

Acylgruppenwanderung, VI¹⁾

Säurekatalyse bei der Acylgruppenwanderung *O*-acylierter 1,3-Diketone

Eberhard Wachsen und Klaus Hartke*

Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn,
D-3550 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

Eingegangen am 18. August 1975

Das Natriumsalz des 3-Phenylacetylacetons (**1**) reagiert mit Carbonsäurechloriden zu den Enol-estern **2–4**. Am Beispiel des Benzoessäureenolesters **4Z** und Trifluoressigsäure wird gezeigt, daß zwischen der Freien Aktivierungsenthalpie ΔG_c^\ddagger für die 1,5-Acylgruppenwanderung und dem Logarithmus der relativen Säurekonzentration eine lineare Abhängigkeit besteht.

Acyl Group Migration, VI¹⁾

Acid Catalysis During Acyl Group Migration in *O*-Acylated 1,3-Diketones

The sodium salt of 3-phenylacetylacetone (**1**) reacts with carbonyl chlorides to form the enol esters **2–4**. The observed 1,5-acyl group migration of the *Z*-isomers, e. g. **4Z**, shows acid catalysis. A linear relationship has been found between the free activation enthalpie ΔG_c^\ddagger and the logarithm of the relative acid concentration of trifluoroacetic acid.

O-Acylierte 1,3-Diketone zeichnen sich durch eine schnelle, reversible, intramolekulare Acylgruppenwanderung aus (vgl. z. B. **2Z–4Z**)²⁾. Bei diesbezüglichen Untersuchungen haben wir häufiger beobachtet, daß ein Säurezusatz sowohl die *E/Z*-Isomerisierung beschleunigt als auch die Wanderungsgeschwindigkeit erhöht³⁾. Solche rein qualitativen Befunde veranlaßten uns, den Zusammenhang zwischen Säurekonzentration und Geschwindigkeit der Acylgruppenwanderung auch quantitativ zu untersuchen.

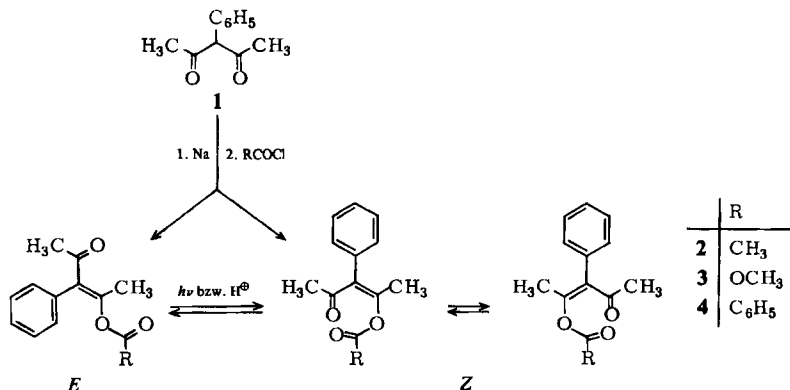
Zur Vereinfachung der Meßmethodik wählten wir ein symmetrisches 1,3-Diketon aus, und zwar das 3-Phenylacetylacetone (**1**). Dessen Natriumsalz reagiert in befriedigenden Ausbeuten mit Acetylchlorid, Chlorameisensäure-methylester und Benzoylchlorid zu den Enolestern **2–4**. Nach den ¹H-NMR-Spektren fällt bei der Synthese von **2** und **3** jeweils das flüssige *E/Z*-Isomerengemisch an, während das Rohprodukt von **4** ausschließlich aus *Z*-Ester besteht, der kristallin erhalten wird. Die *E*-Isomeren zeigen für die Acetylprotonen des ursprünglichen Diketons scharfe, temperaturunabhängige Singulets, während die entsprechenden Banden der *Z*-Ester infolge der schnellen Acylverschiebung bereits verbreitert bzw. bei **2** schon zu einer einzigen breiten Linie koalesziert sind (Meßtemp. $\approx 40^\circ\text{C}$). Bei höheren Temperaturen oder in Gegenwart von Säuren fließen die genannten

¹⁾ V. Mittel.: E. Wachsen und K. Hartke, Chem. Ber. 108, 683 (1975).

²⁾ Vgl. I. c.¹⁾ sowie frühere Arbeiten dieser Reihe und die dort zitierte Literatur.

³⁾ Siehe u. a. K. Hartke, D. Krampitz und W. Uhde, Chem. Ber. 108, 128 (1975).

Peaks auch für 3 und 4 zu einem einzigen zusammen. Durch Bestrahlen der Lösungen mit einer Quecksilberhochdrucklampe stellt sich bei allen drei Estern das photochemische *E/Z*-Gleichgewicht im Verhältnis von etwa 1 : 1 ein.



Für die weiteren Untersuchungen über den Säureeinfluß auf die Wanderungsgeschwindigkeit der Acylgruppe erwies sich der Benzoessäurenolester 4 als besonders geeignet, da er leicht als reines *Z*-Isomeres erhältlich ist und während der Versuchsdauer bei den eingesetzten Säurekonzentrationen keine meßbare *E/Z*-Isomerisierung zeigte. Als Säure diente Trifluoressigsäure, da sie im Meßbereich keine zusätzlichen ¹H-NMR-Signale verursacht, leicht dosierbar ist und sich in jedem Verhältnis mit dem verwendeten Lösungsmittel (CHCl₃/CCl₄ 1 : 1) mischt.

Die Koaleszenztemperatur T_c der beiden Methylsignale in 4 nimmt mit steigender relativer Säurekonzentration $c_{\text{HA}}/c_{\text{En}}$ ab (c_{HA} = Konzentration der Trifluoressigsäure, c_{En} = Konzentration an Enolester 4Z). Sie beträgt beispielsweise unter Ausschluß von Säure $T_c = +51.5^\circ\text{C}$ und bei $c_{\text{HA}}/c_{\text{En}} = 3.5$ nur $T_c = -26^\circ\text{C}$. Durch Verdünnen der Meßproben wurde sichergestellt, daß die bei steigender relativer Säurekonzentration beobachtete Erhöhung der Wanderungsgeschwindigkeit nicht auf die durch den Säurezusatz veränderte Lösungsmittelpolarität zurückgeht.

Die aus den ermittelten Koaleszenztemperaturen T_c und dem maximalen, der Geschwindigkeitskonstanten proportionalen Linienabstand $\Delta\nu$ mit Hilfe der Eyring-Gleichung⁴⁾ errechneten ΔG_c^\ddagger -Werte der Freien Aktivierungsenthalpie variieren für die oben genannten Temperaturen zwischen 17.2 ± 0.2 kcal/mol ohne Säurekatalyse und 12.8 ± 0.2 kcal/mol bei dreieinhalbfacher relativer Säurekonzentration (vgl. Tabelle, exp. Teil). Eine Geradenausgleichsrechnung durch die ΔG_c^\ddagger -Meßpunkte gegen die Logarithmen der relativen Säurekonzentration nach dem Verfahren der Summe der kleinsten Fehlerquadrate ergab folgende Gerade mit einem Korrelationskoeffizienten $k_r = 0.994$.

$$\Delta G_c^\ddagger = -0.786 \cdot \ln(c_{\text{HA}}/c_{\text{En}}) + 13.54 \quad (1)$$

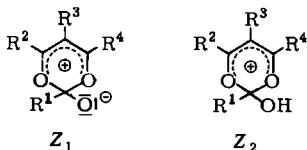
Diese Gleichung stellt einen linearen Zusammenhang zwischen der Freien Aktivierungsenthalpie am Koaleszenzpunkt und den Logarithmen der relativen Säurekonzentrationen her. Sie beweist, daß die Acylgruppenwanderung *O*-acylierter 1,3-Diketone einer Säureka-

^{4) 4a)} H. Kessler, Angew. Chem. 82, 237 (1970), Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 9, 219 (1970). –

^{4b)} H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 239 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

tolyse unterliegt. In der Regel wird bei derartigen LFE-Beziehungen⁵⁾ die Freie Enthalpie mit den Logarithmen von Gleichgewichtskonstanten K oder Geschwindigkeitskonstanten k korreliert, und zwar bei konstanter Temperatur. Durch die spezielle Technik des in der vorliegenden Arbeit angewendeten NMR-Experimentes wird statt dessen die Temperatur bis zum Koaleszenzpunkt T_c verändert und die Geschwindigkeitskonstante k konstant gehalten, denn der ausgezeichnete Wert für k ist k_c , der näherungsweise ($k_c = \pi \cdot \Delta\nu/\sqrt{2}$) nur von $\Delta\nu$ abhängt. Daß die bei unterschiedlichen Temperaturen gemessenen ΔG_c^\ddagger -Werte dennoch zu einem so guten Korrelationskoeffizienten in Gleichung (1) führen, läßt auf eine geringe Temperaturabhängigkeit von ΔG^\ddagger im Vergleich zu dem Effekt der Säurekatalyse schließen.

Die Säurekatalyse der Acylwanderung⁶⁾ kann man so verstehen, daß die Carbonylgruppe des Acylrestes protoniert wird. Die dann anzunehmende protonierte Zwischenstufe Z_2 erscheint gegenüber der mehrfach postulierten dipolaren Zwischenstufe Z_1 stabilisiert, was zur Folge haben muß, daß die zu Z_2 führende Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger gesenkt wird.



Ferner könnte die zugesetzte Säure den Anteil der für eine 1,5-Acylverschiebung notwendigen *s-cis*-Konformation erhöhen, wie sie in den Formelbildern stillschweigend vorausgesetzt wurde. Bei den Enolestern des 2-Benzoylcyclohexanons, -cyclopentanons und -cycloheptanons sowie bei den untersuchten Benzoylindanon¹⁾ gibt es nämlich ¹H-NMR-spektroskopische Hinweise dafür, daß hier in dem Isomeren mit endocyclischer Doppelbindung der Benzoylsubstituent bevorzugt in der für eine 1,5-Acylverschiebung ungünstigen *s-trans*-Konformation vorliegt⁷⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir vielmals für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die spektroskopischen Daten wurden mit folgenden Geräten erhalten: IR-Spektren mit dem PE 257 der Firma Perkin-Elmer und ¹H-NMR-Spektren mit dem A 60 A der Varian Associates und dem Temperierzusatzgerät V 6040 (Tetramethylsilan als innerer Standard, $\delta = 0.00$ ppm). Die Temperaturmessung erfolgte, wie in Lit.¹⁾ beschrieben. Zur *E/Z*-Isomerisierung diente eine Quecksilberhochdrucklampe TQ 150 der Firma Hanau. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁵⁾ K. Schwetlick, Kinetische Methoden zur Untersuchung von Reaktionsmechanismen, S. 94 ff., S. 227 ff. und S. 286 ff., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971.

⁶⁾ Wir haben uns durch eine Wiederholung des von E. Wachsen und K. Hartke, Chem. Ber. **108**, 138 (1975), beschriebenen Kreuzungsexperimentes überzeugt, daß die Acylgruppenwanderung auch in Gegenwart von Trifluoressigsäure ausschließlich intramolekular abläuft.

⁷⁾ E. Wachsen, Dissertation, Univ. Marburg 1975.

(*E,Z*)-Essigsäure-(1-methyl-3-oxo-2-phenyl-1-butenylester) (**2**): 3.52 g (20 mmol) 3-Phenylacetyl-aceton (**1**) werden in siedendem THF mit 0.46 g (20 mmol) Natrium unter Rühren zum Natriumsalz umgesetzt. Zu dieser Suspension tropft man bei -50°C eine Lösung von 1.57 g (20 mmol) Acetylchlorid in 5 ml THF, läßt über Nacht aufwärmen, zentrifugiert, dampft das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand im Luftbad ($90-100^{\circ}\text{C}$) an der Ölpumpe. Hauptlauf 2.0 g (46%) einer farblosen Flüssigkeit. – IR (Film): 1762 (C=O, Ester), 1695 (C=O, Keton), 1630 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.35$ ppm (m, 5 arom. H); *E*-Isomeres: 2.30 (s, CH_3CO -Ester), 2.03 (s, CH_3CO -Keton), 1.82 (s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); *Z*-Isomeres: 2.22 (s, CH_3CO -Ester), 1.98 (s, breit, CH_3CO -Keton).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (218.3) Ber. C 71.54 H 6.47 Gef. C 71.40 H 6.28

(*E,Z*)-Kohlensäure-methylester-(1-methyl-3-oxo-2-phenyl-1-butenylester) (**3**): Wie vorstehend mit 1.89 g (20 mmol) Chlorameisensäure-methylester. Destillation im Luftbad ($90-100^{\circ}\text{C}$) an der Ölpumpe: Hauptlauf 2.0 g (43%) einer farblosen Flüssigkeit. – IR (Film): 1763 (C=O, Ester), 1698 (C=O, Keton), 1630 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.73$ ppm (m, 5 arom. H); *E*-Isomeres: 3.64 (s, CH_3O), 2.32 (s, CH_3CO), 2.03 (s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); *Z*-Isomeres: 3.87 (s, CH_3O), 2.10 (s, CH_3CO), 1.90 (s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (234.3) Ber. C 66.66 H 6.02 Gef. C 66.78 H 5.85

(*Z*)-Benzoessäure-(1-methyl-3-oxo-2-phenyl-1-butenylester) (**4**): 26.4 g (0.15 mol) **1** werden analog zu **2** mit 21.0 g (0.15 mol) Benzoylchlorid umgesetzt. Nach dem Aufwärmen über Nacht gießt man auf 500 ml Eiswasser, wäscht die wäbr. Phase mehrfach mit Äther und schüttelt die vereinigten organischen Phasen mit eiskalter, gesättigter Kochsalzlösung aus. Der Rückstand der getrockneten organischen Phase wird im Feinvakuum destilliert: 30.5 g (73%) eines schwach gelben Öls vom Sdp. $115-125^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr. Bei der Destillation tritt eine geringfügige *E/Z*-Isomerisierung ein. Aus einer kalt bereiteten Petrolätherlösung kristallisiert beim Abkühlen auf -20°C das reine *Z*-Isomere aus: farblose Kristalle vom Schmp. $29-31^{\circ}\text{C}$. – IR (KBr): 1742 (C=O, Ester), 1702 (C=O, Keton), 1642 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.0-8.3$ ppm (m, 2 arom. H), 7.1–7.7 (m, 8 arom. H); *Z*-Isomeres: 2.13 (s, CH_3CO), 2.02 (s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); *E*-Isomeres: 2.45 (s, CH_3CO), 2.07 (s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (280.3) Ber. C 77.12 H 5.75 Gef. C 77.06 H 5.71

Tab.: ΔG_c^* -Werte bei verschiedener Säurekonzentration

T_c [K]	$\Delta\nu$ [Hz]	$c_{\text{HA}}/c_{\text{En}}$	ΔG_c^* [kcal/mol]
324.6	8.0	0.00	17.2
307.5	8.4	0.04	16.2
290.0	8.5	0.11	15.3
279.0	9.5	0.27	14.6
272.2	11.0	0.47	14.1
265.0	11.0	0.68	13.8
263.2	13.0	0.93	13.6
256.5	12.7	1.21	13.2
252.2	13.0	1.78	13.0
247.0	11.0	3.53	12.8

⁸⁾ G. Wohlleben, Angew. Chem. **68**, 752 (1956).

⁹⁾ H. G. Schmid, H. Friebolin, S. Kabuß und R. Mecke, Spectrochim. Acta **22**, 623 (1966).

Kinetische Messungen: Der Enolester **4Z** (En) und Trifluoressigsäure (HA) wurden exakt abgewogen und in ca. 2 ml Lösungsmittelgemisch ($\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ 1 : 1, gereinigt über Al_2O_3 ⁸⁾) aufgelöst. Die Konzentration an Enolester war jeweils etwa 1 M, während die relative Säurekonzentration $c_{\text{HA}}/c_{\text{En}}$ zwischen 0 und 3.5 variierte. Durch Aufwärmen bzw. Abkühlen wurde für 10 Proben die Koaleszenztemperatur T_c der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der beiden CH_3 -Gruppen in **4Z** ermittelt und mit Hilfe des maximalen Linienabstandes $\Delta\nu$ an Hand der umgeformten Eyring-Gleichung die zugehörigen ΔG_c^\ddagger -Werte errechnet (vgl. Tabelle). Da das Verhältnis $b_E/\Delta\nu$ nicht größer als 0.1 war, wurde der Einfluß der Eigenbreite b_E der ausgewerteten Signale vernachlässigt⁹⁾. Verschiedene Meßproben wurden mit säurefreiem Lösungsmittelgemisch im Verhältnis 1 : 2 und 1 : 4 weiter verdünnt. In den verdünnteren Lösungen wurde jeweils derselbe T_c -Wert gemessen wie in den konzentrierteren Ausgangslösungen.

[374/75]