

Ulrich Schöllkopf und Ute Ludwig

1.2-Wanderungen zum Atom mit freiem Elektronenpaar, VII<sup>1,2)</sup>

## Umlagerung von *N*-Methyl-*N*-benzyl-anilinoxiden zu *N*-Methyl-*N*-phenyl-*O*-benzyl-hydroxylaminen; Einfluß von Substituenten im stationären Rest auf die Geschwindigkeit der Meisenheimer-Umlagerung

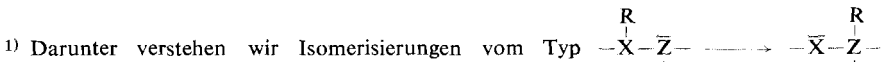
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 9. Dezember 1967)

Die im Titel genannte Umlagerung wird von Substituenten im Anilinrest nur wenig beeinflusst ( $\rho$  in 97proz. Methanol  $\sim 0.9$ ); für die  $K_s$ -Werte der Aminoxid-hydrochloride ergab sich  $\rho \sim 1.3$ . Demnach dürften die  $RG$ -Unterschiede hauptsächlich durch Solvatationsunterschiede der Grundzustände bedingt sein. Der Substituenteneinfluß auf die Umlagerung der (hypothetischen) nicht-solvatisierten Aminoxide läßt sich zu  $\rho \sim -0.4$  abschätzen und steht im Einklang mit einem radikalischen Dissoziations-Rekombinations-Mechanismus.

Wie früher berichtet<sup>2)</sup>, wird die Geschwindigkeit der Umlagerung von *N*-Methyl-*N*-benzyl-anilinoxiden (1) zu *N*-Methyl-*N*-phenyl-*O*-benzyl-hydroxylaminen (4) durch Substituenten ( $S^1$ ) im wandernden Rest nur wenig beeinflusst. Wir schlossen daraus<sup>2)</sup> auf einen radikalischen Spaltungs-Rekombinations-Mechanismus mit geschwindigkeitsbestimmender Homolyse (Übergangszustand 6) und einem Radikalpaar 3 als Zwischenstufe<sup>3)</sup>.

Ein  $S_{Ni}$ -Verlauf<sup>4)</sup> gemäß 7, wie er von Cope<sup>5)</sup> postuliert worden war, konnte aufgrund stereochemischer Befunde<sup>6)</sup> und wegen der stark positiven Aktivierungsentropien<sup>2)</sup> ausgeschlossen werden.



wobei X und Z positiv bzw. negativ geladene oder elektroneutrale Atome sein können.

2) Vgl. ferner *U. Schöllkopf, U. Ludwig, M. Patsch und W. Franken*, Liebigs Ann. Chem. **703**, 77 (1967); frühere Bezeichnung der Serie: Umlagerung organischer Anionen.

3) Vgl. ferner *U. Schöllkopf, M. Patsch und H. Schäfer*, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2515. Weitere Hinweise auf den radikalischen Ablauf der Meisenheimer-Umlagerung: *C. L. Bumgardner*, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 5499; *G. P. Shulman, P. Ellgen und M. Connor*, Canad. J. Chem. **43**, 3459 (1965); *J. I. Brauman und W. A. Sanderson*, Tetrahedron [London] **23**, 37 (1967). Zum radikalischen Verlauf der verwandten Nitron-Oximäther-Umlagerung s. *E. J. Grubbs, J. A. Villarreal, J. D. McCullough jr. und J. S. Vincent*, J. Amer. chem. Soc. **89**, 2234 (1967).

4) Unter  $S_{Ni}$  verstehen wir eine intramolekulare nucleophile Substitution mit gleichzeitigem Ligandenaustausch „von der Vorderseite her“, vgl. *W. A. Cowdrey, E. D. Hughes, C. K. Ingold, S. Mastermann und A. D. Scott*, J. chem. Soc. [London] **1937**, 1252.

5) *R. F. Kleinschmidt und A. C. Cope*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1929 (1944).

6) *U. Schöllkopf und H. Schäfer*, Liebigs Ann. Chem. **663**, 22 (1963).



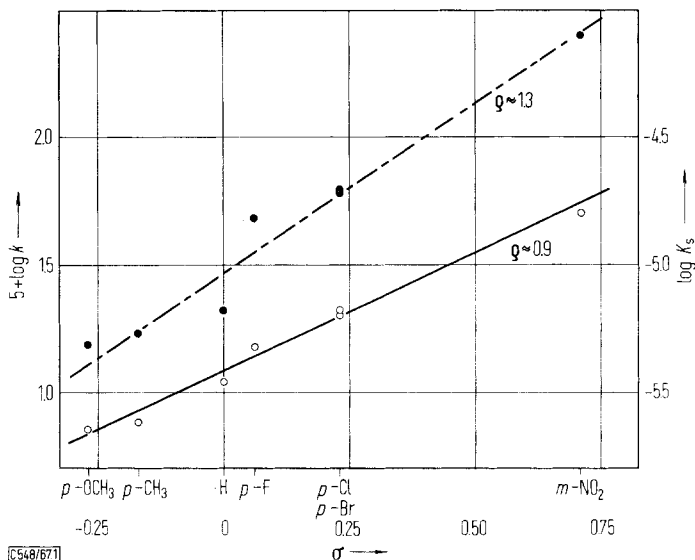
Tab. 1.  $RG$ -Konstanten der Umlagerung **2**  $\rightarrow$  **5** (40°, 97proz. wäßr. Methanol, pH 8–9) und  $pK_s$ -Werte der **2**-Hydrochloride

$S^2$	H	$p$ -CH <sub>3</sub>	$p$ -OCH <sub>3</sub>	$p$ -Br	$p$ -Cl	$p$ -F	$m$ -NO <sub>2</sub>
$k \cdot 10^4$ (min <sup>-1</sup> )	1.1 $\pm$ 0.08	0.76 $\pm$ 0.018	0.71 $\pm$ 0.04	2.0 $\pm$ 0.09	2.1 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.15	5.0 $\pm$ 0.65
$pK_s$	5.18	5.27	5.32	4.71	4.72	4.82	4.10

## Diskussion

Mit  $\rho \sim 0.9$  (vgl. Abbild. 1) weisen die  $k$ -Werte eine nur geringe Substituentenabhängigkeit auf. Diese dürfte — ebenso wie die bei den benzylsubstituierten Verbindungen **1** beobachtete<sup>2)</sup> — weniger von Veränderungen der Energieniveaus der Übergangszustände herrühren als von unterschiedlich starker Solvataion der Grundzustände. Dafür spricht die Beobachtung (vgl. Abbild. 1), daß die Umlagerungsgeschwindigkeit mit sinkender Basizität, d.h. abnehmender Solvataion (vgl. oben) der Aminoxide ansteigt. Das Hammett- $\rho$  der  $K_s$ -Werte beträgt  $\sim 1.3$  (vgl. Abbild. 1); der Substituenteneinfluß auf die Basizität ist also verhältnismäßig groß.

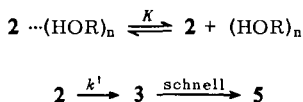
Auf den Zusammenhang zwischen Solvataion und Umlagerungstendenz eines Aminoxids hat bereits Cope<sup>9)</sup> hingewiesen, wobei er allerdings die Bedeutung der Solvataionseffekte überschätzte. So erklärte er z.B. die gegenüber Anilinoxiden erhöhte Stabilität aliphatischer Aminoxide gegen Umlagerung mit Solvataionsunterschieden, obwohl u.E. hierfür im wesentlichen die im Vergleich zu Alkylnitroxiden höhere Stabilität der Arylnitroxide verantwortlich ist.

Abbild. 1. Hammett-Diagramm für die Umlagerung **2**  $\rightarrow$  **5** und für die  $K_s$ -Werte der **2**-Hydrochloride

9) A. C. Cope und P. H. Towle, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3423 (1949).

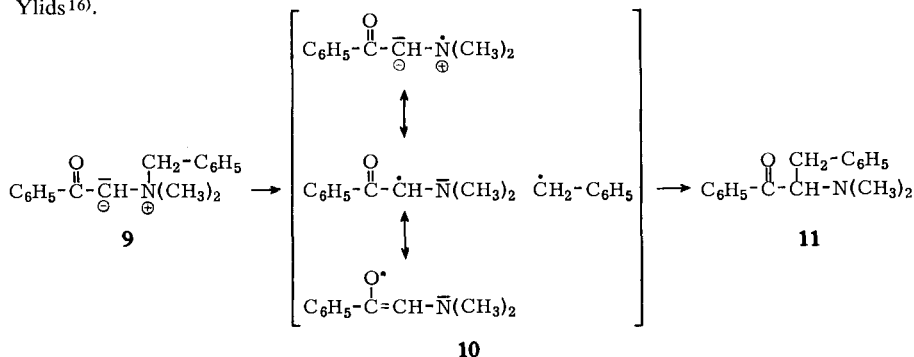
Vernachlässigt man die Solvation im Übergangszustand<sup>10)</sup> und betrachtet (vgl. Schema) die Desolvation als ein der eigentlichen Spaltung vorgelagertes Gleichgewicht ( $K$ ), dessen  $\rho$  mit  $+1.3$  dem der  $K_s$ -Werte der 2-Hydrochloride gleichgesetzt wird, so läßt sich das  $\rho$  für die Spaltung ( $k'$ ) zu  $\sim -0.4$  abschätzen<sup>11)</sup>.

Dieser kleine Substituenteneffekt ist gut mit dem angenommenen radikalischen Verlauf der Meisenheimer-Umlagerung vereinbar.



### Mechanismus der Stevens-Umlagerung

Angesichts der Verwandtschaft zwischen Aminoxiden und Ammonium-Yliden stellt sich die Frage, ob sich nicht auch die Stevens-Umlagerung **9**  $\rightarrow$  **11** über ein Radikalpaar (**10**) vollzieht. Gegenwärtig formuliert man sie über ein Ionenpaar<sup>12)</sup>, doch steht der kinetische Beweis für diese Annahme noch aus. Das in **10** angenommene Amminium-Radikal sollte energieärmer sein als ein Nitroxid-Radikal, weil hier das  $\pi$ -System um eine mesomeriefähige Carbonylgruppe verlängert ist<sup>13)</sup>. Es sei daran erinnert, daß auch die Umlagerung von Sulfoxiden zu Sulfensäureestern (bzw. die thermodynamisch günstigere Rückreaktion) über ein Radikalpaar verläuft<sup>14)</sup>. Dasselbe scheint für die Alkylwanderung bei der Wittig-Umlagerung zu gelten<sup>15)</sup> sowie für die Benzylwanderung bei der Stevens-Umlagerung eines Sulfonium-Ylids<sup>16)</sup>.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG danken wir für die gewährte Unterstützung.

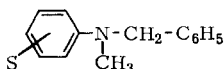
- 10) Die stark positiven  $\Delta S^\ddagger$ -Werte der Umlagerungen **1**  $\rightarrow$  **4** (in 97proz. Methanol) weisen auf eine gegenüber der des Grundzustandes verringerte Solvation des Übergangszustandes hin (vgl. l. c. 2)).
- 11) S. Beschreibung der Versuche.
- 12) Vgl. E. F. Jenny und J. Druey, *Angew. Chem.* **74**, 152 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 155 (1962); E. F. Jenny und A. Melzer, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 3507; E. F. Jenny und K. Schenker, *Chimia* [Zürich] **19**, 178 (1965); vgl. auch U. Schöllkopf und W. Fabian, *Liebigs Ann. Chem.* **642**, 1 (1961).
- 13) Vgl. G. A. Russell, E. T. Strom, E. R. Talaty und S. A. Weiner, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 1998 (1966); E. T. Strom, G. A. Russell und J. H. Schoeb, ebenda **88**, 2004 (1966).
- 14) E. G. Miller, D. R. Rayner und K. Mislow, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3139 (1966).
- 15) P. T. Lansbury, V. A. Pattison, J. D. Sidler und J. B. Bieber, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 78 (1966); H. Schäfer, U. Schöllkopf und D. Walter, *Tetrahedron Letters* [London], im Druck.
- 16) J. Schossig, Dissertat., Univ. Göttingen 1968; G. Ostermann, Diplomarb., Göttingen 1968.

## Beschreibung der Versuche

*m*- bzw. *p*-substituierte *N*-Methyl-*N*-benzyl-aniline<sup>17)</sup>: 1 Mol *m*- bzw. *p*-substit. Anilin wurde mit 1.1 Mol *Ortho*ameisensäure-trimethylester und 4 g konz. Schwefelsäure innerhalb von 2 Stdn. auf 140° erhitzt. Man rührte noch 1 Stde. bei 140°, dabei destillierte gebildetes Methanol über eine 30-cm-Füllkörperkolonne ab. Das i.Vak. destillierte *N*-Methyl-formanilid wurde mit 350 ccm 10proz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und die abgekühlte Reaktionsmischung mit 500 ccm 15proz. Kalilauge versetzt. Man schüttelte mit Äther aus, wusch den Auszug mit Wasser und trocknete über CaCl<sub>2</sub>. Nach Abdampfen des Äthers wurde das *N*-Methyl-anilin i. Vak. destilliert.

0.55 Mol des sek. Amins rührte man mit 0.5 Mol Benzylchlorid 3 Stdn. bei 100°, fügte dann 150 ccm 30proz. Natronlauge hinzu, trennte das Öl ab, trocknete es über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und destillierte i.Vak. Ausbeuten und Siedebereiche der für die nachfolgende Oxydation verwendeten Fraktionen siehe Tab. 2.

Tab. 2. Dargestellte *N*-Methyl-*N*-benzyl-aniline



S	% Ausb. a)	Siedebereich/Torr
H	72	100—120/1.2
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	64	165—170/0.6
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	56	140—150/1.0
<i>p</i> -Br	52	130—140/0.01
<i>p</i> -Cl	36	152—154/0.8
<i>p</i> -F	39	115—150/0.6
<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	31	150—170/0.01

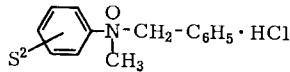
a) Bezogen auf eingesetztes substit. Anilin.

*N*-Oxid-hydrochloride (*2*-Hydrochloride): 0.25 Mol substit. Anilin (Tab. 2) wurden mit 0.3 Mol *Monoperphthalsäure*<sup>18)</sup> bei 5° gerührt. Nach 16 Stdn. hatte sich das jeweilige *Phthalat* kristallin oder ölig abgeschieden. Man löste in 200 ccm Chloroform und leitete *HCl*-Gas ein, bis die Phthalsäure ausgefallen war, filtrierte und zog das Solvens i. Vak. ab. Zur Entfernung überschüss. Chlorwasserstoffs wurde 2 mal in Äthanol gelöst und dieses wieder abdestilliert. Das rohe *Hydrochlorid* wurde 3 mal aus Aceton bzw. Äthanol umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Die ermittelten Daten enthält Tab. 3. — Charakteristische IR-Bande bei 2400/cm.

*N*-Methyl-*N*-phenyl-*O*-benzyl-hydroxylamine (**5**): 20 mMol *2*-Hydrochlorid (Tab. 3) wurden in 50 ccm 10proz. Natronlauge 6 Stdn. bei 80° gehalten. Man schüttelte mit Äther aus, wusch den Auszug nacheinander mit gesättigter NaHSO<sub>3</sub>-Lösung, 2*n* HCl und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und trocknete über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Der Ätherabdampfdruckstand wurde i. Vak. fraktioniert und das Destillat über 500 g Kieselgel (0.05—0.2 mm) mit ca. 3 l Petroläther (40°)/Äther (1:1) chromatographiert. Das jeweils erhaltene **5** war dünn-schichtchromatographisch (Absorbens: Kieselgel G nach Stahl; Laufmittel: Petroläther/Methylenchlorid 1:1; Entwicklung: Fluorescein/Brom) und IR-spektroskopisch rein. Daten in Tab. 4.

<sup>17)</sup> Darstellung der substit. *N*-Methyl-aniline in Anlehnung an *R. M. Roberts* und *P. J. Vogt*, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. IV, 420 (1963). Darstellung der tert. Amine nach *E. Wedekind*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **32**, 519 (1899).

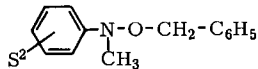
<sup>18)</sup> *H. Böhme*, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. III, 619 (1955).

Tab. 3. Dargestellte *N*-Methyl-*N*-benzyl-anilinoxid-hydrochloride (2-Hydrochloride)

S <sup>2</sup>	Schmp. (aus)	$\tau$ (in CDCl <sub>3</sub> ) <sup>a)</sup> Benzyl-CH <sub>2</sub>	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ ) <sup>b)</sup> ( $\epsilon$ )		Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
			C	H		N		
H	127° (Äthanol)	4.5	264 (450)	258.5 (500)	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>2</sub> Cl (249.7)	Ber. 67.33	6.46	—
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	125–126° (Äthanol)	4.60	263.5 (700)	259 (700)	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> Cl (263.8)	Ber. 68.30	6.86	5.32
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	125–127° (Äthanol)	4.63	264.4 (1350)	259 (Sch) (1050)	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl (279.8)	Ber. 64.39	6.49	—
<i>p</i> -Br	123° (Äthanol)	4.60	264 (700)	257.8 (600)	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> BrNO <sub>2</sub> Cl (328.7)	Ber. 51.16	4.60	—
<i>p</i> -Cl	122° (Äthanol)	4.53	263.7 (700)	258.7 (500)	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClNO <sub>2</sub> Cl (284.2)	Ber. 51.35	4.58	—
<i>p</i> -F	132–133° (Äthanol)	4.57	263 (850)	—	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> FNO <sub>2</sub> Cl (267.7)	Ber. 59.16	5.32	—
<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	116–117° (Aceton)	4.43	—	252.5 (7500)	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl (294.7)	Ber. 62.80	5.64	5.24
						Gef. 62.75	5.59	5.29
						Ber. 57.05	5.13	9.51
						Gef. 56.86	5.21	9.54

a) Mitte der AB-Dubletts.

b) 97proz. Methanol, pH 8–9, Meßlösungen bereitet wie bei „Kinetische Messungen“.

Tab. 4. Dargestellte *N*-Methyl-*N*-phenyl-*O*-benzyl-hydroxylamine (5)

S <sup>2</sup>	% Ausb.	$n_D^{25}$	$\tau$ (in CCl <sub>4</sub> ) Benzyl-CH <sub>2</sub>	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ ) ( $\epsilon$ ) <sup>a)</sup>		Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H		N		
H	91	1.5700	5.25	240.8 (8300)	—	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO (213.3)	Ber. 78.84	7.09	6.75
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	90	—	5.30	241 (9200)	—	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO (227.3)	Gef. 78.27	6.99	6.56
<i>p</i> -Br	75	1.5908	5.28	250 (12900)	—	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrNO (292.2)	Ber. 79.25	7.54	6.16
<i>p</i> -Cl	98	1.5772	5.27	249 (12700)	—	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClNO (247.7)	Gef. 79.28	7.50	6.04
<i>p</i> -F	95	1.5497	5.30	236 (7100)	—	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> FNO (231.3)	Ber. 57.55	4.83	—
<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	87	1.5888	5.20	245 (17300)	—	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (258.3)	Ber. 58.27	4.85	—
							Ber. 67.88	5.69	—
							Gef. 67.74	6.00	—
							Ber. 72.70	6.10	6.05
							Gef. 73.58	6.17	5.94
							Ber. 65.10	5.47	10.85
							Gef. 65.76	5.60	10.86

a) In 97proz. wäbr. Methanol.

*Kinetische Messungen:* 1–4 mMol des jeweiligen 2-Hydrochlorids wurden in ca. 150 ccm Wasser (UV-rein) mit 15–50 ccm *n*/10 NaOH versetzt, so daß der pH-Wert der Lösung 10–12 war. Die Lösung wurde im Meßkolben mit Wasser auf 250 ccm verdünnt, und davon wurden je 3 ccm mit Methanol (Uvasol, Merck) auf 100 ccm verdünnt. Diese Lösung hatte danach pH 8–9 und war  $1.2-5 \cdot 10^{-4}$  m an Aminoxid sowie an NaCl. Gemessen wurde bei  $\lambda_{\max}$  des jeweiligen 5 (vgl. Tab. 4) in Quarzküvetten ( $d = 0.5$  cm) im thermostatisierten Küvettenraum ( $\pm 0.3^\circ$ ) des selbst registrierenden UV-Gerätes RPQ 20 A (Zeiss, Oberkochen). Ausgewertet wurde graphisch im  $\log(E_\infty - E_t)/t$ -Diagramm<sup>19)</sup>. Unter Berücksichtigung der Fehler bei der Bestimmung von Temperatur,  $E_\infty$ ,  $E_t$  und  $t$  erhält man die Geschwindigkeitskonstanten (Tab. 1) mit einem mittleren Fehler von  $\pm 5-10\%$ . Für die *p*-OCH<sub>3</sub>-Verbindung wurde  $E_\infty$  geschätzt, weil das entsprechende Hydroxylamin 5 nicht rein erhalten werden konnte.

19) Meßdaten s. U. Ludwig, Dissertat., Univ. Göttingen 1968.

*Bestimmung der  $pK_s$ -Werte:* Ca. 0.2 mMol des jeweiligen *2-Hydrochlorids* wurden in 50 ccm 97proz. wäbr. Methanol gelöst und mit  $n/100$  NaOH-Lösung in 97proz. Methanol potentiometrisch titriert<sup>20)</sup>. In der Nähe des Äquivalenzpunktes erfolgte die Basenzugabe in Schritten von 0.5 ccm. Als  $pK_s$ -Wert wurde der pH-Wert der halbneutralisierten Lösung genommen (Tab. 1).

*Abschätzung des  $q$ -Wertes für die Dissoziation  $2 \rightarrow 3$  (vgl. S. 2226):* Es sei  $K = \frac{[2]}{[2 \cdots (\text{HOR})_n]}$ .

Daraus folgt  $[2] = K \cdot [2 \cdots (\text{HOR})_n]$  (1). Da ferner  $\frac{K}{K^0} = 10^{1.3\sigma}$  ist, gilt

$[2] = 10^{1.3\sigma} \cdot K^0 \cdot [2 \cdots (\text{HOR})_n]$  (2). Nach dem Reaktionsschema S. 2227 ist  $RG = k' \cdot [2]$ .

Daraus ergibt sich mit (2)  $RG = k' \cdot 10^{1.3\sigma} \cdot K^0 \cdot [2 \cdots (\text{HOR})_n]$ . Andererseits ist  $RG = k \cdot [2]_{\text{gesamt}}$ . Da  $[2]_{\text{gesamt}} \simeq [2 \cdots (\text{HOR})_n]$  sein dürfte, folgt  $k = k' \cdot 10^{1.3\sigma} \cdot K^0$  (3).

(3) läßt sich umformen zu  $k' = \frac{k}{K^0} \cdot 10^{-1.3\sigma}$  (4). Analog gilt für  $k'_0$  die Beziehung

$k'_0 = \frac{k^0}{K^0} \cdot 10^{-1.3\sigma} = \frac{k^0}{K^0}$  (5). Aus (4) und (5) folgt  $\frac{k'}{k'_0} = \frac{k}{k^0} \cdot 10^{-1.3\sigma}$  (6) und, da

$\frac{k}{k^0} = 10^{0.9\sigma}$  ist, schließlich  $\frac{k'}{k'_0} = 10^{-0.4\sigma}$ .

<sup>20)</sup> Es wurde das pH-Meter 22 der Firma Radiometer Kopenhagen benutzt.