

ROLF HUISGEN, JOSEF WITTE und WALTRAUD JIRA

WEITERE KINETISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
BECKMANN-UMLAGERUNG DER ARYL-ALKYL-KETONE

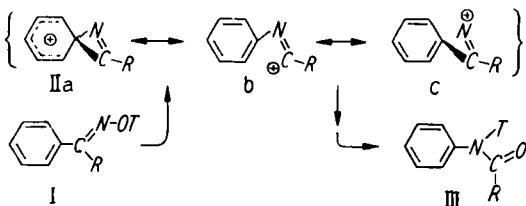
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 16. Mai 1957)

In den *anti*-Alkyl-phenyl-ketoxim-2.4.6-trinitrophenyl-äthern beeinflußt der Alkylrest die Wanderungsneigung des Phenyls charakteristisch, wie die Kinetik der CHAPMAN-Umlagerung lehrt. Bei den *syn*-Oxim-äthern scheint allgemein die Umlagerungsgeschwindigkeit in der Folge prim., sek., tert. Alkyl zu steigen. An den isomeren 1- und 3-Methoxy-2-acetonaphthon-oxim-äthern wird das Zusammenspiel des sterischen und elektronischen Substituenteneffekts studiert.

A. DIE UMLAGERUNG EINIGER SEITENKETTENSUBSTITUIERTER ACETOPHENON-OXIM-TRINITROPHENYL-ÄTHER

Die Arylwanderung bei der BECKMANN-Umlagerung passiert die Zwischenstufe eines verbrückten Kations II mit *Azirin*-Ring; sie schließt damit eine elektrophile Substitution des wandernden Aryls ein^{1,2)}. Bei der kinetischen Untersuchung der Chapman-Isomerisierung der Oxim-2.4.6-trinitrophenyl-äther mißt man die Neigung zur Beckmann-Umlagerung, die den geschwindigkeitsbestimmenden Teilschritt bei der Bildung des *N*-Trinitrophenyl-isoxims ausmacht^{3,4)}. Die Chapman-Umlagerung kernsubstituierter Acetophenon-*anti*-oxim-trinitrophenyl-äther (I, R = CH₃) zeigte in ihrer Geschwindigkeit den erwarteten Einfluß des induktiven und mesomeren Substituenteneffekts: Elektronen-liefernde Substituenten im Kern beschleunigen, Elektronen-anziehende wirken ihr entgegen¹⁾.



Den Einfluß der Seitenkette R in I auf die Geschwindigkeit der Arylwanderung kann man diskutieren, wenn man sich wie in den vorausgehenden Arbeiten auf die Vermutung stützt, daß der RG-bestimmende *Übergangszustand* der Zwischenstufe II strukturell ähnlich ist. Um den Hybridisierungszustand des dreigliedrigen Ringes in IIa in der Valenzschreibweise zu symbolisieren, darf man mit einer beachtlichen Be-

¹⁾ R. HUISGEN, J. WITTE, H. WALZ und W. JIRA, Liebigs Ann. Chem. **604**, 191 [1957].

²⁾ R. HUISGEN, J. WITTE und I. UGI, Chem. Ber. **90**, 1844 [1957], voranstehend.

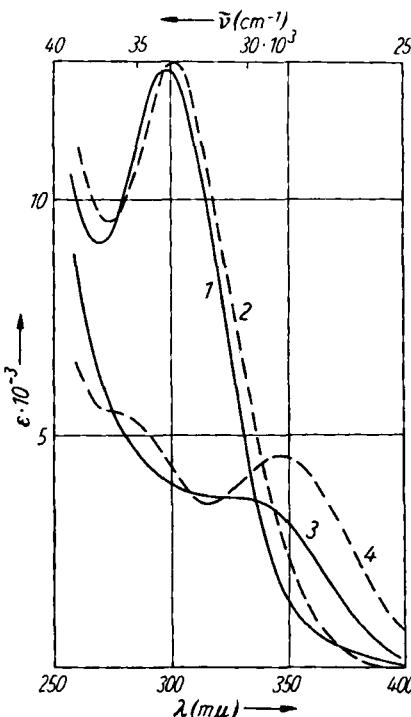
³⁾ A. W. CHAPMAN und C. C. HOWIS, J. chem. Soc. [London] **1933**, 806.

⁴⁾ R. HUISGEN, I. UGI, M. T. ASSEMI und J. WITTE, Liebigs Ann. Chem. **602**, 127 [1957].

teiligung der hyperkonjugierten Grenzformeln IIb und c am Grundzustand rechnen. Eine Erleichterung der Arylwanderung durch Elektronen-*liefernde* Substituenten R als Seitenkette läßt sich somit voraussehen.

Der Konfigurationsbestimmung der Oxim-äther, stets auf die relative Stellung von Phenyl- und Trinitrophenoxo-Gruppe bezogen, wurde die spektrale Untersuchung des Umlagerungsproduktes zugrunde gelegt. Die UV-Absorption des *N*-Trinitrophenyl-acyl-anilids (III) ist wohl unterscheidbar von der des *N*-Trinitrophenyl-benzoyl-alkylamids (siehe Abbild.); der erste Typ zeigt Phenylwanderung und damit *anti*-Konfiguration des Oxim-äthers an. Eine der Beckmann-Umlagerung vorausgehende Stereoisomerisierung ist im Prinzip möglich⁵⁻⁷⁾, wurde aber bei der Chapman-Variante bislang nie beobachtet. Auch dort, wo *syn*-Oxim-benzolsulfonate unter vorheriger Umlagerung in die *anti*-Form der Arylwanderung unterliegen⁶⁾, verläuft die Alkylwanderung bei den zugehörigen *syn*-Oxim-trinitrophenyl-äthern ungestört²⁾. Außerdem schützt die Erfahrung, daß sterisch nicht gehinderte Alkyl-phenyl-ketoxime die *anti*-Konfiguration stark bevorzugen, vor Fehlschlüssen. Beim Isobutyrophenon-oxim tritt eine *syn*-Form vergleichbarer Stabilität auf⁸⁾; die abgebildeten Spektren der Oxim-äther und *N*-Trinitrophenyl-isoxime bestätigen die Konfigurationszuweisung der Literatur. Vom Pivalophenon mit noch voluminöserem Alkylrest ist nur ein *syn*-Oxim bekannt⁷⁾.

Die aus Tab. 1 ersichtliche *Erhöhung* der Geschwindigkeit der Phenylwanderung beim Übergang von Methyl- zum Äthyl, besonders aber zum Isopropylrest, steht im Einklang mit dem induktiven, Elektronen-abstoßenden Effekt des Alkyls. Andererseits setzt die Einführung des Elektronen-anziehenden Chloratoms in die Seitenkette des Acetophenon-oxims die Umlagerungsneigung um den Faktor 15 herab.



UV-Absorption in 1,4-Dichlor-butanol:
 1 = *syn*-Isobutyrophenon-oxim-trinitrophenyl-äther; 2 = *anti*-Oxim-äther I, R = $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 3 = *N*-Trinitrophenyl-*N*-isopropyl-benzamid; 4 = *N*-Trinitrophenyl-isobutyryl-anilid

⁵⁾ A. WERNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2333 [1890]; A. SCHÄFER, Liebigs Ann. Chem. **264**, 152 [1891].

⁶⁾ R. HUISGEN, I. UGI, H. BRADE und E. RAUENBUSCH, Liebigs Ann. Chem. **586**, 30 [1954].

⁷⁾ R. F. BROWN, N. M. VAN GULICK und G. H. SCHMID, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1094 [1955].

⁸⁾ H. M. KISSMAN und J. WILLIAMS, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5323 [1950].

Tab. 1. CHAPMAN-Umlagerung der Alkyl-phenyl-ketoxim-trinitrophenyl-äther in 1,4-Dichlor-but an

I, R =	Konfiguration	$10^6 k_1$ (sec $^{-1}$) bei 70°	E_A (kcal)	log A
-CH ₃	<i>anti</i>	82.8	25.3 ± 0.4	12.0
--CH ₂ ·CH ₃	<i>anti</i>	868	25.0	12.9
--CH ₂ ·CH ₂ ·CH ₃	<i>anti</i>	817	25.2	13.0
--CH(CH ₃) ₂	<i>anti</i>	38350	21.3	12.1
--CH ₂ ·C ₆ H ₅	<i>anti</i>	492	25.7	13.0
--CH ₂ Cl	<i>anti</i>	5.67	27.5	12.3
--CH(CH ₃) ₂	<i>syn</i>	20.6	27.9	13.1
--C(CH ₃) ₃	<i>syn</i>	128.5	26.7	13.1

Der *syn*-Oxim-äther des Isobutyrophenons lagert sich rund 2000mal langsamer um als die zugehörige *anti*-Form. Kommt hier wieder der Vorzug der Phenyl- vor der Alkylwanderung zum Ausdruck, so bleibt das Verhältnis doch hinter dem von 1:140000 zwischen *syn*- und *anti*-Oximäther des 1,2-Benzo-cyclooctenons²⁾ zurück. Vermutlich ist die größere Wanderungstendenz des sek. Alkylrestes im Vergleich zu dem primären für diesen Effekt verantwortlich. Auch das Ansteigen der RG-Konstante beim Derivat des Pivalophenons würde in der noch ausgeprägteren Umlagerungsneigung des tert. Butyls eine zwanglose Erklärung finden. Allerdings ist dieser Effekt nicht unzweideutig indiziert, da die mit der Verzweigung zunehmende sterische Mesomeriehinderung (vgl. die Spektraldaten in Tab. 4) auch ein steigendes Energieniveau des Oxim-trinitrophenyl-äthers I zur Folge hat.

Immerhin wird man auch den Befund, daß sich Diisopropyl-ketoxim in konz. Schwefelsäure 60mal rascher umlagert als Diäthyl-ketoxim⁹⁾, mit der größeren Wanderungsneigung des verzweigten Alkyls interpretieren. Auch bei der Behandlung der Ketone mit Persäuren genießt die Abwanderung des sek. Alkyls vom Kohlenstoff an den Sauerstoff einen Vorzug vor dem prim. Alkyl¹⁰⁾. Man darf daraus wohl schließen, daß der Rest R im Übergangszustand der Alkylwanderung Träger einer positiven Ladung ist, wenngleich diese durchaus nicht einer vollen Einheit entsprechen muß.

B. STERISCHE UND POLARE WIRKUNG DER *o*-SUBSTITUENTEN

Kern-*o*-Substitution löst in Acetophenon-oxim-äthern eine *sterische Mesomeriehinderung* zwischen Oximbindung und aromatischem Kern aus; über die Hebung des Energieniveaus des Ausgangsmaterials kommt es zu einer beachtlichen Erhöhung der

⁹⁾ P. T. SCOTT, D. E. PEARSON und L. J. BIRCHER, J. org. Chemistry **19**, 1815 [1954]. Allerdings ist bei der Umlagerung in Schwefelsäure die Natur der RG-bestimmenden Stufe nicht ausreichend gesichert; vgl. l. c. ⁴⁾.

¹⁰⁾ W. D. EMMONS und G. B. LUCAS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2287 [1955]. Die Wagner-Meerwein-Umlagerungen bieten hinsichtlich der Wanderungsneigung von prim., sek. und tert. Alkyl ein noch wenig klares Bild.

Umlagerungsgeschwindigkeit^{1,11)}. Handelt es sich um einen Elektronen-liefernden Substituenten, dann wirken die *polaren* Substituenteneffekte in Richtung einer zusätzlichen Steigerung der *RG*-Konstante.



Aus den kinetischen Daten am Acetophenon-Gerüst¹⁾ ist das Zusammenspiel der beiden Substituenteneinflüsse in quantitativer Hinsicht noch nicht klar ersichtlich. Wir haben daher die Chapman-Isomerisierung der beiden Methyl-[methoxy-naphthyl]-ketoxim-trinitrophenyl-äther IV und V gemessen. Während der von der Raumbeanspruchung der Methoxylgruppe ausgelöste *Orthoeffekt* in den beiden Stellungs-isomeren in erster Näherung gleich sein sollte, sind für die Stärke des *mesomeren* Substituenteneffekts erhebliche Unterschiede zu erwarten. Aus bekannten Gründen¹²⁾ wird nur die 1-ständige Methoxylgruppe in IV die Bildung des II entsprechenden, verbrückten Kations elektronisch zu fördern vermögen. Die geschwächte *o*-Beziehung zwischen den Positionen 2 und 3 des Naphthalinsystems ermöglicht dem mesomeren Effekt des Methoxyls in V kaum noch eine Entfaltung.

Tab. 2. CHAPMAN-Umlagerung
der *anti*-Oxim-trinitrophenyl-äther in 1,4-Dichlor-butanol

Oxim-äther des Ketons	$10^6 k_1$ (sec ⁻¹) bei 25°	40°
IV	1100	
V	208	1310
<i>o</i> -Methoxy-acetophenon	588	
<i>m</i> -Methoxy-acetophenon	0.318	
<i>p</i> -Methoxy-acetophenon	99.3	

Nach Tab. 2 kommt dem Oxim-äther IV eine um den Faktor 5.3 größere *RG*-Konstante als V zu; der Wert des *o*-Methoxy-acetophenon-oxim-äthers liegt zwischen den beiden. Der Unterschied liegt somit in der erwarteten Richtung. Die geringe Größenordnung lässt aber keinen Zweifel daran, daß der mächtige sterische Orthoeffekt den elektronischen Substituenteneinfluß zu einem *untergeordneten* macht.

Der RESEARCH-CORPORATION, New York, danken wir für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit.

¹¹⁾ Umlagerung *o*-substit. Acetophenon-oxime in konz. Schwefelsäure: D. E. PEARSON und W. E. COLE, J. org. Chemistry 20, 488 [1955].

¹²⁾ R. HUISGEN, Liebigs Ann. Chem. 559, 101 [1948]; 564, 16 [1949]; W. A. WATERS, J. chem. Soc. [London] 1948, 727; F. SEEL, Angew. Chem. 61, 89 [1949].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung der Ketoxime

1-Methoxy-2-acetonaphthon ist bereits beschrieben¹³⁾, jedoch liefert folgende Methylierungsmethode bessere Ausbeuten: In die gerührte Lösung von 24 g *1-Hydroxy-2-acetonaphthon*¹⁴⁾ und 50 g *Dimethylsulfat* in 150 ccm Methanol ließ man 100 g 30-proz. Natronlauge eintropfen, wobei die Lösung zum spontanen Sieden kam. Nach Abklingen wurde noch 20 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Aufarbeitung mit Wasser-Methylenchlorid gingen 19.3 g Methoxy-keton (75% d. Th.) bei 104°/0.01 Torr über und erstarrten zum bei 45 - 47° schmelzenden Kristallkuchen.

Oxim: 2 Stdn. Rückflußkochen von 5 g Keton, 3.4 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1.5 g NaOH in wäßrigem Äthanol gab 5.02 g Oxim, das nach Umlösen aus Benzol-Ligroin bei 121 - 122° schmolz.

$C_{13}H_{13}O_2N$ (215.2) Ber. C 72.54 H 6.09 Gef. C 72.50 H 5.99

3-Methoxy-2-acetonaphthon wurde durch Reaktion des *3-Methoxy-2-naphthoyl-chlorids* mit Methyl-zink-jodid bereitet¹⁵⁾. Bequemer ist die Umsetzung des Säurechlorids mit *Äthoxy-magnesium-malonester* und anschließender Säurebehandlung¹⁶⁾. Das i. Hochvak. destillierte Rohketon schmolz nach Umlösen aus Hexan bei 46 - 48°. Ausb. 67% d. Th.

Das *Oxim* schmolz nach Umlösen aus Benzol-Cyclohexan bei 123 - 124°.

$C_{13}H_{13}O_2N$ (215.2) Ber. C 72.54 H 6.09 Gef. C 72.57 H 5.84

Bei einem unter mehreren Oximierungsversuchen fiel in bescheidener Menge ein leichtlösliches Isomeres vom Schmp. 94 - 96° an.

Gef. C 72.46 H 5.76

Oxim-2.4.6-trinitrophenyl-äther

In den meisten Fällen führte die Umsetzung mit Pikrylchlorid in Aceton-Pyridin⁴⁾ zum Ziel; das Reaktionsprodukt wurde aus Aceton-Methanol umgefällt. Die reinen Oxim-äther sind farblos oder blaßgelb. Tab. 3 enthält die Schmelzpunkte und Analysendaten. Das *anti-Isobutyrophenon-oxim* mußte in Triäthylamin-Aceton bei -20° behandelt werden, wie für *anti-1.2-Benzo-cyclooctenon-(3)-oxim* beschrieben²⁾.

Das reaktionsträge *Pivalophenon-oxim* (1.77 g) wurde in der Lösung von 0.4 g Kalium in 15 ccm absol. tert. Butanol mit 2.47 g Pikrylchlorid 2 Stdn. stehengelassen. Nach Eingießen in Wasser und Umfällen erhielt man 2.31 g (59% d. Th.) farblose Nadelchen.

Der sehr empfindliche *1-Methoxy-2-acetonaphthon-oxim-trinitrophenyl-äther* wurde folgendermaßen bereitet: 1 g Oxim wurde in der äquival. Menge benzolischer Natrium-tert.amylat-Lösung bei 0° mit 1.3 g Pikrylchlorid digeriert. Nach 1 Min. wurde mit Eiswasser ausgezogen, gewaschen und über Na_2SO_4 kurz getrocknet. Beim langsamen Zusatz von eiskaltem Methanol schied sich der Oxim-äther in nahezu farblosen, glänzenden Blättchen aus (47% d. Th.). Nach Umfällen Schmp. 50 - 53°. An der Luft färbte sich das Präparat rasch gelb; mehrfach zersetzte es sich schon bei Raumtemp. exotherm zu einer dunkelbraunen Masse.

13) K. FRIES, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 711 [1921].

14) R. W. STOUGHTON, J. Amer. chem. Soc. **57**, 202 [1935].

15) K. FRIES und K. SCHIMMELSCHMIDT, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2835 [1925].

16) Methode von G. A. REYNOLDS und C. R. HAUSER, Org. Syntheses **30**, 70 [1950].

Tab. 3. Ketoxim-trinitrophenyl-äther

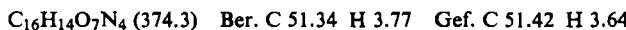
Keton	Schmp.	C		H	
		Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
Propiophenon	104.5°	50.00	50.06	3.36	3.30
n-Butyrophenon	102—103°	51.34	51.35	3.77	3.65
Isobutyrophenon (<i>anti</i>)	63°	51.34	51.09	3.77	3.47
Isobutyrophenon (<i>syn</i>)	67°	51.34	51.80	3.77	3.61
Pivalophenon (<i>syn</i>)	104.5—106°	52.58	52.95	4.15	4.02
Desoxybenzoin	98—99°	56.88	57.38	3.34	3.29
ω-Chlor-acetophenon	148°	44.16	44.51	2.38	2.41
1-Methoxy-2-acetonaphthon	50—53°	(zu zersetztlich)			
3-Methoxy-2-acetonaphthon	117°	53.53	53.66	3.31	3.25

N-2.4.6-Trinitrophenyl-isoxime

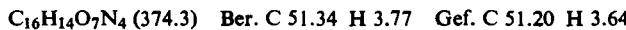
N-Trinitrophenyl-propion-anilid: Die Umlagerung von I, R=C₂H₅ in siedendem Äthylenchlorid gab 96% d. Th. an hellgelben Nadeln vom Schmp. 161°.



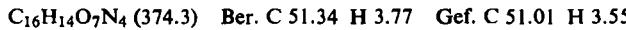
N-Trinitrophenyl-n-butyry-anilid: Aus dem Oxim-äther I, R=n-C₃H₇ nach 8stdg. Kochen in Äthylenchlorid in 88% Ausb. Nach Umkristallisieren aus Äthanol hellgelbe Blättchen vom Schmp. 168—169°.



N-Trinitrophenyl-isobutyry-anilid: Aus dem *anti*-Oxim-äther I, R=iso-C₃H₇ in 81% Ausb.; hellgelbe Blättchen vom Schmp. 142—143°.



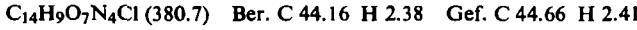
N-Trinitrophenyl-N-isopropyl-benzamid: Nach 20-stdg. Rückflußkochen von 500 mg *syn*-Äther in Äthylenchlorid 419 mg (84% d. Th.) blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 179—180°.



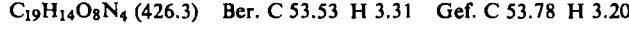
N-Trinitrophenyl-phenylessigsäure-anilid: Das Desoxybenzoinderivat lieferte bei der Isomerisierung 88% d. Th. blaßgelbe, bei 161° schmelzende Nadeln.



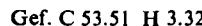
N-Trinitrophenyl-chloracet-anilid: Die nahezu quantitative Isomerisierung gab hellgelbe Nadeln vom Schmp. 156°.



N-Trinitrophenyl-acet-[1-methoxy-naphthyl-(2)-amid]: Gelbe, bei 171—172° schmelzende Polyeder.



Das isomere, ebenfalls gelbe *N-Trinitrophenyl-acet-[3-methoxy-naphthyl-(2)-amid]* schmilzt bei 203—205°.

*Kinetik*

Die spektrophotometrische Konzentrationsbestimmung wurde, wie früher beschrieben, ausgeführt und ausgewertet⁴⁾. In Tab. 4 finden sich die Daten der UV-Absorption einschl. der Meßwellenlängen.

Tab. 4. Spektraldaten der Oxim-trinitrophenyl-äther und *N*-Trinitrophenyl-isoxime in 1,4-Dichlor-butanol

Oxim-äther von	Absorptionsmax. des Oxim-äthers		Meß- wellen- länge λ' (m μ)	Extinktion bei λ'	
	λ (m μ)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$		Oxim-äther	$\epsilon_x \cdot 10^{-3}$
Propiophenon	310	13.70	310	13.70	3.50
n-Butyrophenon	310	13.50	310	13.50	3.75
Isobutyrophenon (<i>anti</i>)	301	13.00	300	13.00	4.30
Isobutyrophenon (<i>syn</i>)	297	12.75	300	12.70	3.95
Pivalophenon (<i>syn</i>)	295	13.60	300	13.10	4.20
Desoxybenzoin	307	13.35	310	13.30	4.25
ω -Chlor-acetophenon	302	15.40	300	15.00	5.20
1-Methoxy-2-acetonaphthon			310		6.20
3-Methoxy-2-acetonaphthon	277	16.15	310		5.40

Bei den *syn*-Oxim-äthern des Isobutyro- und Pivalophenons trat wieder das früher auch in der Cyclanon-Reihe beobachtete Phänomen auf, daß die Isomerisierung in 1,4-Dichlorbutanol unter vollständiger Freisetzung von Pikrinsäure abläuft⁴⁾. Vermutlich ist die Umlagerung des intermediären Imino-trinitrophenyl-äthers in das *N*-Trinitrophenyl-säureamid hier gehemmt, so daß eine Hydrolyse durch Feuchtigkeitsspuren zum Zug kommt. In allen anderen Fällen ging das Spektrum des Oxim-äthers in das des Isomerisierungsproduktes über. Tab. 5 enthält die RG-Konstanten als Mittelwerte von Doppelmessungen.

Tab. 5. RG-Konstanten der CHAPMAN-Umlagerung in 1,4-Dichlor-butanol

Oxim-äther I, R =	10 ⁶ k_1 (sec ⁻¹) bei °C					
—C ₂ H ₅ (<i>anti</i>)	88.5	50°	290	60°	868	70°
—n-C ₃ H ₇ (<i>anti</i>)	82.2	49.95°	150.5	55°	460	65°
—iso-C ₃ H ₇ (<i>anti</i>)	605	30°	1908	40°	5500	50°
—iso-C ₃ H ₇ (<i>syn</i>)	198	90°	558	100°	1500	110°
—C(CH ₃) ₃ (<i>syn</i>)	128.5	70°	395	80°	1120	90°
—CH ₂ ·C ₆ H ₅ (<i>anti</i>)	155	60°	492	70°	1418	80°
—CH ₂ Cl (<i>anti</i>)	146	100°	388	110°	972	120°