

140. Die BECKMANN-Umlagerung und Fragmentierung von optisch aktiven α -trisubstituierten Ketoximtosylaten

von H. P. Fischer ¹⁾

(2. VI. 65)

Bei der Solvolyse gewisser α -di- und α -tri-substituierter *anti*-Ketoximderivate **1** ($X = \text{OSO}_2\text{C}_7\text{H}_7$) entstehen nebeneinander Amide und Nitrile sowie Substitutionsprodukte des Carbonium-Ions R^+ und Olefine. Wie in einer vorangegangenen Mitteilung [1] postuliert wurde, isomerisieren sich Oximtosylate **1** in 80 Vol.-proz. Alkohol im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu Iminoltsylaten **2**, welche sehr schnell zu N-Alkyl-nitriliumsalzen **3** ionisiert werden. Unter solvolytischen Bedingungen kann **3** eine Lösungsmittelmolekel $\text{R}''\text{OH}$ koordinieren, was zu Iminolderivaten **4** führt. Mit Wasser gehen letztere vorwiegend in Amide **5** über. Die Fragmentierung zu R^+ **6** lässt sich als Solvolyse des Nitrilium-Ions **3** formulieren, wobei ein Nitril $\text{R}'\text{CN}$ als nucleofuge Gruppe [2] austritt. Wie bei andern unimolekularen Ionisierungsreaktionen von RX' ($\text{X}' =$ Abgangsgruppe) reagiert das Carbonium-Ion R^+ entweder mit dem Lösungsmittel $\text{R}''\text{OH}$ zu Substitutionsprodukten ROR'' **7**, oder es geht unter Eliminierung eines Protons in Olefine über [3].

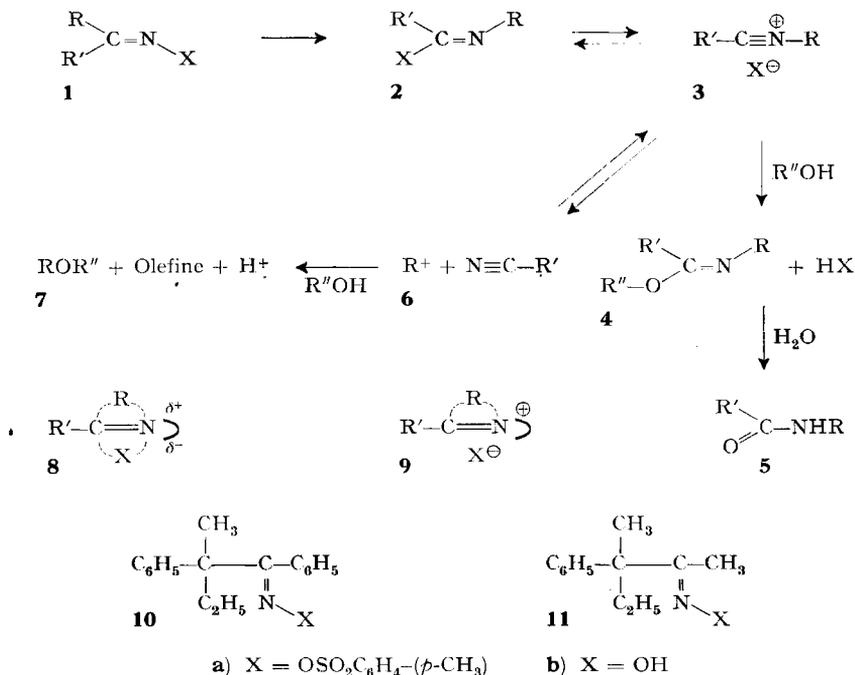
Der Übergangszustand der Isomerisierung **1** \rightarrow **2** wurde als kryptoionischer Komplex **8** formuliert [1]. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeits-(RG)-Konstanten der Umlagerung von Oximtosylaten **1** [4] vom Ionisierungsvermögen Y [5] des Lösungsmittels gleicht jener anderer ionisch verlaufender Umlagerungsreaktionen [6]. Dies könnte auf einen Übergang des aktivierten Komplexes **8** in ein sehr kurzlebiges Ionenpaar **9** hinweisen [4]²⁾. Dieses Alkyl-verbrückte Zwischenprodukt müsste sich aber im Lösungsmittelkäfig zu **2** kombinieren oder, besonders in sehr polaren Lösungsmitteln, weiter zu **3** in Ionen trennen.

Um einen Einblick in den stereochemischen Verlauf dieser Umlagerungs-Fragmentierungsreaktion zu gewinnen, wurde die Solvolyse der optisch aktiven Oximtosylate **10a** und **11a** untersucht.

Wie früher mitgeteilt wurde [1], fragmentieren sich **10a** und **11a** in 80 Vol.-proz. Alkohol zu 80% bzw. 90%, wobei 2-Äthoxy-2-phenyl-butan **12a** und 2-Phenyl-butan-2-ol **12b** neben 16% N-(2-Phenyl-2-butyl)-benzamid **12c** bzw. 8% N-(2-Phenyl-2-butyl)-acetamid **12d** entstehen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Methanolyse von (–)-**10a** und (–)-**11a** untersucht, da die absolute Konfiguration der erwarteten Folgeprodukte des 2-Phenyl-butyl-(2)-Kations, nämlich 2-Methoxy-2-phenyl-butan **12e**, bekannt war [8] [9] [10]. *A priori* war wie bei der Solvolyse von (2-Phenyl-2-butyl)-halogeniden, -estern und -diazonium-Ionen je nach der Natur der Abgangsgruppe und des Lösungsmittels mit der Bildung von Substitutionsprodukten unter

¹⁾ Stipendiat der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie. 1962–1964 an der University of California at Los Angeles. Gegenwärtige Adresse: Technisch-Chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, 8006 Zürich.

²⁾ Bei der CRIEGEE-Umlagerung wurden ähnliche Alkyl-verbrückte Zwischenprodukte postuliert [7].



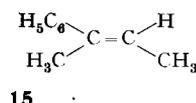
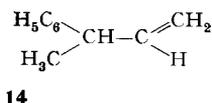
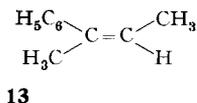
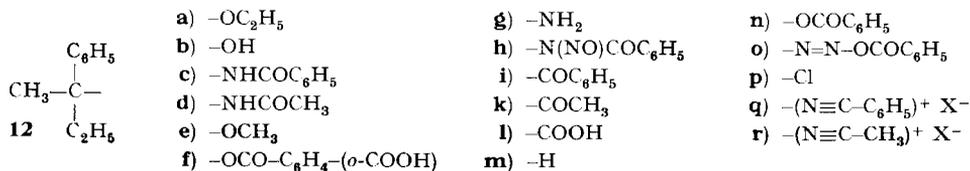
Racemisierung sowie unter Inversion³⁾, aber auch unter Retention⁴⁾ zu rechnen. Untersuchungen mit optisch aktiven Substraten **1** können ebenfalls aufzeigen, ob sich das elektrofuge Fragment R⁺ unter solvolytischen Bedingungen im Sinne einer RITTER-Reaktion [13] mit dem Nitril wieder zum Nitrilium-Ion **3** vereinigt, was zu teilweise racemisierten Amiden **5** führen sollte.

Neben dem Reaktionsverlauf fragmentierbarer α -trialkylierter Oximtosylate **1** in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln ist auch der Reaktionsverlauf in unpolaren Lösungsmitteln von mechanistischem Interesse. Nicht fragmentierende Vertreter **1** isomerisieren sich in Chloroform zu Iminotosylaten **2** (X = OSO₂C₇H₇), welche verschiedene Folgereaktionen eingehen können [4] [14] [15]. Die Reaktion kann aber auch zum Nitrilium-Ion **3** fortschreiten, welches in ein Carbonium-Ion R⁺ und ein Nitril zerfallen dürfte. In Abwesenheit eines starken Nucleophils ist eine Deprotonierung von R⁺ unter Bildung von Olefinen zu erwarten. Die Reaktion von **10a** in Chloroform sollte Aufschluss geben, welcher der möglichen Reaktionswege beschritten wird.

Die Herstellung der beiden optisch reinen Oximtosylate (–)-**10a** und (–)-**11a** erfolgte ausgehend von (–)-2-Methyl-2-phenyl-butyrophenon **12i**, [α]_D²⁵ = –64,2° (unverdünnt), und (–)-3-Methyl-3-phenyl-pentan-2-on **12k**, [α]_D²⁵ = –68,4° (unverdünnt) [8]. Die Ketone wurden mittels Hydroxylamin in die entsprechenden Oxime (–)-**10b** und (–)-**11b** übergeführt [1], die wie üblich als Natriumsalze mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Äther tosyliert wurden [16].

³⁾ Wie bei der Methanolyse von **12f** [9] [11].

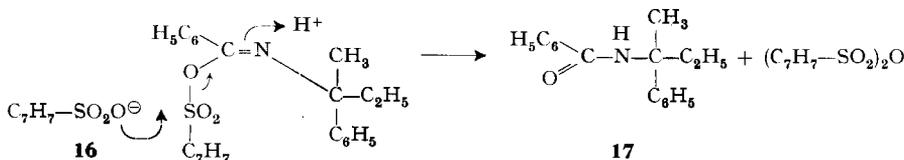
⁴⁾ Wie bei der Desaminierung von 2-Phenyl-2-butylamin **12g** und bei der Solvolyse von N-(2-Phenyl-2-butyl)-N-nitroso-benzamid **12h** [12].



Die Methanolyse von (–)-**10a** bei 30° in Gegenwart von zwei Moläquivalenten Triäthylamin lieferte nach 12 Stunden Reaktionszeit 4% (–)-N-(2-Phenyl-2-butyl)-benzamid **12c**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19,1^\circ$ ($c = 1,5$ in Benzol), 96% Benzonitril, 94% (–)-2-Methoxy-2-phenyl-butan **12e**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7,67^\circ$ (unverdünnt), 0,2% *trans*-2-Phenyl-2-buten **13**, 0,5% 3-Phenyl-1-buten **14** und 1,0% *cis*-2-phenyl-2-buten **15** [17]. Ein ähnliches Gemisch wurde bei der Methanolyse von (–)-**11a** bei 30° erhalten, nämlich 2,5% (+)-N-(2-Phenyl-2-butyl)-acetamid **12d**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15,0^\circ$ ($c = 1,5$ in Benzol), 95% Acetonitril, 95% (–)-2-Methoxy-2-phenyl-butan **12e**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6,15^\circ$ (unverdünnt), und 1% einer Mischung der Olefine **13**, **14** und **15**.

Zur Kontrolle der optischen Stabilität wurde (–)-**12e** unter den Solvolysebedingungen mit zwei Moläquivalenten Triäthylamin und einem Moläquivalent *p*-Toluolsulfonsäure 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen und die Mischung wie bei den eigentlichen Solvolysen aufgearbeitet. Die Drehung änderte sich bei dieser Behandlung nicht. Hingegen racemisierte sich (–)-**12e** beim Kochen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol. Auch die drei Olefine **13**, **14** und **15** wurden unter den basischen Reaktionsbedingungen nicht isomerisiert.

Beim 12stündigen Stehenlassen von (–)-**11a** in Chloroform bei 30° in Gegenwart von 2 Moläquivalenten Triäthylamin entstanden 7% Amid **12c**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20,9^\circ$ ($c = 0,7$ in Benzol), sowie die drei Olefine **13**, **14** und **15** im Verhältnis 1% : 46% : 53%, und 90% Benzonitril. Die Bildung von Amid in Chloroform ist wahrscheinlich auf eine Reaktion des *p*-Toluolsulfonsäure-Anions mit dem Iminoltosylat gemäss **16** → **17** zurückzuführen [14]. Im Gegensatz zu den von OXLEY & SHORT [14] untersuchten, sich nicht fragmentierenden Iminoltosylaten **2** ($\text{X} = \text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(p\text{-CH}_3)$) reagiert im vorliegenden Falle das bei der Bildung von *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid abgehende Amid-Anion nicht mit **2** oder **3** ($\text{X} = \text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(p\text{-CH}_3)$), sondern mit einem Proton. Letzteres wird in der Fragmentierungssequenz **2** → **3** → **6** → **7** durch Eliminierung aus dem Carbonium-Ion **6** frei.



Die Bestimmung der durch Umlagerung gebildeten Amide erfolgte durch möglichst quantitative Isolierung. Die Fragmentierungsprodukte wurden durch Vakuum-

destillation abgetrennt und durch präparative Gas-Chromatographie isoliert und charakterisiert. Das Ausbeuteverhältnis der Fragmentierungsprodukte wurde auf einem analytischen Gas-Chromatographen mit Hilfe einer internen Standardverbindung durch Integration der Flächen unter den Piken bestimmt.

Der konfigurative Zusammenhang zwischen den Edukten und den Umlagerungs- und Fragmentierungs-Produkten geht aus den folgenden Verknüpfungen hervor: (–)-*anti*-2-Methyl-2-phenyl-butyrophenonoxim-tosylat **10a** und (–)-*anti*-3-Methyl-3-phenyl-pentanon-2-oxim-tosylat **11a** lassen sich über die entsprechenden Ketone (–)-**12i** und (–)-**12k** mittels Reaktionen, welche ausschliesslich unter Konfigurationserhaltung vor sich gehen, mit *R*-(–)-2-Methyl-2-phenyl-buttersäure **12l** in Beziehung bringen [8]. In einer weiteren Reaktionsfolge wurde gezeigt, dass (–)-**12l** der gleichen konfigurativen Reihe angehört wie (+)-2-Phenyl-2-amino-butan **12g** [18]. Die Benzoylierung von optisch reinem (+)-**12g** lieferte (–)-*N*-(2-Phenyl-2-butyl)-benzamid **12c**, $[\alpha]_D^{25} = -20,2^\circ$ ($c = 5,2$ in Benzol)⁵⁾, die Acetylierung ergab (+)-*N*-(2-Phenyl-2-butyl)-acetamid **12d**, $[\alpha]_D^{25} = +16,1^\circ$ ($c = 6,4$ in Benzol).

Die beiden Amide **12c** und **12d** wurden somit bei der Reaktion in Methanol, in 80-Vol.-proz. Äthanol [1], sowie in Chloroform unter Konfigurationserhaltung gebildet, wie es die Ergebnisse ähnlicher Untersuchungen von CAMPBELL & KENYON [19] und von HILL & CHORTYK [20] erwarten liessen. In schwach basischem oder neutralem Milieu tritt im Gegensatz zu Polyphosphorsäure [20] [21] keine Rekombination des Nitrils mit dem planaren Carbonium-Ion R^+ im Sinne einer RITTER-Reaktion [13] ein, was zu teilweiser Racemisierung des Amides **5** führen sollte. Die Rückreaktion **6** \rightarrow **3** scheint somit weder in hydroxylgruppenhaltigen Lösungsmitteln noch in Chloroform mit dem produktbildenden Schritt **6** \rightarrow **7** zu konkurrieren. Bei verwandten S_N1 -Reaktionen wird Rekombination eines Carbonium-Ions mit seiner neutralen nucleofugen Gruppe nur in vereinzelt Fällen gefunden [22].

Aus den folgenden Zusammenhängen ist ersichtlich, dass der optisch aktive Äther (–)-**12e** unter Inversion am α -ständigen Kohlenstoffatom gebildet wurde. Das *enantiomere* (+)-2-Phenyl-2-methoxy-butan **12e** wurde nämlich von ZEISS [9] aus (+)-2-Phenyl-butan-2-ol **12b** durch Methylierung des Kaliumsalzes erhalten. Aus Arbeiten von CRAM & ALLINGER [8] sowie von MITSUI und Mitarbeitern [10] geht hervor, dass (+)-**12b** ohne konfigurative Modifikationen mit (–)-2-Phenyl-2-methyl-buttersäure **12l** verknüpft werden kann. Wie schon früher gezeigt wurde [23], ist auch die absolute Konfiguration von (–)-2-Phenyl-butan-2-ol **12b** und (+)-2-Phenyl-2-methyl-buttersäure **12l** durch Verknüpfung mit *R*-(–)-2-phenylbutan **12m** und Glycerinaldehyd auf eindeutige Weise bewiesen worden. Auf Grund dieser Zuordnungen kann auch die absolute Konfiguration aller in dieser Arbeit besprochenen chiralen Verbindungen abgeleitet werden. Aus der Bestimmung der optischen Reinheit von (–)-**12e** durch Vergleich mit optisch reinem Material⁶⁾ folgt, dass die Methanolyse des Nitrilium-Ions **12q** ($X = \text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}(p\text{-CH}_3)$) unter 25% Inversion und 75% Racemisierung, jene von **12r** ($X = \text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}(p\text{-CH}_3)$) unter 20% Inversion und 80% Racemisierung verlaufen ist.

⁵⁾ Die spezifische Drehung von (–)-**12c** in Chloroform beträgt $[\alpha]_D^{25} = -19,2^\circ$ ($c = 7,0$) [12]. Bei kleineren Konzentrationen ist die spezifische Drehung wegen Assoziat-Bildung etwas kleiner (vgl. exper. Teil).

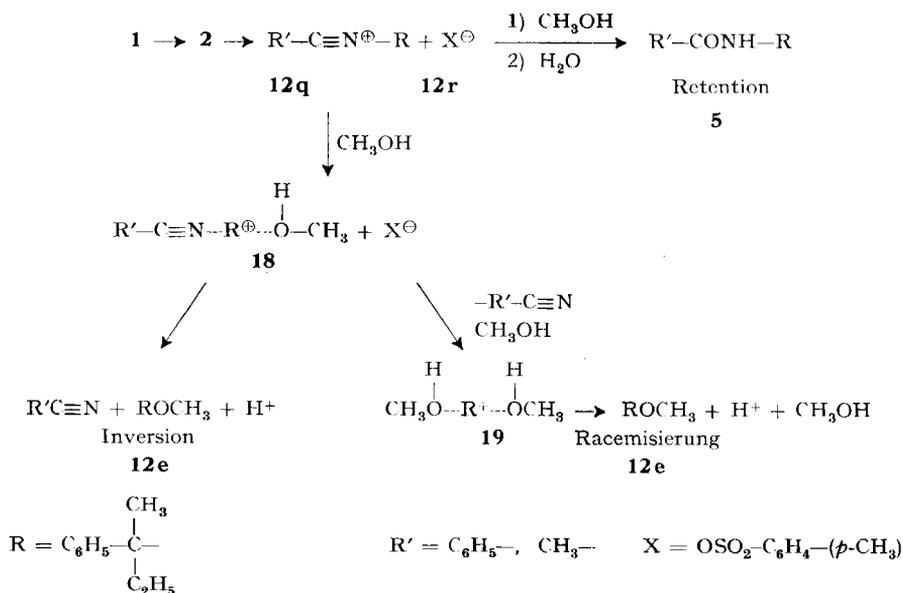
⁶⁾ $[\alpha]_D^{25} = \pm 30,95^\circ$ (unverdünnt) [9].

Über den sterischen Verlauf der Solvolyse anderer optisch aktiver Derivate des 2-Phenyl-2-butyl-Systems wurde schon früher berichtet. ZEISS [9] untersuchte die Methanolyse von (+)-2-Phenyl-2-butyl-hydrogenphthalat **12f** in siedendem Methanol und fand, dass der Äther **12e** unter 12% Inversion und 88% Racemisierung gebildet wurde. Er interpretiert diese Resultate auf Grund von DOERING's Mechanismus der Solvolysenreaktion [11]. Die Ionisierung ist endotherm und wird durch polare Lösungsmittel gefördert. Das elektrofuge Carbonium-Ion ist schon im Übergangszustand, wie auf Grund des HAMMOND-Prinzipes [24] angenommen werden muss, von der Rückseite durch «festgefrorene» Solvat-Molekeln stabilisiert. Ein Inversionsprozess konkurriert deshalb auf der Stufe des Ionenpaar-Zwischenproduktes R^+X^- vorteilhaft mit einem zu Racemisierung führenden Ersatz der abschirmenden Abgangsgruppe durch Methanol auf der Vorderseite.

Im Gegensatz dazu verläuft die stark exotherme Heterolyse von (2-Phenyl-2-butyl)-diazobenzoat **12o** sowohl in unpolaren Lösungsmitteln als auch in 67-proz. Methanol-Äther unter Konfigurationserhaltung. Nicht nur das durch einen intramolekularen, über Ionenpaare führenden [25] S_Ni Prozess [26] gebildete (2-Phenyl-2-butyl)-benzoat **12n** wies einen hohen Grad von Retention auf, sondern auch das Alkylierungsprodukt des Lösungsmittels, 2-Phenyl-2-methoxy-butan **12e**, zeigte teilweise Konfigurationserhaltung. Die sterische Orientierung der Produkte ist mit der Energetik der zu Grunde liegenden Heterolyse, mit der Natur des Lösungsmittels und der Nucleophilie der Abgangsgruppe eng verknüpft [3]. Der Übergangszustand von Desaminierungen, deren Aktivierungsenergie nur etwa 5–10 kcal/Mol beträgt, gleicht dem Grundzustand der Edukte [24] [25], so dass bei der Reaktion keine Lösungsmittel-Umorientierung zur Stabilisierung des Übergangszustandes notwendig ist. Bei diesen adiabatisch verlaufenden Prozessen wird die freiwerdende Energie relativ langsam auf die umgebenden Solvatmolekeln übertragen, so dass ein besonders energiereiches, unsolvatisiertes Carbonium-Ion zurückgelassen wird [27]. Dieses stabilisiert sich im Lösungsmittelkäfig durch Koordinierung desjenigen Nucleophils, das in unmittelbarer Nähe vorhanden ist. Da externe Methanol-Molekeln auf der Rückseite nur schwach koordiniert sind, werden diese besonders bei sehr stabilen elektrofugen Abgangsgruppen weniger leicht covalent gebunden als diejenigen auf der Vorderseite. Letztere sind entweder durch Wasserstoffbrücken mit dem Carboxylat-Ion oder durch Ionen-Dipol-Kräfte mit dem Diazonium-Ion assoziiert und können leicht durch Rotation in eine zur Substitution günstige Position kommen, wie analoge Beispiele zeigen [28].

Da Nitriliumsalze und Diazoniumsalze isoelektronisch sind, hätte man auf den ersten Blick ähnliche energetische Verhältnisse bei deren Heterolysen vermuten können. Wie Alkyldiazobenzoate **12o** zerfällt **12q**, welches bei der BECKMANN-Umlagerung als Zwischenprodukt formuliert werden kann, auch in unpolaren Lösungsmitteln sehr schnell in das 2-Phenyl-2-butyl-Kation bzw. dessen Deprotonierungsprodukt, wie der Reaktionsverlauf des Zerfalls von **10a** in Chloroform zeigt. Aus einem Infrarot-Spektrum, welches nach 50-proz. Umsatz aufgenommen wurde, geht hervor, dass sich das Nitriliumsalz nicht ansammelt. Dies kann aus der Abwesenheit der charakteristischen Absorption bei $4,32 \mu$ geschlossen werden [1]. Der heterolytische Zerfall des Nitriliumsalzes ($X = OSO_2-C_6H_4-(p-CH_3)$) **12q** erfolgt demnach auch in Chloroform viel schneller als die geschwindigkeitsbestimmende Isomerisierung **1-2**.

Ein Versuch zur Herstellung des Nitrilium-Salzes **12q** ($X = \text{SbCl}_6$) nach MEERWEIN [29] durch Umsetzung von 2-Phenyl-2-chlor-butan **12p** mit dem Benzonitril-Antimonpentachlorid-Addukt in *o*-Dichlorbenzol war erfolglos. Da nur die Olefine **13**, **14** und **15**, die vom 2-Phenyl-2-butyl-Kation abstammen, isoliert wurden, ist anzunehmen, dass **12q** bei Raumtemperatur instabil ist. Hingegen sind *t*-Butylbenzotriliiumhexachloroantimonate und -tetrachloroferrate isolierbar. Sie zersetzen sich jedoch unter Feuchtigkeitsausschluss relativ rasch zu Benzonitril und Isobuten [1]. *t*-Alkyl-*p*-toluolsulfonate sind wegen ihrer grossen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktivität ebenfalls instabil, während entsprechende Halogenide längere Zeit haltbar sind [3] [17]. Man kann daraus schliessen, dass die nucleofuge Aktivität [16] der Nitrilgruppe in der Grössenordnung derjenigen eines Tosylates liegt. Sie ist aber grösser als jene eines Chlorid-Anions, hingegen erheblich geringer als jene von Stickstoff, da sogar primäre Alkyldiazoniumsalze nicht fassbar sind. Der Fragmentierungsprozess zu einem Carbonium-Ion und einem Nitril ist somit energetisch mit $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen von Alkylhalogeniden oder Alkylestern verwandt, wobei Lösungsmittelmolekeln den Übergangszustand stabilisieren helfen. Der sterische Verlauf der Methanolyse von optisch aktivem **12q**



bzw. **12r** ($X = \text{OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(}p\text{-CH}_3\text{)}$) wird deshalb trotz der strukturellen Verwandtschaft mit Alkyldiazoniumsalzen vorteilhaft auf Grund der DÖRING-ZEISS-Hypothese für $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen interpretiert [11].

Es ist anzunehmen, dass die Nitrilium-Ionen **12q** bzw. **12r** in das asymmetrisch solvatisierte Zwischenprodukt **18** zerfallen. Eine Racemisierung durch schnelle Rotation des Carbonium-Ions auf dieser Stufe und Rekombination der Fragmente zu **12q** bzw. **12r** wurde schon früher ausgeschlossen, da dies zu teilweise racemisierten Nitrilium-Salzen und zur Verminderung der optischen Reinheit der Amide **5** führen würde. Obwohl ein freies Carbonium-Ion planar und optisch inaktiv ist, ist bei solvatisierten Carbonium-Ionen optische Aktivität möglich, wenn die Solvathülle wie bei **18** dissym-

metrisch orientiert ist. Da die nucleofuge Gruppe die Frontseite abschirmt, ist eine Annäherung einer Methanol-Molekel von der Rückseite bevorzugt. Eine Koordinierung von Methanol führt zum invertierten, covalenten Produkt **12e**. Mit ähnlicher Geschwindigkeit verläuft aber auch eine Verdrängung von R'CN durch Methanol auf der Vorderseite. Dieser Prozess ergibt das symmetrisch solvatisierte Carbonium-Ion **19**, welches durch Koordinierung des Lösungsmittels den racemischen Äther **12e** liefert. Bei der Methanolyse von **10a** wurde etwas mehr Inversion beobachtet als bei derjenigen von **11a**. Benzonitril besitzt offenbar wegen des höhern Dipolmomentes ($\mu = 4,05$ D) und der grösseren Polarisierbarkeit, welche auf die Resonanz der Nitrilgruppe mit dem Benzolkern zurückzuführen ist, eine stärkere Affinität zum elektrofugen Carbonium-Ion als Acetonitril ($\mu = 3,60$ D [30]).

Der ähnliche sterische Verlauf der Methanolyse von **12f** und **12q** zeigt, dass relativ nucleophile neutrale Abgangsgruppen einen mit demjenigen von Anionen vergleichbaren Abschirmeffekt besitzen⁷⁾. Exakte Vergleiche dieser Art müssten allerdings bei gleicher Temperatur durchgeführt werden, da bei höheren Temperaturen die Wärmebewegung den Ionen-Dipol-Kräften entgegenwirkt und die Racemisierung fördert.

Ein Studium des stereochemischen Verlaufes von Solvolysen weiterer optisch aktiver Verbindungen des Typus **1** in verschiedenen Lösungsmitteln wird aufzeigen, ob die gefundenen Resultate für Solvolysen von Nitrilium-Salzen allgemein zutreffen oder ob Übergänge zu einem S_Ni-Mechanismus und reversible Heterolysen-Prozesse **3** → **6** zu finden sind.

Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Universität von Californien in Los Angeles durchgeführt. Herrn Prof. GROB, Institut für Organische Chemie in Basel, und Herrn Prof. CRAM sei für ihr Interesse und wertvolle Diskussionsbeiträge sowie letzterem für die freundliche Überlassung von Ausgangsmaterialien und Vergleichssubstanzen bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem FISHER-Block bestimmt und sind korrigiert ($\pm 2^\circ$).

Oxime und Oximtosylate. – (–)-anti-2-Phenyl-2-methyl-butyrophenonoxim **10b**. Aus (–)-2-Phenyl-2-methyl-butyrophenon **12i** [8], $[\alpha]_D^{25} = -64,2^\circ$ (unverdünnt⁸⁾), nach Vorschrift [1]. Aus Äther-Pentan, Smp. 139–140°, $[\alpha]_D^{25} = -15,9^\circ$ ($c = 6,5$ in Benzol), Ausbeute 90%.

C₁₇H₁₉ON (253,35) Ber. C 80,59 H 7,56 N 5,53% Gef. C 80,81 H 7,66 N 5,61%

(–)-anti-3-Phenyl-3-methyl-2-pentanoxim **11b**. Aus (–)-3-Phenyl-3-methyl-2-pentanon **12k** [8], $[\alpha]_D^{25} = -68,4^\circ$ (unverdünnt), nach Vorschrift [1]. Aus Pentan, Smp. 54–55°, $[\alpha]_D^{25} = -8,9^\circ$ ($c = 5,2$ in Benzol), Ausbeute 98%.

C₁₂H₁₇ON (191,28) Ber. C 75,39 H 8,96 N 7,32% Gef. C 75,15 H 8,89 N 7,25%

(–)-anti-2-Phenyl-2-methyl-butyrophenonoxim-tosylat **10a**. Aus (–)-**10b** nach Vorschrift [16], Ausbeute 75%. Aus Benzol-Pentan, Smp. 57–58°, $[\alpha]_D^{25} = -55,2^\circ$ ($c = 5,3$ in Benzol).

C₂₄H₂₅O₃NS (407,94) Ber. C 70,66 H 6,18 N 3,43% Gef. C 70,70 H 6,25 N 3,25%

Das Tosylat **10a** zersetzt sich bei Zimmertemperatur, ist jedoch bei -10° unbeschränkt haltbar.

(–)-anti-3-Methyl-3-phenyl-2-pentanoxim-tosylat **11a**. Aus (–)-**11b** nach [16], Ausbeute 62%. Aus Pentan Smp. 36–37°, $[\alpha]_D^{25} = -46,5^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1,2$ in Benzol). Das Tosylat zersetzte

⁷⁾ GRUNWALD und Mitarbeiter [31] stellten ebenfalls fest, dass Wasser und das Chlorid-Anion bei einer andern S_N1-Reaktion etwa gleich abschirmend wirken.

⁸⁾ Optische Drehungen wurden auf einem ZEISS-Polarimeter gemessen. Der Mittelwert der beobachteten Drehungswinkel wurde bei $c > 5$ aus 10 Ablesungen und bei $c < 5$ aus 20 Ablesungen berechnet. Die Standard-Abweichung des Mittelwertes beträgt $\pm 0,02^\circ$. Drehungen reiner Flüssigkeiten wurden, falls nicht anders angegeben, in einem 0,5-dm-Rohr gemessen.

sich bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten und ist auch in unpolaren Lösungsmitteln nur wenige Stunden haltbar.

Präparative Solvolysen. - (-)-anti-2-Methyl-2-phenyl-butyrophenoxyim-tosylat **10a**. 2,80 g (6,9 mMol) (-)-**10a** und 1,40 g (13,9 mMol) Triäthylamin wurden in 80 ml Methanol 12 Std. bei 30° stehengelassen. Dann wurde unter vermindertem Druck über eine VIGREUX-Kolonne bei 30° eingedampft, der Rückstand mit Pentan verdünnt und mehrmals mit Wasser, 1N Salzsäure, 2N Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen. Die Pentanextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,65 g) wurde aufgeteilt.

100 mg der Produkte wurden für eine Gas-Chromatographie-Analyse verwendet. Die Identifizierung der Produkte erfolgte auf einem PERKIN-ELMER-Gas-Chromatographen, Modell 154, auf einer 2-m-Kolonne, welche mit 23% 4-Methyl-4-nitro-pimelonitril auf Ziegelmehl beschickt war, bei 100° und 1,5 Atm. Heliumdruck durch Vergleich der Retentionszeiten mit authentischen Proben. Die prozentuale Zusammensetzung der Rohmischung wurde durch Integration der Fläche unter den Piken mit einem MINNEAPOLIS HONEYWELL Recorder und einem DISC CHART Integrator bestimmt. Zur Kalibrierung wurde entweder eine Mischung der Produkte bekannter Zusammensetzung oder *o*-Bromtoluol als interner Standard verwendet [32].

Die Solvolysenmischung zeigte folgende Zusammensetzung:

0,2% (0,7% ⁹⁾)	<i>trans</i> -2-Phenyl-2-buten 13 ,	Ret.-Zeit 21 Min.
0,5% (1,3%)	3-Phenyl-1-buten 14 ,	Ret.-Zeit 36 Min.
1,0% (3,0%)	<i>cis</i> -2-Phenyl-2-buten 15 ,	Ret.-Zeit 61 Min.
94 % (85 %)	2-Phenyl-2-methoxy-butan 12e ,	Ret.-Zeit 75 Min.
96 % (90 %)	Benzonitril,	Ret.-Zeit 251 Min.
	<i>o</i> -Bromtoluol,	Ret.-Zeit 45 Min.

1,55 g der Rohmischung wurden bei 0,4 Torr (Bad 70°) destilliert. Als Rückstand verblieben 50 mg (4%) des unten beschriebenen *N*-(2-Phenyl-2-butyl)-benzamid **12c**, quantitative Kristallisation aus Pentan, Smp. 108–109°, $[\alpha]_D^{25} = -19,1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,5$ in Benzol).

Durch präparative Gas-Chromatographie des Destillates an 23% 4-Methyl-4-nitro-pimelonitril auf Ziegelmehl auf einer 3 m langen Kolonne bei 65° und 2 Atm. Heliumdruck wurden 725 mg (92%) 2-Phenyl-2-methoxy-butan **12e** aufgefangen¹⁰⁾. **12e** wurde durch Destillation gereinigt: $[\alpha]_D^{25} = +7,67^\circ$ ($l = 1$ dm, unverdünnt) [9]. Die Olefine und Benzonitril wurden nicht einzeln isoliert.

(-)-anti-3-Methyl-3-phenyl-2-pentanonoxyim-tosylat **11a**. Analoge Methanolyse von 1,35 g (-)-**11a** in 50 ml Methanol bei 30° während 12 Std. lieferte 555 mg Rohprodukte. Destillation bei 0,5 Torr und Badtemp. 90° lieferte 492 mg Destillat und 20 mg (2,5%) (+)-*N*-(2-Phenyl-2-butyl)-acetamid **12d**. Quantitative Kristallisation aus tiefgekühltem Pentan, Smp. 82–84°, $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,5$ in Benzol). Die Identifizierung erfolgte mit wie unten beschrieben hergestelltem Vergleichsmaterial. Das Destillat wurde wie oben Gas-chromatographisch aufgetrennt und dabei 501 mg (79%) 2-Phenyl-2-methoxy-butan **12e** isoliert und mit authentischem Material identifiziert [5]. $[\alpha]_D^{25} = -6,15^\circ$ ($l = 1$ dm, unverdünnt).

Reaktion von (-)-anti-2-Methyl-2-phenyl-butyrophenoxyim-tosylat 10a in Chloroform. 140 mg (-)-**10a** und 40 mg Triäthylamin wurden in 1 ml über Phosphorpentoxid destilliertem Chloroform 12 Std. bei 30° stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Methanolyse von **10a**. Das Rohsolvolysat (71 mg) wurde im Kugelrohr bei 0,5 Torr (Ofen 120°) destilliert. Der Rückstand enthielt 6,0 mg (7%) *N*-(2-Phenyl-2-butyl)-benzamid **12c**. Quantitative Umkristallisation aus Pentan, Smp. 107–109°, $[\alpha]_D^{25} = -20,9^\circ$ ($c = 0,7$ in Benzol). Das Destillat (60 mg) wurde analytisch Gas-chromatographiert und zeigte folgende Produktzusammensetzung: 1% *trans*-2-Phenyl-2-buten **13**, 46% 3-Phenyl-1-buten **14** und 53% *cis*-2-Phenyl-2-buten **15**.

(-)-*N*-(2-Phenyl-2-butyl)-benzamid **12c**. Aus (+)-2-Phenyl-2-amino-butan **12g**, $[\alpha]_{546}^{25} = +18,2^\circ$ ($l = 1$ dm, unverdünnt) [18], nach Vorschrift [1], Ausbeute 92%. Aus Methanol-Wasser Smp. 108–109°; $[\alpha]_D^{25} = -20,2^\circ$ ($c = 5,2$ in Benzol), $-18,1^\circ$ ($c = 0,99$ in Benzol) [12].

$C_{17}H_{19}ON$ (253,35) Ber. C 80,57 H 7,56 N 5,53% Gef. C 80,63 H 7,57 N 5,73%

⁹⁾ Die Zahlen in Klammern geben das prozentuale Verhältnis der Produkte einer Methanolyse bei 50° an.

¹⁰⁾ Die Produkte wurden in mit Glasperlen gefüllten, auf -70° gekühlten Spiralrohren aufgefangen. Der Materialverlust bei der Chromatographie belief sich auf 5–10%.

(+)-*N*-(2-Phenyl-2-butyl)-acetamid **12d**. 100 mg (+)-2-Phenyl-2-amino-butan **12g** [18] wurden in 0,5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 1 Std. bei 30° stehengelassen. Nach Eindampfen unter vermindertem Druck bei 50° wurde der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherextrakte wurden mit 1*N* Salzsäure, 2*N* Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Rückstand 112 mg (87%) (+)-*N*-(2-Phenyl-2-butyl)-acetamid **12d**, aus Äther-Pentan Smp. 85–86°, $[\alpha]_D^{25} = +16,1^\circ$ ($c = 6,4$ in Benzol), $+15,5^\circ$ ($c = 0,97$ in Benzol).

$C_{12}H_{17}ON$ (191,28) Ber. C 75,25 H 8,96 N 7,32% Gef. C 75,38 H 8,97 N 7,44%

Kinetische Messungen. – Die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten (RGK) von **10a** und **11a** in Methanol und Chloroform wurden durch Polarimetrie (in Methanol auch durch Konduktometrie) bestimmt, um daraus die Reaktionsbedingungen für einen möglichst quantitativen Umsatz bei den Solvolysen zu ermitteln.

Zur Bestimmung der Racemisierungsgeschwindigkeit von **10a** in Chloroform wurden 70 mg **10a** zusammen mit 40 mg Triäthylamin in 1 ml Chloroform gelöst. Die Lösung wurde in ein auf 25,0° thermostatisiertes 1 dm langes Polarimeterrohr eingefüllt und die Änderung des Drehwinkels mit einem ZEISS-Polarimeter bei 546 nm (Hg-Lampe) abgelesen. Die beobachteten Drehwerte α_t sind Mittelwerte von fünf Ablesungen, die möglichst schnell hintereinander erfolgten. Die RGK 1. Ordnung ergibt sich aus der Gleichung

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{\alpha_\infty - \alpha_0}{\alpha_\infty - \alpha_t}$$

Aus den jeweiligen Konstanten, welche nach den Zeitintervallen t berechnet wurden, wurde die mittlere RG-Konstante k_{Rac} und die mittlere Abweichung berechnet. Die Tabelle zeigt eine typische Messreihe. Die leichte Zunahme der integrierten RGK dürfte auf die Zunahme der Salzkonzentration während der Reaktion zurückzuführen sein [33]. Der Drehwert nach nahezu vollständiger Reaktion geht nicht ganz auf den Null-Wert zurück, da kleine Mengen einer optisch aktiven Substanz (wahrscheinlich **12c**) gebildet werden. Die RGK von **10a** in Chloroform bei 25° beträgt $5,90 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Die Racemisierungsgeschwindigkeit von (–)-**10a** in Methanol wurde analog durch Lösen von 180 mg (–)-**10a** in 16 ml Methanol (0,0275*M*) und Messung der Drehwinkel-Änderung in einem 3-dm-Rohr bestimmt. Die RGK von **10a** in Methanol bei 25° beträgt $1,23 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Die Herstellung der Lösungen und die konduktometrischen Messungen der RG-Konstanten von **10a** und **11a** in Methanol bei 25° erfolgte wie früher beschrieben [34]. Die RGK von **10a** betrug $1,32 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, jene von **11a** $3,66 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (mittlere Abweichung $\pm 2\%$).

Reaktion von 0,17 Mol (–)-anti-2-Methyl-2-phenyl-butyrophenonoxim-tosylat **10a** in Chloroform in Gegenwart von Triäthylamin (0,4*M*) bei 25,0° \pm 0,5°

Zeit	α_t	$\alpha_\infty - \alpha_t$	$\log \frac{\alpha_\infty - \alpha_0}{\alpha_\infty - \alpha_t}$	$k \cdot 10^5$
Sek.	Grad			Sek. ⁻¹
0	0,02	3,53	0,000	
3000	0,53	3,02	0,068	5,22
6300	1,01	2,54	0,143	5,18
8100	1,34	2,21	0,205	5,76
9960	1,58	1,97	0,255	5,82
11700	1,80	1,75	0,305	6,00
13500	2,04	1,51	0,370	6,30
15300	2,16	1,39	0,405	6,10
17100	2,36	1,19	0,471	6,32
24000	2,78	0,77	0,661	6,31
82700	3,55 = Endpunkt			
Null-Drehwert = 3,73°		$k_{\text{Rac.}} = 5,90 (\pm 0,42) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$		

SUMMARY

The solvolyses of optically pure (–)-*anti*-2-methyl-2-phenyl-butyrophenonoxime tosylate and *anti*-3-methyl-3-phenyl-2-pentanonoxime tosylate in methanol and chloroform have been studied. In methanol rearrangement to amide with retained configuration of the migrating group is accompanied by fragmentation to predominantly inverted 2-phenyl-2-methoxy-butane. N-Alkyl-nitrilium salts are common intermediates for rearrangement and fragmentation. Since the heterolysis of N-alkyl nitrilium ions is energetically related to S_N1 reactions of alkyl halogenides or alkyl esters, the stereochemical course has been interpreted in terms of DOERING's mechanistic hypothesis for endothermic S_N1 reactions.

Department of Chemistry
University of California, Los Angeles, USA

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RAUDENBUSCH & J. ZERGENJI, *Helv.* **47**, 1003 (1964).
- [2] J. MATHIEU, A. ALLAIS & J. VALLS, *Angew. Chem.* **72**, 71 (1960).
- [3] A. STREITWIESER, *Chem. Reviews* **56**, 571 (1956).
- [4] W. Z. HELDT, *J. org. Chemistry* **26**, 1695 (1961).
- [5] E. GRUNWALD & S. WINSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 846 (1948).
- [6] S. G. SMITH, A. H. FAINBERG & S. WINSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 618 (1961).
- [7] D. B. DENNEY & D. G. DENNEY, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4806 (1957).
- [8] D. J. CRAM & J. ALLINGER, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4516 (1954).
- [9] H. H. ZEISS, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3154 (1953).
- [10] S. MITSUI, S. IMAIZUMI, Y. SENDA & K. KONNO, *Chemistry & Ind.* **1964**, 233.
- [11] W. VON E. DOERING & H. H. ZEISS, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4733 (1953).
- [12] E. H. WHITE & J. E. STUBER, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2168 (1963).
- [13] J. J. RITTER & P. P. MINIERI, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 4045 (1948).
- [14] P. OXLEY & W. F. SHORT, *J. chem. Soc.* **1948**, 1514.
- [15] B. B. LAMPERT & F. G. BORDWELL, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2369 (1951).
- [16] H. P. FISCHER & C. A. GROB, *Helv.* **46**, 936 (1963).
- [17] D. J. CRAM & M. SAYUUN, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1257 (1963).
- [18] D. J. CRAM & J. S. BRADSHAW, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1108 (1963).
- [19] A. CAMPBELL & J. KENYON, *J. chem. Soc.* **1946**, 25.
- [20] R. K. HILL & O. T. CHORTYK, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1064 (1962).
- [21] R. T. CONLEY & R. J. LANGE, *J. org. Chemistry* **28**, 210, 278 (1963).
- [22] a) H. L. GOERING & R. R. JOSEPHSON, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2797 (1962); b) J. M. INSOLE & E. S. LEWIS, *ibid.* **85**, 122 (1963); c) E. S. LEWIS & J. M. INSOLE, *ibid.* **86**, 32 (1964).
- [23] D. J. CRAM, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2149 (1952).
- [24] G. S. HAMMOND, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 334 (1955).
- [25] R. HUISGEN & C. RÜCHART, *Liebigs Ann. Chem.* **601**, 1, 21 (1956).
- [26] C. E. BOOZER & E. S. LEWIS, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3182 (1953); **74**, 308 (1952).
- [27] D. SEMENOW, C. SHIH & W. G. YOUNG, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5472 (1958); D. J. CRAM & J. E. MCCARTHY, *ibid.* **79**, 2866 (1957); J. D. ROBERTS, C. C. LEE & W. H. SAUNDERS JR., *ibid.* **76**, 4501 (1954).
- [28] E. H. WHITE & C. A. AUFDERMARSCH, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 1179 (1961).
- [29] H. MEERWEIN, P. LAASCH, R. MERSCH & J. SPILLE, *Chem. Ber.* **89**, 209 (1956).
- [30] K. B. EVERARD, L. KUMOR & L. E. SUTTON, *J. chem. Soc.* **1951**, 2807.
- [31] E. GRUNWALD, A. HELLER & F. KLEIN, *J. chem. Soc.* **1957**, 2604.
- [32] D. J. CRAM & R. UYEDA, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 5466 (1964).
- [33] E. D. HUGHES & C. K. INGOLD, *J. chem. Soc.* **1935**, 244.
- [34] H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* **45**, 2539 (1962).