

ROLF HUISGEN und IVAR UGI¹⁾Mittlere Ringe, XVI²⁾**Eigenschaften und Konfiguration der 1.4-Benz-lactame**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

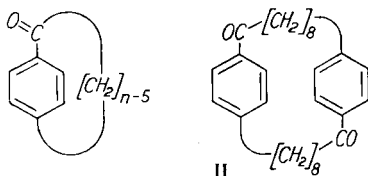
(Eingegangen am 23. August 1960)

Herrn Prof. Dr. Wilhelm Treibs zum 70. Geburtstag zugeeignet

Aluminiumbromid ist dem Aluminiumchlorid als Kondensationsmittel bei der innermolekularen Friedel-Crafts-Acylierung von ω -Phenyl-fettsäurechloriden zu 1.2.3.4-Benzo-cycladien-(1.3)-onen-(5) (I, $n = 13-20$) überlegen. — Durch BECKMANN-Umlagerung mit Benzolsulfochlorid und Pyridin werden aus den Oximen der Ringketone I die 1.4-Benz-lactame IV, $n = 15-21$ erhalten. Aus den UV- und IR-Absorptionsspektren geht hervor, daß IV, $n = 15-17$ in festem Zustand (IV, $n = 15-18$ in Lösung) in der *cis*-Amidkonfiguration vorliegen und daß ihre Acylanilid-Mesomerie durch „mittlere Ring-Effekte“ in unterschiedlichem Maße gestört ist. Ab IV, $n = 18$ (resp. $n = 19$) ist die Amidgruppe *trans*-konfiguriert und weitgehend coplanar mit dem Benzolkern. Kinetische Messungen der Bromsubstitution der 1.4-Benz-lactame, die Basizitätskonstanten sowie die Umlagerungsgeschwindigkeiten der *N*-Nitroso-1.4-benz-lactame werden diskutiert.

A. ZUR INTRAMOLEKULAREN *p*-ACYLIERUNG NACH FRIEDEL-CRAFTS

In Mitteil. IV³⁾ dieser Reihe wurde über die innermolekulare Friedel-Crafts-Acylierung von ω -Phenyl-fettsäurechloriden zu 1.2.3.4-Benzo-cycladien-(1.3)-onen-(5) (I) berichtet; I, $n = 13$ erwies sich als das kleinste, so erhältliche Ringketon. Die Cyclisierung wurde in Schwefelkohlenstoff mit Aluminiumchlorid bei hoher Verdünnung vorgenommen. Die Ergebnisse wurden von anderer Seite bestätigt⁴⁾, obgleich die Ausbeuten hinter unseren zurückstanden.

¹⁾ Dissertat. I. UGI, Univ. München 1954.²⁾ XV. Mitteil.: R. HUISGEN und H. OTT, Tetrahedron [London] **6**, 253 [1959].³⁾ R. HUISGEN, W. RAPP, I. UGI, H. WALZ und I. GLOGGER, Liebigs Ann. Chem. **586**, 52 [1954].⁴⁾ W. M. SCHUBERT, W. A. SWEENEY und H. K. LATOURETTE, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5462 [1954].

Spätere Versuche^{1,5)} zeigten, daß das leichter lösliche *Aluminiumbromid* dem *Aluminiumchlorid* als Kondensationsmittel der Cyclisierung überlegen ist. Man erhielt bei der Verwendung von *Aluminiumbromid* höhere Ausbeuten an Ringketon, selbst wenn man das Säurechlorid erheblich schneller zutropfte als beim Arbeiten mit *Aluminiumchlorid*. Wir vermuten, daß die Reaktion in Gegenwart von *Aluminiumbromid* rascher abläuft und dementsprechend die Stationärkonzentration an ω -Phenyl-fettsäurechlorid in der Reaktionslösung niedriger ist⁶⁾. Da die Stationärkonzentration in die unerwünschte Polykondensation mit höherer Ordnung eingeht, kommt dies einer Unterdrückung der Nebenreaktionen gleich⁷⁾. Die Daten der Tab. I gestatten einen Vergleich der Kondensationsmittel. Neben I, $n = 13$ wurden noch 7% d. Th. des Dimeren, des [9.9]-Paracyclophan-dions-(1.16)⁸⁾ (II), isoliert; die Bildung solcher Diketone wurde schon früher beschrieben^{4,5)}. Das Ringketon I mit 20-gliedrigem Ring ergänzt die homologe Reihe³⁾. Das ölige I, $n = 20$ in 70-proz. Ausbeute erhalten, lieferte kristallisierte Derivate.

Tab. 1. Cyclisierung von ω -Phenyl-fettsäurechloriden mit *Aluminiumchlorid* bzw. -bromid zu 1.2.3.4-Benzocycladien-(1.3)-onen-(5) in siedendem Schwefelkohlenstoff

I, n =	Kondensationsmittel	Zutropfen des Säurechlorids in mMol/Stde.	Rohketon in % d. Th.
13	AlCl ₃	1.15	1.7
13	AlCl ₃ a)	0.47	2.6
13	AlBr ₃	1.30	5.3
15	AlCl ₃	0.73	28
15	AlBr ₃	2.86	30
18	AlCl ₃	0.46	29
18	AlBr ₃	0.86	57
20	AlBr ₃	0.68	70

a) Täglich Zusatz von frischem Kondensationsmittel.

⁵⁾ R. HUISGEN, I. UGI, E. RAUENBUSCH, V. VOSSIUS und H. OERTEL, Chem. Ber. 90, 1947 [1957].

⁶⁾ Für die stationäre Konzentration des Säurechlorids c_s gilt:

$$\left(\frac{dc_s}{dt}\right)_{\text{zutropfen}} - \left(\frac{dc_s}{dt}\right)_{\text{Rk.}} = 0 \quad (1)$$

$$\left(\frac{dc_s}{dt}\right)_{\text{Rk.}} = k_{\text{AlX}_3} \cdot c_{\text{AlX}_3} \cdot c_s \quad (2)$$

Aus (1) und (2) ergibt sich:

$$c_s = \left(\frac{dc_s}{dt}\right)_{\text{zutropfen}} / k_{\text{AlX}_3} \cdot c_{\text{AlX}_3} \quad (3)$$

Nimmt man an, daß

$$k_{\text{AlCl}_3} \cdot c_{\text{AlCl}_3} < k_{\text{AlBr}_3} \cdot c_{\text{AlBr}_3}, \quad (4)$$

so gilt bei gleicher Zutropfgeschwindigkeit:

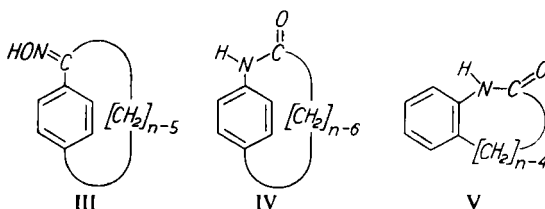
$$c_s(\text{AlCl}_3) > c_s(\text{AlBr}_3) \quad (5)$$

⁷⁾ Vgl. Sammelreferat K. ZIEGLER in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 4/2, S. 733, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1955.

⁸⁾ Nomenklatur nach D. J. CRAM und J. ABELL, J. Amer. chem. Soc. 77, 1179 [1955].

B. ELEKTRONEN- UND SCHWINGUNGSSPEKTREN DER 1,4-BENZ-LACTAME

Die bei der Darstellung der 1,2-Benz-lactame⁹⁾ bewährte Methode, nämlich die Einwirkung von Benzolsulfochlorid auf das Ketoxim in Pyridin, erlaubte auch die Überführung der Oxime III in die zugehörigen wohlkristallisierten 1,4-Benz-lactame IV, $n = 15-21$ in guter Ausbeute. Solche Acyl-anilide mit *p*-Ringverknüpfung waren noch nicht bekannt. Lediglich bei III, $n = 13$ gelang die Beckmann-Umlagerung nicht.



N-Monosubstituierte Carbonamide vermögen ebenso wie Carbonester²⁾ in *cis-trans*-isomeren Konfigurationen aufzutreten. Wie die in unserem Arbeitskreis untersuchten Molpolarisationen¹⁰⁾ und IR-Spektren¹¹⁾ lehrten, sind die einfachen aliphatischen Lactame bis zum 8-gliedrigen Ring *cis*-konfiguriert; vom 10-gliedrigen Ring an findet sich die an sich energetisch begünstigte *trans*-Konfiguration der Amidgruppe realisiert. Für den 9-gliedrigen Ring des η -Caprylactams wurde eine interessante Übergangsstellung nachgewiesen: Im Kristall *trans*-konfiguriert, weist die Lösung ein mobiles Gleichgewicht von wenig *trans*- mit viel *cis*-Form auf.

Neben einem Übergang des *cis*- in das *trans*-Carbonamid mit steigender Ringgröße lassen die 1,4-Benz-lactame noch eine „Mittlere Ring-Torsion“¹²⁾ zwischen aromatischem Kern und Amidsystem erwarten; diese wurde auch bei den 1,2-Benz-lactamen V nachgewiesen⁹⁾. Bei den niedrigen Ringgrößen von IV besitzen BAEYER-, PITZER- und VAN DER WAALS-Spannung ein Minimum, wenn die Amid-Ebene senkrecht auf der des Benzolkerns steht. Andererseits sucht die mesomeriebedingte Richtkraft die beiden Strukturelemente mit π -Bindungen in eine gemeinsame Ebene einzustellen. Der sich als Kompromiß einstellende Winkel zwischen aromatischer Kernebene und Amidsystem bietet ein Maß für die Stärke der Torsionskräfte.

Die IR-Spektren der kristallisierten Lactame IV, deren wichtigste Banden in Tab. 2 zusammengestellt sind, erlauben es, in der homologen Reihe die Stelle des Konfigurationswechsels der Amidgruppe anzugeben. Nur IV, $n = 18-21$ zeigen eine Amid-II-Bande im Bereich von 1535/cm, die an der Basis mit der Aromatenschwingung bei 1510/cm verwachsen ist. Das Fehlen der Amid-II-Bande ergab sich schon früher^{11,13)} als Charakteristikum der *cis*-Amidkonfiguration. Die *trans*-Lactame IV, $n = 18-21$ weisen nur eine einzige scharfe NH-Bande gegen 3300/cm auf. In den Lactamen IV, $n = 15-17$ mit *cis*-Amidgruppe tritt dagegen im NH-Gebiet ein Dublett oder Triplet

⁹⁾ R. HUISGEN, I. UGL, H. BRADE und E. RAUENBUSCH, Liebigs Ann. Chem. **586**, 30 [1954].

¹⁰⁾ R. HUISGEN und H. WALZ, Chem. Ber. **89**, 2616 [1956].

¹¹⁾ R. HUISGEN, H. BRADE, H. WALZ und I. GLOGGER, Chem. Ber. **90**, 1437 [1957].

¹²⁾ Vgl. die Übersicht bei R. HUISGEN, Angew. Chem. **69**, 341 [1957].

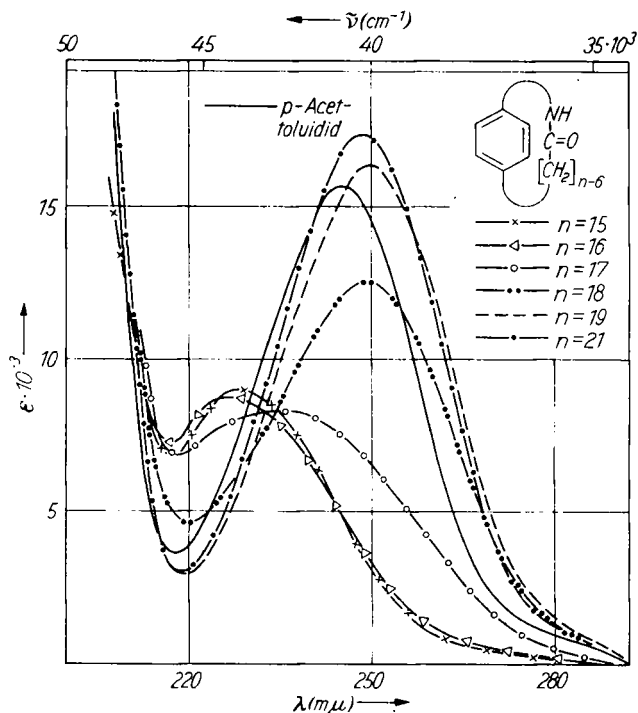
¹³⁾ U. SCHIEDT, Angew. Chem. **66**, 609 [1954].

mit geringerer Extinktion auf. Die gleichen Änderungen im NH-Gebiet sind in der Reihe der 2.3-Tetralino-lactame mit dem Konfigurationswechsel verbunden¹⁴⁾.

Tab. 2. IR-Spektren der 1.4-Benz-lactame IV im kristallisierten Zustand (KBr-Preßlinge)

n	Lactam IV Schmp.	NH assoziiert cm ⁻¹	Amid-I cm ⁻¹	Amid-II cm ⁻¹
15	129–130°	3265, 3175, 3040	1675	
16	140.5–141°	3230, 3070	1665	
17	152–153°	3195, 3070	1662	
18	145–147°	3300	1660	1535
19	141–142°	3300	1660	1538
21	137.5–138°	3305	1658	1535

In der *Chloroformlösung* begegnet man der Amid-II-Bande erst von IV, n = 19 an. Zum Wechsel von der *cis*- zur *trans*-Amidkonfiguration kommt es somit im kristallisierten 1.4-Benz-lactam zwischen dem 17- und 18-gliedrigen, in der Lösung dagegen zwischen dem 18- und 19-gliedrigen Ring. Wie bei den einfachen aliphatischen Lactamen¹¹⁾ findet also der Konfigurationssprung in der Lösung erst bei einer um 1 höheren Ringgröße statt als im Kristall.



UV-Absorption der 1.4-Benz-lactame IV in Äthanol

Bei den kristallisierten *N*-deutierten 1.4-Benz-lactamen treten die ND-Valenzschwingungen bei 2460–2280/cm auf. Stets, auch bei den *trans*-Amiden, handelt es sich um ein Dublett

¹⁴⁾ Dissertat. H. OERTEL, Univ. München 1958.

weitgehend verschmolzener Banden. Daß die *N*-Deuterierung sekundärer Amide von Bandenaufspaltung begleitet sein kann, wurde schon mehrfach beobachtet^{15a)}. Während die Amid-I-Bande bei der *N*-Deuterierung nur unbedeutend nach niedrigeren Frequenzen verschoben wird, geht die Amid-II-Bande in der Extinktion stark zurück; der Absorption im Gebiet von 1450/cm überlagert sich eine kräftige neue Bande bei 1460/cm; auch für dieses Phänomen sind Analogien bekannt^{15b)}.

Die Ultraviolettabsorption der Lactame IV spricht auf Änderungen im π -Bindungssystem an und zeigt bei IV, $n = 15-17$ mit Extinktionsabnahme und Verschiebung des Bandenmaximums gegen kurze Wellen eine *sterische Mesomeriehemmung* an (Abbild.). Der Vergleich der Oszillatorenstärken mit der des Acet-*p*-toluidids — ein wenig zuverlässiges Verfahren — läßt für IV, $n = 15$ einen Torsionswinkel von $35-40^\circ$ zwischen Amidgruppe und Benzolkernebene abschätzen. Mit steigender Gliederzahl des Ringes schwingt das Amidsystem in die Kernebene ein. Bei IV, $n = 19$ und 21 weist die Absorptionsbande, welche die des Acet-*p*-toluidids in der Extinktion noch etwas übertrifft, auf vollständige Koppelung und Coplanarität des Acylanilid-Systems.

Auffallenderweise zeigen die Banden der vollkonjugierten und die der konjugationsgeschwächten Lactame eine unterschiedliche Lösungsmittelabhängigkeit. Beim Übergang von Äthanol zu Cyclohexan werden die ersteren bathochrom, die letzteren schwach hypsochrom verschoben (Tab. 3). Da die *cis*-Lactame IV, $n = 15-17$ alle auch teilentkoppelt sind, läßt sich nicht entscheiden, ob die Unterschiede in der Solvation auf die Konfiguration der Amidgruppe selbst (*cis*, *trans*) oder auf deren unterschiedliche Koppelung mit dem aromatischen Kern zurückgehen.

Tab. 3. UV-Absorption der 1.4-Benz-lactame IV:
Maxima der Bande des $N \rightarrow V_1$ -Überganges¹⁶⁾ in Äthanol- und in Cyclohexanlösung

IV, $n =$	Äthanol		Cyclohexan		$\Delta\lambda(\text{m}\mu)$	$\Delta\epsilon \cdot 10^3$
	$\lambda(\text{m}\mu)$	$\epsilon \cdot 10^3$	$\lambda(\text{m}\mu)$	$\epsilon \cdot 10^3$		
15	228	9.0	233.5	9.2	+5.5	+0.2
16	226.5	8.8	233	9.0	+6.5	+0.2
17	236	8.3	235.5	9.4	-0.5	+1.1
18	249.5	12.6	242.5	10.8	-7.0	-1.8
19	249.5	16.4	246.5	15.0	-3.0	-1.4
21	248.5	17.4	245.5	16.7	-3.0	-0.7
Acet- <i>p</i> -toluidid	245	15.7	242.5	14.7	-2.5	-1.0

Bei IV, $n = 18$ ist die Abhängigkeit vom Solvens am stärksten. Möglicherweise liegt hier ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Amid vor, wobei die Wasserstoffbrückenbildung mit Äthanol den Anteil der *trans*-Konfiguration steigert.

Natürlich bedeutet es eine Vereinfachung, das Carbonamidsystem als starr zu betrachten und die ganze Mittlere-Ring-Torsion zu Lasten der Kern-Stickstoff-Bindung gehen zu lassen. Wie schon früher ausgeführt⁹⁾, wirkt sich die Torsion an der „weicheren“ Kern-Stickstoff-Bindung *graduell* stärker aus als an der NC-Bindung der Amidgruppe.

¹⁵⁾ a) L. J. BELLAMY, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955, S. 163; b) ebenda S. 172.

¹⁶⁾ Vgl. G. W. WHELAND, Resonance in Organic Chemistry, Verlag J. Wiley, New York 1955, S. 278.

C. KINETIK DER BROMSUBSTITUTION DER 1.4-BENZ-LACTAME

Bei den 1.2-Benz-lactamen V fand die Torsion der Kern-Stickstoff-Bindung beim Übergang vom 5- zum 9-gliedrigen Ring in einem Absinken der *RG*-Konstante der Bromsubstitution um 5 Zehnerpotenzen einen sinnfälligen Ausdruck⁹⁾. Mit zunehmender Verdrehung der Amidgruppe ging deren aktivierende Wirkung auf die elektrophile Kernsubstitution zurück. Da sich die Bromierung von V in der *p*-Stellung vollzieht, mißt man dabei eine reine elektronische Fernwirkung. Die Bromsubstitution der 1.4-Benz-lactame IV findet in der *o*-Position zum Stickstoff statt; sie entspricht nicht mehr dem Ideal der elektronischen *Fernwirkung*, vielmehr sind unterschiedliche Orthoeffekte bei der Annäherung des elektrophilen Agens zu erwarten.

Wir haben die Bromierung von IV bei 20° in 99-proz. Essigsäure photometrisch verfolgt. Der Ermittlung der wahren *RG*-Konstante stehen dabei — ebenso wie bei der jodometrischen Konzentrationsbestimmung — erhebliche Schwierigkeiten entgegen. Mit zunehmender Konzentration steigt die Reaktionsordnung des Broms bei der Substitution des Acetanilids von 1 auf 2¹⁷⁾. Der freiwerdende Bromwasserstoff kann eine Säurekatalyse entfalten¹⁸⁾, vermag aber auch einen Teil des Anilids durch Salzbildung zu inaktivieren. Schließlich deaktiviert der Bromwasserstoff überschüssiges Brom unter Bildung des Tribromwasserstoffs, wobei selbst die *GW*-Konstante in Eisessig noch konzentrationsabhängig ist¹⁹⁾. Bei früheren Versuchen⁹⁾ vermieden wir einen Teil der Fehlerquellen durch Zusatz von Kaliumacetat. Um nicht zusätzlich Salzeffekte in Kauf nehmen zu müssen, haben wir jetzt auf die Pufferung des Mediums verzichtet.

Um den Einfluß der oben erwähnten Störungen möglichst gering zu halten, bedienten wir uns bei der Ermittlung der *RG*-Konstanten der VAN'T HOFF'schen Methode. Nur die ersten 10–15% des Umsatzes wurden verfolgt; die Konstante wurde jeweils aus der Anfangsstei-

gung $\lim_{t \rightarrow 0} \frac{d\epsilon}{dt}$ des Extinktions-Zeit-Diagramms bestimmt.

Die *RG*-Messungen wurden in einem Konzentrationsbereich ausgeführt, in welchem die Reaktion der dritten Ordnung folgt. Für die *RG*-Konstante gilt dabei:

$$k_3 = - \left(\frac{d\text{Br}_2}{dt} \right)_0 / (\text{Br}_2)_0^2 \cdot (\text{Lactam})_0$$

Aus einer Reihe von Messungen mit verschiedenen Anfangskonzentrationen an Acet-*p*-toluidid und Brom wurden die Reaktionsordnungen der beiden Komponenten zu 1.0 bzw. 2.0 ermittelt²⁰⁾.

Der Vergleich der Bromierungs-Konstanten von Acet-*o*- und -*p*-toluidid in Tab. 4 lehrt, daß die *p*-ständige Acetaminogruppe stärker aktiviert als die in *o*-Position. Die sterische Mesomeriehemmung sollte sich daher bei den 1.4-Benz-lactamen IV zahlenmäßig geringer auswirken als bei den 1.2-Isomeren V. Immerhin läßt das Ansteigen der *RG*-Konstanten um den Faktor 1700 beim Übergang von IV, *n* = 15 zu *n* = 21 keinen Zweifel an der *sterischen Mesomeriehemmung* als dominierendem Effekt. Mit

17) P. W. ROBERTSON, P. B. D. DE LA MARE und W. T. G. JOHNSTON, J. chem. Soc. [London] 1943, 276.

18) P. W. ROBERTSON, R. M. DIXON, W. G. M. GOODWIN, I. R. McDONALD und J. F. SCAIFE, J. chem. Soc. [London] 1949, 294.

19) W. H. JONES, A. F. JOSEPH und J. W. JINENDRASA, J. chem. Soc. [London] 99, 274 [1911].

20) Vgl. R. HUISGEN in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 4/1, S. 99, 125, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1955; dort wurde an diesem Beispiel die Bestimmung von Reaktionsordnungen aus Anfangssteigungen demonstriert.

dem successiven Hereindrehen der Amidgruppe in die Kernebene erreicht die Aktivierung der Bromsubstitution durch die Acylaminogruppe nahezu den Wert des Acet-*p*-toluidids.

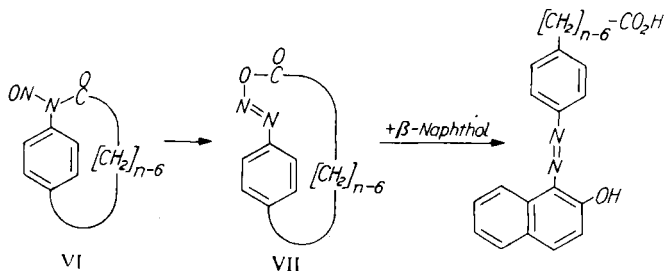
Tab. 4. *RG*-Konstanten der Bromsubstitution der 1.4-Benz-lactame IV in 99-proz. Essigsäure bei 20.0°, *RG*-Konstanten der Acylwanderung der *N*-Nitroso-1.4-benz-lactame VI in Äthanol bei 25° sowie pK_s -Werte der Kationsäuren der Lactame IV

IV bzw. VI	Bromierung $10^4 k_3$ (l ² /Mol ² ·Sek.)	Nitroso-lactam- Umlagerung $10^3 \cdot k_1$ /Sek.	$-pK_s$
15	0.83	6.30	0.96
16	11.0	6.10	0.92
17	120	19.3	0.94
18	420	7.20	
19	1100	5.90	1.00
21	1400	5.20	0.90
Acet- <i>p</i> -toluidid	1500		0.70
Acet- <i>o</i> -toluidid	20000		

D. WEITERE KINETISCHE UND THERMODYNAMISCHE DATEN

In der Reihe der 1.2-Benz-lactame V beobachteten wir mit zunehmender Entkopplung der Amidgruppe vom Benzolkern eine um 1.4 pK -Einheiten steigende Basizität des Amidsauerstoffs⁹⁾. Mit der gleichen Indikatormethode haben wir im System Eisessig/Perchlorsäure die pK_s -Werte der Kationsäuren von IV bestimmt und auf die thermodynamische Skala bezogen. Diese in Tab. 4 aufgenommenen Daten lassen jedoch eine merkliche Abhängigkeit von der Ringgröße vermissen. Offensichtlich kompensiert sich der Einfluß mehrerer Effekte.

Gleiches gilt vielleicht von der Umlagerungsgeschwindigkeit der *N*-Nitroso-1.4-benz-lactame VI in die cyclischen Diazoester VII, die in rascher Folgereaktion mit β -Naphthol zu Azofarbstoffen kuppeln. Hier liegt übrigens ein Beweis dafür, daß sich die Beckmann-Umlagerung von III unter Arylwanderung vollzogen hat, und die Produkte gemäß IV Acyl-arylide sind. Die Isomerisierungsgeschwindigkeiten hatten früher wertvolle Aufschlüsse über die Konfiguration der *N*-Nitroso-Derivate der einfachen aliphatischen Lactame²¹⁾ und der 1.2-Benz-lactame²²⁾ geliefert.



21) R. HUISGEN und J. REINERTSHOFER, Liebigs Ann. Chem. **575**, 197 [1952]; vgl. R. HUISGEN und H. REIMLINGER, ebenda **599**, 161 [1956].

22) R. HUISGEN, Liebigs Ann. Chem. **574**, 171 [1951].

Die Messung der Umlagerungsgeschwindigkeit von VI erfolgte photometrisch über die Azokupplung mit β -Naphthol in Alkohol bei 25°. Die k_1 -Werte der Tab. 4 zeigen keinen eindeutigen Gang; die Sonderstellung von VI, $n = 17$ mit einer 3 mal größeren RG-Konstante ist ungeklärt. Die k_1 -Werte sind höher als die von koplanar *trans*-konfigurierten Nitroso-acylaminen; Nitroso-propionanilid zeigt 0.68 in der gleichen Dimension²³⁾. Sie erreichen dagegen nicht diejenigen der energiereichen, eindeutig *cis*-konfigurierten Vertreter. Die im Vergleich zum Wasserstoff größere Raumbeanspruchung der Nitrosogruppe zwingt möglicherweise alle Nitroso-lactame VI in eine tordierte *cis*-Konfiguration. Die Modellbetrachtung legt nahe, daß hier eine Aktivierungsenergie der Acylwanderung zu erwarten ist, die zwischen denen der mit dem Benzolkern koplanaren *cis*- und *trans*-Formen liegt.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei für die freundliche Förderung des Arbeitsprogrammes aufrichtig gedankt. Herr Dr. W. LUX und Frau W. JIRA beteiligten sich an den kinetischen Messungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung der 1.2.3.4-Benzocycladien-(1.3)-one-(5) (I)

Cyclisierung der 9-Phenyl-nonansäure-(1): 39 g 9-Phenyl-nonansäure³⁾ (ω -Phenyl-pelargon-säure) wurden mit 39 g Phosphorpentachlorid (1.1 Äquiv.) in 150 ccm Methylenchlorid durch 1stdg. Rückflußkochen in das Säurechlorid übergeführt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des Phosphoroxychlorids i. Vak. nahmen wir das Säurechlorid in 2 l trockenem Schwefelkohlenstoff auf. Unter den früher beschriebenen Bedingungen³⁾ ließen wir das Säurechlorid innerhalb von 130 Stdn. in die siedende Lösung von 390 g Aluminiumbromid in 5 l Schwefelkohlenstoff einfließen. Aus der dunklen Lösung mit schwarzem Bodenkörper wurde der größte Teil des Solvens abdestilliert. Nach Hydrolyse mit 5 kg Eis und 0.5 l konz. Salzsäure wurde das Reaktionsprodukt in viel Benzol aufgenommen. Der Rückstand der mit Natronlauge und Wasser gewaschenen Benzollösung kristallisierte aus 20 ccm Alkohol beim Aufbewahren im Kühlschrank; nach Einengen der Mutterlauge 2.35 g farbl. Blättchen des [9.9]-Paracyclophan-dions-(1.16) (II), die aus Äthanol umgelöst wurden und bei 126–127° schmelzen.

$C_{30}H_{40}O_2$ (432.6) Ber. C 83.29 H 9.32

Gef. C 83.38 H 9.36 Mol.-Gew. (nach RAST in Campher) 420

Die Oxydation mit Kaliumpermanganat in siedendem 90-proz. Pyridin lieferte *Terephthal-säure*, die als bei 134–136° schmelzender Dimethylester identifiziert wurde.

0.2 g II wurden mit Hydroxylamin in sied. Alkohol in das [9.9]-Paracyclophan-dion-(1.16)-dioxim übergeführt, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus Dioxan bei 214–216° schmolz.

$C_{30}H_{42}N_2O_2$ (462.7) Ber. C 77.87 H 8.29 Gef. C 77.30 H 9.15

Aus dem Rückstand der dunklen alkoholischen Mutterlauge von II gingen bei 140–170°/0.05 Torr 1.86 g eines öligen hellbraunen Rohketons über (5.2% d. Th.). Nach erneuter Destillation bei 100–110°/0.005 Torr wurde das 1.2.3.4-Benzocyclotridecadien-(1.3)-on-(5) (I, $n = 13$) über das Semicarbazon³⁾ gereinigt.

Auf gleiche Weise wurden die anderen ω -Phenyl-fettsäurechloride mit $AlBr_3$ zu den Ringketonen der Tab. 1 cyclisiert. Z. B. ergab das Säurechlorid aus 57 g 11-Phenyl-undecansäure

²³⁾ R. HUISGEN und L. KRAUSE, Liebigs Ann. Chem. **574**, 157 [1951].

mit 200 g Aluminiumbromid bei 70stdg. Reaktion in insgesamt 6 l Schwefelkohlenstoff 16.0 g I, $n = 15$ (Sdp._{0.01} 130–135°; Schmp. 39–42°).

1.2.3.4-Benzo-cyclooctadecadien-(1.3)-on-(5) (*I*, $n = 18$): Aus 25.5 g *14-Phenyl-tetradecansäure* wurde über das Säurechlorid mit 280 g AlBr₃ 13.5 g rohes *I*, $n = 18$ erhalten und nach Reinigung über das Semicarbazon³⁾ kristallisiert. Von *I*, $n = 18$ wurden einige weitere Derivate (vgl. l. c.³⁾) bereitet. Das in Alkohol/Essigsäure dargestellte *Phenylsemicarbazon* kristallisierte aus Äthanol in farbl. Nadeln mit Schmp. 200–201°.

C₂₇H₃₇N₃O (419.6) Ber. C 77.28 H 8.89 Gef. C 77.39 H 9.32

Aus dem krist. *I*, $n = 18$ wurden mit Kaliumpermanganat in siedendem Pyridin nach entsprechender Aufarbeitung 62% d. Th. *Terephthalsäure* als Dimethylester isoliert. Das aus der Mutterlauge des Semicarbazons von *I*, $n = 18$ zurückgewonnene ölige Ringketon lieferte beim oxydativen Abbau neben Terephthalsäure eine kleine Menge Phthalsäureanhydrid. In geringem Ausmaß kam also bei der intramolekularen Acylierung auch der *o*-Ringschluß zum Zug.

Mit Lithiumaluminiumhydrid wurde *I*, $n = 18$ zum sek. Alkohol reduziert. Das in Pyridin bereitete *1.2.3.4-Benzo-cyclooctadecadien-(1.3)-ol-(5)-[3.5-dinitro-benzoat]* kristallisierte aus Methanol und schmolz bei 117–118°.

C₂₇H₃₄N₂O₆ (482.6) Ber. C 67.19 H 7.10 Gef. C 66.59 H 7.34

1.2.3.4-Benzo-cycloeicosadien-(1.3)-on-(5) (*I*, $n = 20$)

16-Phenyl-hexadecanon-(10)-säure-(1)-äthylester: 65 g *6-Phenyl-n-hexylbromid* (0.27 Mol) wurden mit 8.0 g Magnesiumspänen in 250 ccm absol. Äther in die Grignard-Verbindung und anschließend mit 27.4 g feingemahlenem, wasserfreiem Cadmiumchlorid in die Organo-cadmiumverbindung übergeführt. Nach Ersetzen des Äthers durch 300 ccm thiophenfreies Benzol wurde mit 55.0 g (0.22 Mol) *Sebacinsäure-monoäthylester-chlorid* umgesetzt (zur Arbeitsweise vgl. l. c.³⁾). Die übliche Aufarbeitung gab 54.7 g rohen Ketoester (66% d. Th.) mit Sdp._{0.006} 190–202°.

16-Phenyl-hexadecansäure-(1): 54.7 g Ketoester wurden mit 40 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat in 220 ccm Diglykol 3 Stdn. unter Rühren auf 120° erhitzt. Nach Abziehen flüchtiger Anteile wurden 60 g KOH zugesetzt, und es wurde 7 Stdn. auf 220° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung lieferte nach Hochvakuumdestillation 32.5 g der rohen, bei 70–75° schmelzenden Säure (67% d. Th.). Nach Umlösen aus Petroläther und erneuter Hochvakuumdestillation lag der Schmp. bei 76–77°.

C₂₂H₃₆O₂ (332.5) Ber. C 79.46 H 10.91 Gef. C 79.44 H 10.77

Cyclisierung: 28.0 g der vorstehend beschriebenen Säure (84.5 mMol) wurden mit 20.0 g Phosphorpentachlorid (96 mMol) in 40 ccm siedendem Methylenchlorid in das Säurechlorid übergeführt, das nach Entfernen des Solvens und flüchtiger Phosphorhalogenide in 3 l Schwefelkohlenstoff aufgenommen wurde. Diese Lösung ließen wir innerhalb von 140 Stdn. in die siedende Lösung von 220 g Aluminiumbromid in 4 l Schwefelkohlenstoff eintropfen. Die Aufarbeitung wie oben erbrachte 18.6 g blaßgelbes Rohketon (70% d. Th.) mit Sdp._{0.006} 185–190°.

Zur Reinigung wurden 5.0 g Rohketon mit 5 g Semicarbazid-hydrochlorid und 6 g Kaliumacetat 8 Stdn. in 40 ccm Alkohol gekocht. Das sich als zähes gelbes Harz abscheidende *Semicarbazon* kristallisierte im Laufe einiger Tage durch. Abwechselndes Umlösen aus Cyclohexan und aus Äthanol führte zu 3.72 g Semicarbazon (63% des Rohketons) vom Schmp. 183–184°.

C₂₃H₃₇N₃O (371.6) Ber. C 74.35 H 10.04 Gef. C 74.68 H 10.12

Bei 0.47 g einer weiteren, bei 190–191° schmelzenden Fraktion des Semicarbazons (6%) handelt es sich vermutlich um das geometrische Isomere.

Gef. C 74.74 H 10.24

Beide Semicarbazone wurden durch 5stdg. Rückflußkochen mit alkoholisch-wäßriger 2 *n* H₂SO₄ hydrolysiert. Das Keton ging bei 180–185°/0.004 Torr als farbl. Öl ohne Kristallisationsneigung über.

C₂₂H₃₄O (314.5) Ber. C 84.02 H 10.89 Gef. C 84.35 H 10.69

Oxim (III, *n* = 20): Das in alkoholisch-alkalischem Medium bereitete Derivat wurde nach Umlösen aus Methanol zu 82% d. Th. erhalten. Schmp. 114–115°.

C₂₂H₃₅NO (329.5) Ber. C 80.19 H 10.71 Gef. C 80.64 H 11.02

Phenylsemicarbazone: Schmp. 196–197° (Äthanol).

C₂₉H₄₁N₃O (447.6) Ber. C 77.81 H 9.24 Gef. C 77.70 H 9.28

p-Nitrophenylhydrazon: Das in Alkohol/Essigsäure bereitete Derivat kristallisierte aus Äthanol in gelben Blättchen und schmolz bei 172–173°.

C₂₈H₃₉N₃O₂ (449.6) Ber. C 74.80 H 8.75 Gef. C 74.93 H 8.98

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Das aus beiden Semicarbazonen (vgl. oben) freigesetzte Keton lieferte ein und dasselbe 2,4-Dinitrophenylhydrazon; aus Benzol/Alkohol orangerote Blättchen mit Schmp. 152–153°.

C₂₈H₃₈N₄O₄ (494.6) Ber. C 67.99 H 7.74 Gef. C 67.64 H 7.69

Oxydativer Abbau: Das Keton I, *n* = 20 gab mit Kaliumpermanganat in heißem wäßr. Pyridin 57% d. Th. Terephthalsäure (Dimethylester mit Schmp. 135–139°).

Darstellung der 1,4-Benz-lactame

1,2,3,4-Benzo-cyclotetradecadien-(1,3)-isoxim (IV, *n* = 15): 245 mg III, *n* = 14 wurden in 5 ccm reinem wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 0.15 ccm Benzolsulfochlorid 15 Stdn. verschlossen bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Aufgießen auf 15 g Eis wurde mit 6 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Benzol versetzt und nach 3 Stdn. mit wäßr. Ammoniak auf *pH* 3–4 abgestumpft. Der Rückstand der gewaschenen Benzolphase kristallisierte aus Methanol: 203 mg farbl. Nadeln (83% d. Th.) mit Schmp. 129–130°.

Tab. 5. Ausbeuten und Elementaranalysen der 1,4-Benz-lactame IV

IV, <i>n</i> =	Ausb. % d. Th.	Summen- formel	Mol.- Gewicht	Ber.		Gef.	
				C	H	C	H
15	83	C ₁₆ H ₂₃ NO	245.4	78.32	9.45	78.38	9.51
16	89	C ₁₇ H ₂₅ NO	259.4	78.72	9.71	78.63	9.83
17		C ₁₈ H ₂₇ NO	273.4	79.08	9.95	78.94	9.57
18	74	C ₁₉ H ₂₉ NO	287.4	79.39	10.17	79.60	10.15
19	77	C ₂₀ H ₃₁ NO	301.5	79.68	10.37	79.78	10.26
21	81	C ₂₂ H ₃₅ NO	329.5	80.19	10.71	80.22	10.46

Entsprechend wurden die höheren Homologen von IV bereitet. Stets handelte es sich um farbl. Nadeln, die aus Methanol umgelöst werden können. Die Tab. 5 bietet die Ausbeuten und Analysendaten; die Schmelzpunkte finden sich in Tab. 2.

Ultraviolett- und Infrarotspektren

UV-Spektren: Unicam-Quarz-Spektrophotometer SP 500. Die IR-Aufnahmen erfolgten mit dem Leitz-Ultrarotspektrographen. Der Justierung dienten die symm. und asymm. Valenzschwingungen der CH_2 -Gruppen bei 2926 und 2850/cm, deren Lagekonstanz innerhalb der homologen Reihe vorausgesetzt wurde. Zur *N*-Deuterierung wurden die 1.4-Benz-lactame mit D_2O in Tetrahydrofuran 1–2 Std. auf dem Wasserbad behandelt und zur Trockne eingeeengt.

Kinetik der Bromsubstitution

Die Lösungen von Brom in 99-proz., gegen Chromsäure stabiler Essigsäure wurden nach 3 wöchigem Aufbewahren im Dunkeln gegen 0.1 *n* Thiosulfat titriert. Die Extinktionsbestimmungen erfolgten mit dem Filter S 49 des Zeiss-Photometers Elko II. Bei den raschen Reaktionen wurde die Einwaage an krist. Benzlactam unmittelbar in der Küvette in der auf 20° vorthermostatisierten Bromlösung gelöst. Die Umspülung des Küvettenkastens mit 20.0°-Thermostatenwasser gewährleistete während der ganzen Messung eine Temperaturkonstanz von $\pm 0.3^\circ$. Die Bromkonzentration wurde je nach Größe der *RG*-Konstante zwischen 0.013 und 0.056 *m* variiert; die Konzentration des Benzlactams betrug das 1.7- bis 2-fache. Verwendete Schichtdicken: 0.2 und 0.5 cm. Um photochemische Reaktionen zu unterdrücken, wurde die Küvette nur für die kurze Dauer der jeweiligen Extinktionsmessung im Lichtweg belassen.

Im Reaktionsakt werden 2 Moll. Brom verbraucht, und es entsteht 1 Mol. Tribromwasserstoff. Für die Änderung der Extinktion gilt:

$$\frac{d\epsilon}{dt} \cdot \frac{1}{D} = - \frac{d\text{Br}_2}{dt} \epsilon_{\text{Br}_2} + \frac{d(\text{HBr}_3)}{dt} \epsilon_{\text{HBr}_3},$$

wobei ϵ_{Br_2} und ϵ_{HBr_3} die molaren Extinktionskoeffizienten sind. Die stöchiometrische Beziehung zwischen Bromverbrauch und HBr_3 -Entstehung erlaubt die Umformung:

$$\frac{d\text{Br}}{dt} = \frac{d\epsilon}{dt} \cdot \frac{1}{D \cdot \epsilon_{\text{Br}_2}} \cdot \frac{1}{1 - 1/2(\epsilon_{\text{HBr}_3}/\epsilon_{\text{Br}_2})}$$

Da das Gleichgewicht der HBr_3 -Bildung noch nicht berücksichtigt wurde und ohnehin nur Relativwerte der *RG*-Konstanten benötigt werden, wurde der letzte Faktor vernachlässigt; um diesen Faktor sind also alle k_3 -Werte zu groß. Aus der graphisch ermittelten Anfangssteigung des Extinktions-Zeit-Diagramms wurde die *RG*-Konstante berechnet nach

$$k_3 = \frac{-(d\epsilon/dt)_0}{D \cdot \epsilon_{\text{Br}_2} (\text{Br}_2)_0^2 \cdot (\text{Lactam})_0}$$

Parallelversuche ergaben innerhalb 5–8% übereinstimmende k_3 -Werte. Angesichts der großen *RG*-Unterschiede innerhalb der homologen Reihe (Tab. 4) ist eine höhere Präzision nicht erforderlich.

Basizitätskonstanten

Die Bestimmung mit 4-Chlor-2-nitro-anilin als Indikator folgte der Beschreibung der III. Mittell. 9). Die Extinktion der Indikatorbase wurde mit dem Elko-II-Photometer (Filter S 42) gemessen.

Die Einwaage von 1.4-Benz-lactam wurde in 1.0 ccm Eisessig gelöst, mit 1.0 ccm Indikatorlösung (0.0008965 *m*) und 0.5 ccm Perchlorsäurelösung (0.0269 *m*) versetzt und in verschlossener Küvette bei 20° photometriert. Die Konzentration des Lactams wurde derart variiert,

daß das Verhältnis $(\text{HClO}_4)/(\text{Lactam})$ 0.63—0.94 betrug. Die Ergebnisse von jeweils 3 Parallelbestimmungen wichen um nur 1—3% voneinander ab.

Isomerisierungsgeschwindigkeit der Nitroso-1.4-benz-lactame (VI)

Die Nitrosierung der Lactame verläuft so glatt, daß wir auf die Isolierung der Nitrosokörper keinen Wert legten. Ca. 1 mg des 1.4-Benz-lactams wurde in 2 ccm Eisessig/Benzol (1:1) gelöst und bei 0° durch Einleiten von N_2O_3 nitrosiert, bis nach 3—5 Min. die Lösung dunkelgrün war. Nach Versetzen mit Eiswasser wurde die benzolische Lösung abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Mit dem raschen Einbringen der Benzollösung in 19 ccm 0.2-proz. äthanolische β -Naphthollösung, auf $25.0 \pm 0.05^\circ$ vorthermostatisiert, setzt die Azokupplung ein. Als Nullzeit wurde der Zeitpunkt der ersten Extinktionsmessung gewählt; die dort abgelesene Extinktion wurde von allen folgenden Meßwerten abgezogen. Zu definierten Zeiten wurden Proben entnommen, deren Farbstoffgehalt mit dem Elko-II-Photometer (Filter S 49) ermittelt wurde. Da sich der *RG*-bestimmende Schritt, die Acylwanderung von VI zu VII, nach der ersten Ordnung vollzieht, erübrigt sich eine absolute Gehaltsbestimmung; nach früheren Erfahrungen ist bei den Lösungen solcher Azofarbstoffe das LAMBERT-BEERSsche Gesetz erfüllt^{23,24}). Der Endwert wurde nach mindestens 10 Halbwertszeiten abgelesen.

Die Auswertung erfolgte unmittelbar aus den auf konstante Schichtdicke bezogenen Extinktionen nach

$$k_1 = \frac{2.303}{t} \cdot \log \frac{\epsilon_\infty}{\epsilon_\infty - \epsilon_t}$$

Graphisch und numerisch sind die k_1 -Werte gleich gut zu ermitteln. Mit jedem Benz-lactam wurden mindestens 2 Bestimmungen ausgeführt. VI, n = 15 diene als Beispiel:

<i>t</i> (Sek.)	ϵ	$\epsilon_{\text{korr.}}$	$\epsilon_\infty/\epsilon_\infty - \epsilon_t$	$10^3 k_1$
a) 0	0.029	0.000	—	
30	56	27	1.19	5.81
60	79	50	1.43	5.97
90	98	69	1.69	5.85
120	114	85	2.04	5.95
150	127	98	2.42	5.90
180	138	109	2.88	5.88
210	147	118	3.41	5.92
285	165	136	5.40	5.86
1 Stde.	196	167	—	
b) 0	0.041	0.000		
30	76	35	1.19	5.81
60	106	65	1.42	5.85
90	130	89	1.68	5.77
120	151	110	2.00	5.79
150	169	128	2.39	5.82
180	184	143	2.86	5.84
255	211	170	4.40	5.82
315	226	185	6.29	5.85
1 Stde.	261	220		

²⁴) R. HUISGEN und G. HORELD, Liebigs Ann. Chem. **562**, 137 [1949]; R. HUISGEN, ebenda **573**, 163 [1951].