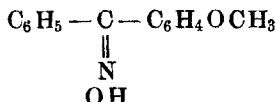


wir bereits festgestellt haben, auch entsprechend der Asymmetrie dieser Raumformel bei der Beckmann'schen Umlagerung; Verhältnisse, auf welche nur deshalb nicht näher eingetreten werde, weil Hr. Beckmann nach einer Privatmittheilung mit dem erneuten Studium derselben beschäftigt ist.

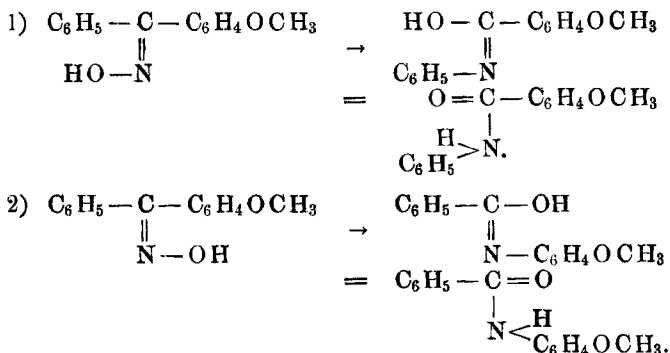
¹⁾ Günther, Ann. Chem. Pharm. 252, 44.

Nach Alledem kann also bei stereoisomeren Ketoximen aus der Natur des gebildeten Säureanilids die Configuration des ursprünglichen Ketoxims festgestellt werden; sein Hydroxyl wird demjenigen Radical zugewandt sein, welches mit ihm seinen Platz vertauscht, also bei der Spaltung des Säureanilids in der entsandenen Aminbase erscheint.

So sind z. B. zwei isomere Oxime des *p*-Methoxybenzophenons,

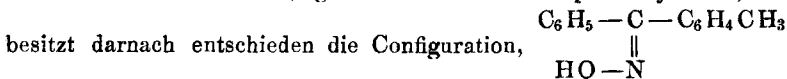


erhalten worden; von denselben giebt das eine bei der Beckmann'schen Umlagerung unter gewissen Bedingungen glatt das Anilinderivat der Anissäure $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4 - \text{CO} - \text{NHC}_6\text{H}_5$, das andere eben so glatt unter gleichen Bedingungen das Anisidinderivat der Benzoësäure $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$; daraus folgt, dass das Hydroxyl des ersten Oxims dem Radical C_6H_5 , das des letzteren Oxims dem Radical $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ benachbart ist, und die Umlagerung ist wie folgt zu formuliren:

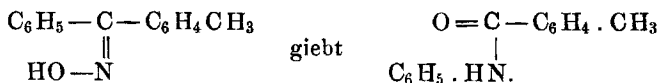


Dieser einfachste Fall, dass jedes der beiden Oxime ganz glatt jedes der beiden verschiedenen Säureanilide erzeugt, ist allerdings weniger häufig, als ein anderer: in der Regel verwandelt sich bei der Beckmann'schen Umlagerung nur das eine Oxim glatt in ein einziges Säureanilid, das andere stereoisomere Oxim giebt meist das zweite structur-isomere Säureanilid zwar vorherrschend, aber doch von bestimmten Mengen des ersten Anilids begleitet, und in einigen seltenen Fällen entsteht aus dem zweiten Oxim sogar ein kaum trennbares Gemisch der isomeren Säureanilide. Allein dann kann stets nachgewiesen werden, dass bereits unter den Versuchsbedingungen eine partielle Umwandlung des betreffenden Oxims in sein Raumisomeres stattgefunden hat. So verhalten sich z. B. die isomeren Oxime des

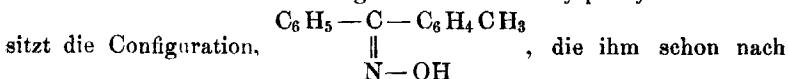
Phenyltolylketons. Das bereits von Beckmann dargestellte und auch von Auwers behandelte hochschmelzende Oxim liefert, wie schon Beckmann fand, glatt das Anilid der *p*-Toluylsäure; es



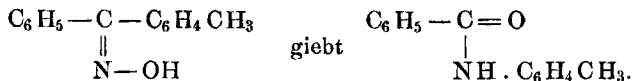
mit Nachbarstellung von Hydroxyl und Phenyl:



Das erst von mir aufgefundene, niedrig schmelzende Isomere erzeugt aber ein durch Krystallisation kaum zu trennendes Gemisch des Toluids der Benzoësäure mit dem Anilid der Toluylsäure: dasselbe liefert bei der Spaltung durch Säuren dementsprechend vier Producte: Benzoësäure und *p*-Toluidin, *p*-Toluylsäure und Anilin, von denen die beiden ersteren allerdings vorherrschen. Diese Erscheinungen sind also so zu deuten: Das niedrig schmelzende Tolyphenylketoxim be-



dem Verhalten des hochschmelzenden Isomeren allein übrig bleibt: es bildet daher als normales Säureanilid das *p*-Toluid der Benzoësäure:



Allein da, wie ich selbst gefunden habe, dieses Isomere sehr leicht, und besonders in Form seiner Säure-(Acetyl)-Derivate in das hochschmelzende Isomere umgelagert wird, so kann es nicht Wunder nehmen, oder vielmehr, es ist ganz natürlich, dass dieser Uebergang auch bei der Beckmann'schen Reaction z. Th. stattfinden wird, welche sich ja stets nur in sauren Lösungen vollzieht, bei welcher also Säurederivate des Oxims gebildet werden müssen. So wird aus dem stereoisomeren Oxim das zweite structur-isomere Anilid entstanden sein.

Aehnlich verhalten sich auch die beiden von Auwers und V. Meyer entdeckten ¹⁾ stereoisomeren Oxime des *p*-Chlorbenzophenons, deren Umlagerung nach Beckmann's Reaction mir die genannten Herren freundlichst überlassen haben, und endlich auch die als Repräsentanten eines Metasubstitutionsproductes untersuchten Oxime des Metachlorbenzophenons.

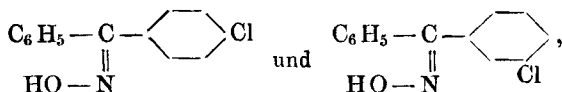
Aus diesen Mittheilungen geht natürlich auch hervor, dass die Beckmann'sche Umlagerung nicht nur die Configuration der stereo-

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 2063 und 2403.

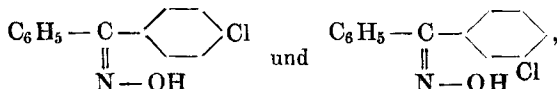
isomeren Ketoxime erkennen lässt, sondern auch zu bestimmen gestattet, welches der beiden stereoisomeren Ketoxime die stabile, und welches die labile Form darstellt. Es wird durch diese Reaction z. B. für die Phenyltolylketoxime bestätigt, was ich bereits vorher für wahrscheinlich gehalten habe, dass nämlich das beständigere

Isomere die Form
$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{HO} - \text{N} \end{array}$$
, das unbeständigere die Form
$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{N} - \text{OH} \end{array}$$
 besitzt, dass also das Methyl einen bestimmten

orientirenden Einfluss besitzt: die Configuration, in welcher das Hydroxyl dem Methyl zugeneigt ist, ist die weniger begünstigte. Es ergibt sich ferner auf dieselbe Weise, dass bei den isomeren Oximen des Para- und des Metachlorbenzophenons begünstigt sind die Configurationen:



dass also nicht begünstigt sind die Configurationen:

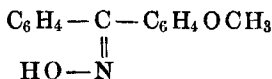


dass also auch hier das Hydroxyl die Nachbarschaft des Substituenten zu vermeiden sucht.

In einzelnen Fällen tritt das Umgekehrte ein. Von den stereoisomeren Oximen des *p*-Methoxybenzophenons gibt zwar, wie oben erwähnt, jedes glatt das entsprechende structurisomere Säureanilid, aber nur bei Temperaturen unter 0°. Bei mittleren Temperaturen reagirt nur dasjenige Isomere einheitlich, welches das Anisid der

Benzoësäure erzeugt, also die Configuration
$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 \\ \parallel \\ \text{N} - \text{OH} \end{array}$$

besitzt, während das zweite Isomere von der Configuration

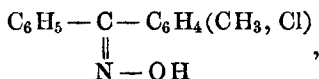


unter diesen Umständen neben dem normalen Anilid der Anissäure auch kleine Mengen des Anisids der Benzoësäure bildet, also während der Umwandlung zum Theil in das erstere übergegangen sein muss. Hier ist also, umgekehrt wie in allen anderen bisher betrachteten Fällen, die Configuration mit Nachbarstellung des Hydroxyls und des substituirten Benzolringes bevorzugt, wenn auch nicht in hervorragendem Maasse.

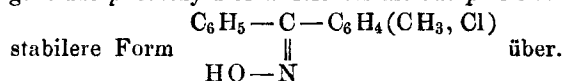
Genau dem Verhalten bei Beckmann's Reaction entspricht auch das Verhalten der Acetylderivate der stereoisomeren Ketoxime: Die bei der Umlagerung beständigen Configurationen sind auch in Form ihrer Acetylderivate stabil, wogegen diejenigen Stereoisomeren, welche unter Umständen zwei structurisomere Säureanilide erzeugen, d. i. zum Theil zuvor in die stereoisomeren Oxime übergehen, sich auch als Acetylderivate in die stereoisomeren Acetyl-derivate umwandeln lassen; und zwar sind diese beiden Vorgänge allem Anscheine nach nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ vergleichbar — eine Erscheinung, die natürlich im Princip auf dieselbe Ursache zurückzuführen ist; wie beim Uebergang von β -Aldoximen in α -Aldoxime bei gewöhnlicher Temperatur und beim Uebergange der labilen in die stabilen Ketoxime reagiren eben auch bei der Beckmann'schen Umlagerung nicht die freien Oxime, sondern deren Ester (Chloride, Schwefelsäureester, Essigester u. s. w.).

Nach diesen natürlich noch zu vermehrenden Versuchen hat es sich also ergeben, dass in der Regel diejenige Configuration bevorzugt ist, in welcher das Hydroxyl dem nicht substituirten Benzolring benachbart ist.

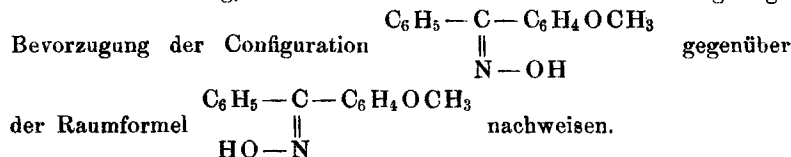
Ein dem Benzol eingefügter Substituent wirkt also nicht mehr oder minder nachtheilig auf die Nachbarstellung des Oximhydroxyls. Dieser Einfluss wird natürlich von der Art und Stellung des Substituenten abhängig sein; er ist z. B. grösser beim Methyl und geringer beim Chlor, d. i. von den stereoisomeren Ketoximen,



geht das *p*-Methylderivat leichter als das *p*-Chlorderivat in die isomere

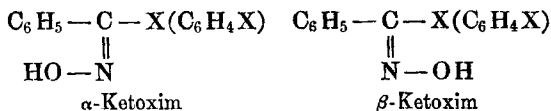


Nur bei den *p*-Methoxyderivaten ist, wie schon angedeutet, das Verhältniss umgekehrt; hier sind beide Oxime und beide Acetyl-derivate recht beständig, aber trotzdem lässt sich eine freilich nur geringe



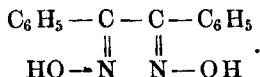
Diese Erscheinungen sind auch bei der Nomenclatur der stereoisomeren Ketoxime zu berücksichtigen, welche bisher noch nach keinem einheitlichen Principe geregelt ist. Da die Stabilität

und Labilität derselben, wie soeben gezeigt wurde, von der Structur stark und bisweilen sogar in umgekehrtem Sinne beeinflusst wird, so schliesst man sich am besten an die bei den isomeren Aldoximen bereits überall und auch bei einigen Ketoximen z. Th. schon eingeführte Bezeichnungsweise an, und unterscheidet die Isomeren mit Nachbarstellung des Hydroxyls und des nicht substituirten Phenyls (oder des entsprechenden anderen Radicales) als α -Ketoxime, die Isomeren mit Nachbarstellung des Hydroxyls und des substituirten Phenyls (oder des entsprechenden anderen Radicales) als β -Ketoxime:



Danach werden also in der Regel die α -Oxime auch hier zu den unter gewöhnlichen Bedingungen stabilen, die β -Oxime zu den labilen Formen; und wenn bisweilen das Umgekehrte bei den Ketoximen eintritt, so mag voreilend bemerkt werden, dass auch bei gewissen Aldoximen oft die β -Configuration begünstigt ist.

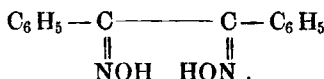
Während also hiernach z. B. α - und β -Tolylphenylketoxim und auch α - und β -Benzilmonoxim ihre einmal eingeführten Bezeichnungen beibehalten, ist es von diesem Gesichtspunkte aus sehr empfehlenswerth, die Bezeichnungsweise der bisher als α -, β - und γ -Oxim unterschiedenen Benzildioxime abzuändern: Das bisher als β -Dioxim aufgeführte beständigste Isomere enthält seine beiden Hydroxyle den beiden Phenylen zugeneigt; es ist daher $\alpha\alpha$ -Benzildioxim zu nennen:



Das unsymmetrische Isomere, bisher α -Oxim genannt, wird alsdann zum $\alpha\beta$ -Dioxim:



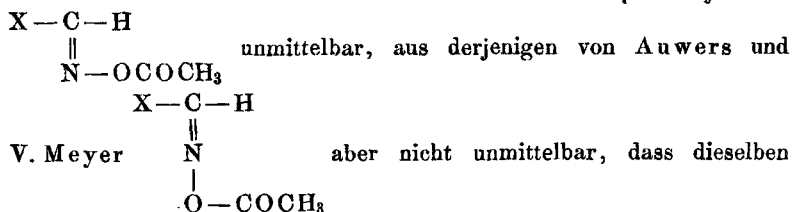
entdeckte, daher als γ -Dioxim unterschiedene Isomere, welches auch hinsichtlich der leichten Abscheidung von Wasser innerhalb des Moleküles an die β -Aldoxime erinnert, wird zum $\beta\beta$ -Dioxim



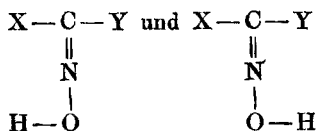
Die beiden Reactionen, durch welche die Configuration der stereoisomeren Aldoxime und Ketoxime bestimmt werden kann, zeigen trotz scheinbar grosser Verschiedenheit sehr bedeutende Analogien.

Unter ähnlichen Bedingungen, durch Berührung mit Phosphorchloriden, concentrirter Schwefelsäure, Eisessig und Salzsäure etc. gehen die Aldoxime erst in Nitrile und dann in Säureamide, die Ketoxime sogleich in substituirte Säureamide über. Die Unterschiede, wonach z. B. die Ketoxime das Stadium der Nitrilbildung überspringen, und die α -Aldoxime nicht die isomeren, sondern die gleichen Säureamide liefern, wie die β -Aldoxime (α -Benzaldoxim giebt eben nicht Formanilid, sondern ebenfalls Benzamid), sind zwar thatsächlich sehr bedeutend, beruhen aber weniger auf principieller Verschiedenheit der Reactionen, als auf der Verschiedenheit der chemischen Structur zwischen Aldoximen und Ketoximen. Hierauf braucht wohl nicht näher eingegangen zu werden; eines aber muss noch hervorgehoben werden: dass bei beiden typischen Reactionen stets das Gesamthydroxyl des Oxims und nie der Hydroxylwasserstoff allein betheiligt ist.

In diesen Thatsachen ist nämlich ein gewichtiges Moment gegen die von Auwers und V. Meyer neuerdings vertretene Auffassung der stereoisomeren Oxime enthalten¹⁾. Während nach Werner und mir die Ursache der Isomerie in der asymmetrischen Lage des Gesamthydroxyls enthalten ist, beruhe diese Isomerie nach Auwers und V. Meyer nur auf der asymmetrischen Lage des Hydroxylwasserstoffes. Das Verhalten der stereoisomeren Oxime spricht aber ebenso sehr für die erstere, als gegen die letztere Vorstellung. Man ersieht z. B. aus unserer Raumformel der β -Acetyloxime



direct in Essigsäure und Nitril zerfallen, und das Gleiche gilt für die Formeln der isomeren Ketoxime nach den genannten Forschern:



im Hinblick auf ihr Verhalten bei der Beckmann'schen Umlagerung.

Derartige Formeln geben also ein weniger anschauliches Bild des wirklichen Verhaltens der stereoisomeren Oxime, und entsprechen

¹⁾ Diese Berichte, XXIII, 2405.

damit, abgesehen von den bereits früher gegen sie erhobenen Bedenken allgemeiner Art, auch weniger gut den bekannten Anforderungen, welche an chemische Formeln überhaupt gestellt werden: dass diejenigen Formeln den Vorzug verdienen, welche das Verhalten der Verbindungen am deutlichsten und vollständigsten symbolisch darstellen.

Zürich, im December 1890.

3. A. Hantzsch: Die Configuration asymmetrischer Oxime ohne Stereoisomerie.

(Eingegangen am 29. Decbr. 1890; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Die grosse Mehrzahl der asymmetrischen Oxime existirt bekanntlich nicht in zwei isomeren Formen, oder vorsichtiger ausgedrückt, die betr. Isomeren sind bisher noch nicht aufgefunden worden. Die soeben besprochenen Methoden der Configurationsbestimmung stereoisomerer Aldoxime und Ketoxime gestatten nun, auch die wichtige Frage zu entscheiden, ob asymmetrische Oxime ohne Stereoisomerie in der einzigen bisher bekannten und vielleicht auch nur einzig existenzfähigen Erscheinungsform einer der beiden möglichen stereochemischen Formeln entsprechen, ob in ihnen also das Hydroxyl einer der beiden Gruppen (X und Y) zugeeignet ist, oder ob die Isomerie deshalb fehlt, weil das Hydroxyl gewissermaassen eine neutrale Stellung in einem derartigen Molekül $\begin{smallmatrix} X \\ X \end{smallmatrix} > C = N - OH$ einnimmt, oder weil vielleicht, ähnlich wie bei optisch inactiven Substanzen mit asymmetrischem Kohlenstoffatom, gleichmoleculare Gemische der beiden räumlich verschiedenen Configurationen vorliegen.

In Folgendem soll gezeigt werden, dass die erstere Annahme richtig ist. Asymmetrische Oxime entsprechen in der bisher allein existirenden Form einer bestimmten asymmetrischen Raumformel; die Isomerie wird also nur deshalb nicht beobachtet, weil die zweite mögliche Configuration zu labil ist, um bisher isolirt werden zu können, — womit natürlich nur die Aussicht wächst, derartige Isomeren künftig doch noch aufzufinden.

Asymmetrische Oxime ohne Stereoisomerie sind nach meiner neulich gegebenen Zusammenstellung¹⁾ die Aldoxime und Ketoxime.

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 2772.