

Vorstellungen über den Verlauf der Dienon—Phenol-Umlagerung von Chinolacetaten

Von

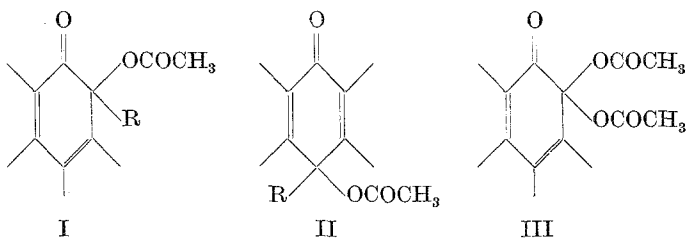
J. Leitich

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 4. März 1964)

Es werden erweiterte Vorstellungen über den Verlauf der antibasisch katalysierten Dienon—Phenol-Umlagerung von Chinolacetaten und o-Chinondiacetaten entwickelt, die die Vorhersage der Hauptprodukte der Umlagerungen ermöglichen.

Die aus Phenolen durch Einwirkung von Bleitetraacetat erhältlichen Chinolacetate (I, II) und o-Chinondiacetate (III)^{1, 2}



erleiden in Gegenwart von Antibasen (BF_3 in Äther, BF_3 oder H_2SO_4 in Acetanhydrid) Dienon—Phenol-Umlagerung³⁻¹¹. Diese Umwand-

¹ F. Wessely, E. Zbiral und J. Jörg, Mh. Chem. **94**, 227 (1963), und vorangehende Arbeiten.

² E. Hecker und R. Lattrell, Ann. Chem. **662**, 48 (1963).

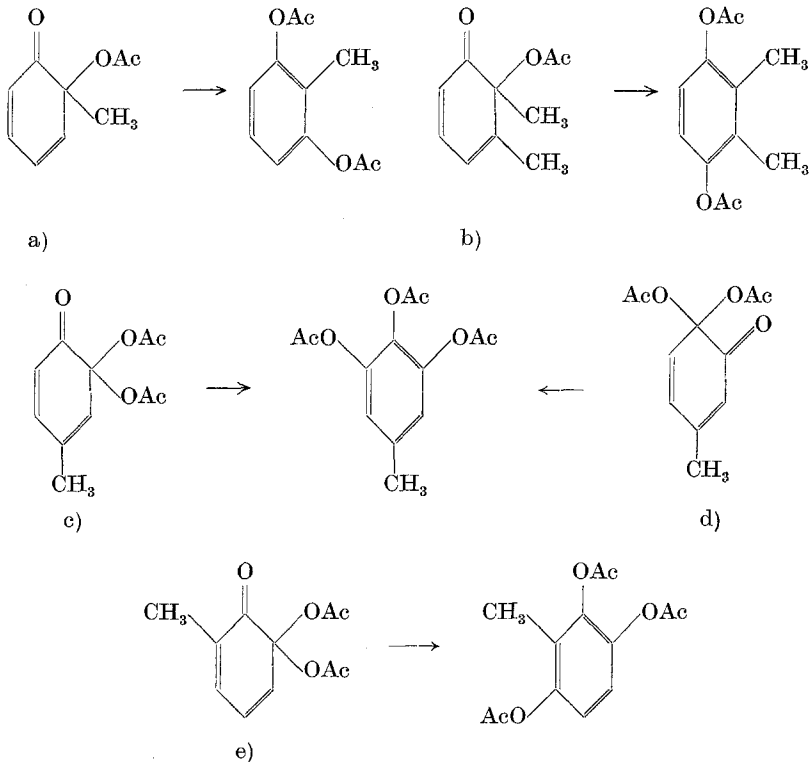
³ F. Wessely und W. Metlesics, Mh. Chem. **85**, 637 (1954).

⁴ W. Metlesics, Dissertat. Universität Wien, 1955, S. 72.

⁵ W. Metlesics, F. Wessely und H. Budzikiewicz, Tetrahedron [London] **6**, 345 (1958).

lungen verlaufen relativ glatt und liefern in der Regel jeweils ein einziges Hauptprodukt in guter bis sehr guter Ausbeute. Allerdings zeigt sich hiebei das bemerkenswerte Phänomen, daß die Hauptprodukte in den einzelnen Fällen auf offensichtlich recht unterschiedlichen Wegen gebildet werden, die keinem einheitlichen Schema gehorchen, wobei die Triebkräfte, die diese Reaktionswege festlegen, unbekannt geblieben sind, so daß keine sicheren Voraussagen in neuen Fällen möglich waren. Die in Abb. 1 zusammengestellten, der Literatur³⁻¹¹ entnommenen Beispiele von Umlagerungen in Acetanhydrid mögen dies illustrieren:

Schema 1



⁶ H. Budzikiewicz und W. Metlesics, J. Org. Chem. **24**, 1125 (1959).

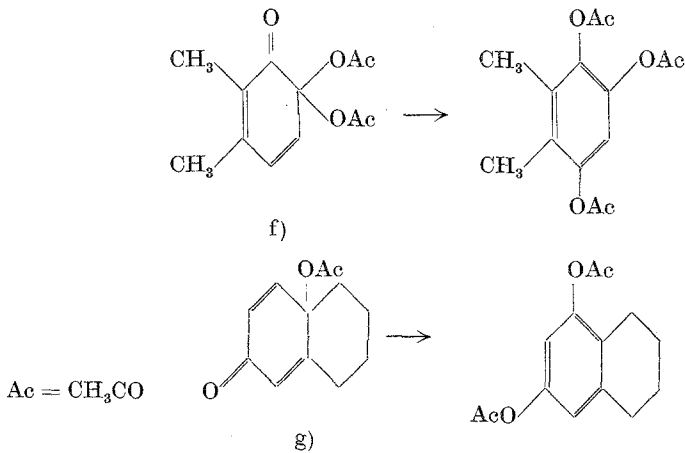
⁷ H. Budzikiewicz, W. Metlesics und F. Wessely, Mh. Chem. **91**, 117 (1960).

⁸ H. Budzikiewicz, Dissertat. Universität Wien, 1958.

⁹ B. Witkop und S. Goodwin, Experientia [Basel] **8**, 377 (1952).

¹⁰ F. Wessely, E. Zbiral und H. Sturm, Chem. Ber. **93**, 2480 (1960); Mh. Chem. **93**, 15 (1962).

¹¹ F. Wessely, E. Zbiral und J. Jörg, Mh. Chem. **94**, 227 (1963).

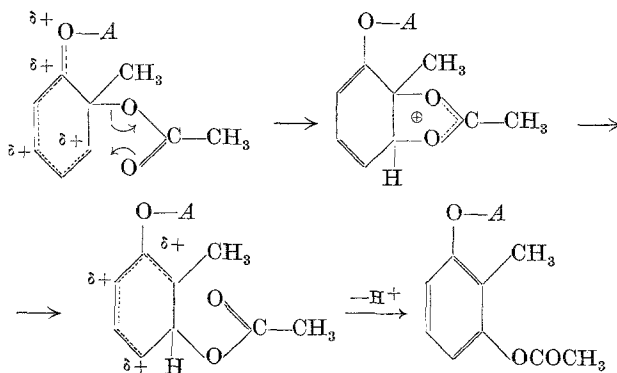


Über den Ablauf dieser Umlagerungsreaktionen hatte man bisher folgende Vorstellungen gewonnen:

1. Der erste Schritt besteht in einem Angriff der Antibase (*A*) am Carbonylsauerstoff des Kerns, was eine positive Aufladung des letzteren zur Folge hat (siehe Schema 2, links). Diese Vorstellung ist allgemein für sauer katalysierte Dienon—Phenol-Umlagerungen akzeptiert als die sowohl vom theoretischen wie vom experimentellen Standpunkt her bei weitem am besten vertretbare Interpretation^{3, 5, 8, 9}.

2. Im nächsten Schritt vollzieht sich die Umlagerung in der Hauptreaktion durch intramolekulare Wanderung der Acetatgruppe über eine Acetat-,brücke“ (Schema 2):

Schema 2



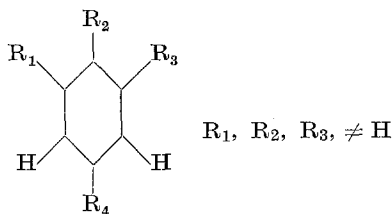
(Dies gilt für Umlagerungen in Äther und Acetanhydrid. Umlagerungen in einigen anderen Lösungsmitteln, wie Alkohol und Wasser, wo dies nicht dominierend der Fall ist und somit andere Produkte, oft komplexe

Gemische⁸, entstehen, werden in dieser Abhandlung nicht berücksichtigt.) Der intramolekulare Verlauf wurde durch Versuche in Diacetylsulfid bewiesen^{5, 7}. Die Wanderung über eine Acetat-, „brücke“ ist sterisch und elektronisch voraussehbar; sie erklärt auch die besonders leichte Wanderung der Acetatgruppe, verglichen mit anderen Gruppen^{5, 6, 8, 9}.

Diese beiden Erkenntnisse beantworten jedoch, ohne weitere Zusätze, nicht die Fragen: Warum wandert die Acetatgruppe bei der Umlagerung manchmal um eine, in anderen Fällen um zwei oder sogar um mehrere Stellen im Ring aus ihrer Ausgangs- in die Endposition? Erfolgen diese Wanderungen in einem einzigen direkten Schritt oder über mehrere? Was bestimmt den Richtungssinn der Wanderungen [siehe z. B. Schema 1, c), d)]?

Es soll nun gezeigt werden, daß es möglich ist, weitergehende Vorstellungen über den Ablauf dieser Reaktionen zu entwickeln, die es gestatten, das vorläufig noch verwirrende Bild zu klären, diese Fragen zu beantworten und die Hauptprodukte der Umlagerungen in den einzelnen Fällen vorauszusagen. Sie werden im folgenden in Form dreier nicht näher ableitbarer, jedoch plausibler Hypothesen dargebracht. Aus ihnen lassen sich für alle bekannten Umlagerungen in Acetanhydrid oder Äther die Hauptprodukte ableiten; weiterhin wurden auf Grund von ihnen gemachte Voraussagen inzwischen durch das Experiment bestätigt.

Zuvor soll eine empirische Regelmäßigkeit, die offenbar allen Hauptprodukten gemeinsam ist, festgehalten werden: Definiert man als „Vicinalgruppe“ diejenigen C-Atome des Kerns, die irgendwie substituiert sind und die zueinander vicinal stehen, also z. B. im System:



die C-Atome, welche die Substituenten R₁, R₂ und R₃ tragen, so erkennt man an den in Abb. 1 gegebenen Beispielen, daß die Endposition der wandernden Acetatgruppe nach der Umlagerung, zumindest im Hauptprodukt, stets der „Vicinalgruppe“, der sie vor der Umlagerung angehört hat, unmittelbar benachbart liegt. Die Erklärung dieses Phänomens ergibt sich aus der ersten der nun hinzukommenden Hypothesen:

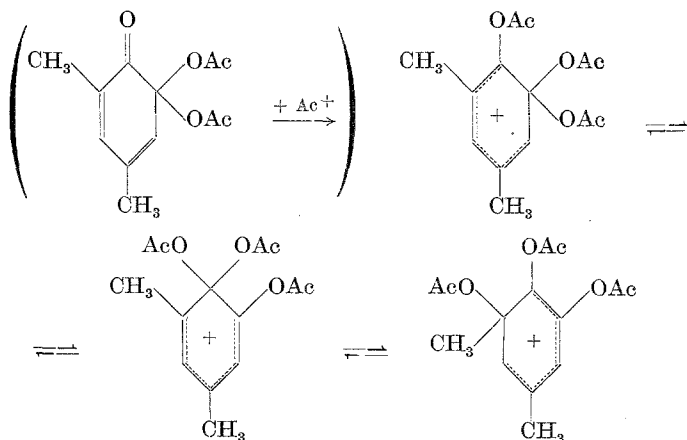
1. „Wanderungshypothese“: Die die Umlagerung vollziehenden Wanderungen der Acetatgruppe sind im wesentlichen reine 1,2-Wanderungen (d. h. schrittweise Wanderungen um jeweils ein Ringkohlen-

stoffatom, wie in Schema 2 gezeigt). Wanderungen um mehrere Ringpositionen werden über entsprechend viele solche Wanderungsschritte ausgeführt. Sobald die Acetatgruppe auf diese Weise eine Stellung erreicht hat, die durch Wasserstoff besetzt ist, wird dieser rasch, ehe weitere Wanderung eintritt, unter Aromatisierung abgespalten, wodurch die Umlagerung beendet ist. Die Annahme, daß in geringem Ausmaß Weiterwanderung der Acetatgruppe eintreten kann, bevor noch ein Proton abgespalten wird, erklärt die Bildung von geringfügigen Nebenprodukten, wie z. B. die von Toluhydrochinon aus 2-Methyl-o-chinolacetat³.

Die Bevorzugung der 1,2-Wanderung ist plausibel. Es muß sich bei den Wanderungen um eine nucleophile Reaktion des Carbonylsauerstoffs der Acetatgruppe mit dem durch den Katalysator hervorgerufenen elektrophilen Zentrum im Kern handeln (sonst bräuchte die Reaktion nicht durch Antibasen, welche am Kerncarbonyl angreifen, katalysiert werden). Dieses elektrophile Zentrum findet sich jedoch stets vorwiegend jeweils in den o- und p-Stellungen zur wandernden Acetatgruppe (vgl. Schema 2).

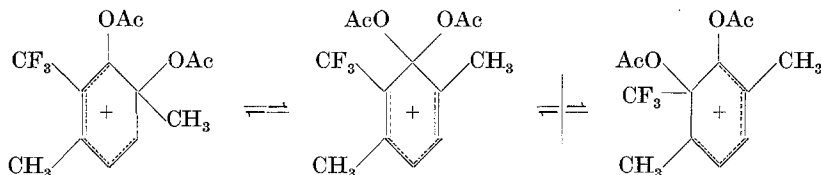
2. „Äquilibrierungshypothese“: Die Wanderung der Acetatgruppe in eine Stellung, die durch elektronenabgebende Substituenten, wie Alkyl- oder Acetoxy-Gruppen, besetzt ist, vollzieht sich um ein Vielfaches rascher als die Wanderung in eine durch Wasserstoff oder elektronenanziehende Gruppen besetzte Stellung. Dies bewirkt, daß sich, noch ehe der Acetatrest seine endgültige, d. h. durch Wasserstoff besetzte Stellung erreicht, ein Gleichgewicht zwischen allen jenen Strukturen einstellt, welche die wandernde Acetatgruppe an durch elektronenabgebende Reste besetzten C-Atomen derjenigen Vicinalgruppe tragen, aus der sie stammt, z. B. für den Fall einer durch Acetylium-Kation CH_3CO^+ katalysierten Reaktion, wie sie, wie später gezeigt werden wird, bei Umlagerungen in Acetanhydrid vorliegt:

Schema 3



Ein mit einem elektronenanziehenden Substituenten besetztes C-Atom innerhalb der Vicinalgruppe würde nach dem oben gesagten als Wanderungs- und Äquilibrierungssperre wirken; z. B.:

Schema 4



Die Äquilibrierungshypothese läßt sich folgendermaßen begründen: Elektronenabgebende Substituenten stabilisieren positive Ladungen, so daß diese an den durch solche Gruppen besetzten C-Atomen entsprechend den Regeln der Mesomerie dem Ladungsbetrag nach größer sind. Dadurch wird, entsprechend dem zuvor Gesagten über die Auslösung der Wanderungen, der Übertritt der Acetatgruppe auf solche C-Atome erleichtert.

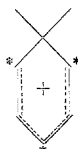
Man erkennt nun, daß für den Fall, wie er z. B. in Schema 4 dargestellt ist, wo (wegen des Vorhandenseins wanderungssperrender elektronenanziehender Substituenten in der Vicinalgruppe) nur *eine* Endposition, d. h. nur *ein* durch Wasserstoff besetztes C-Atom, vorhanden ist, welches die Acetatgruppe mittels einer 1,2-Wanderung aus einer am Gleichgewicht beteiligten Struktur erreichen kann, damit auch die Struktur des Umlagerungsproduktes eindeutig festgelegt ist.

Ist die wandernde Acetatgruppe hingegen beiderseits von den nächsten durch Wasserstoff besetzten Ringkohlenstoffatomen durch elektronenanziehende Substituenten abgeschnitten, so ist der Verlauf der Reaktion gegenwärtig nicht eindeutig vorhersehbar.

In dem bisher am häufigsten angetroffenen Fall jedoch, daß die Vicinalgruppe, welche die wandernde Acetatgruppe trägt, nur elektronenabgebende Substituenten, wie Alkyl- oder Acetoxyl-Gruppen enthält (vgl. Schema 3), kommen für die Acetatgruppe zwei Endpositionen, d. h. durch Wasserstoff besetzte C-Atome, in Betracht. Welche der beiden Möglichkeiten dann realisiert wird, behandelt die letzte Hypothese:

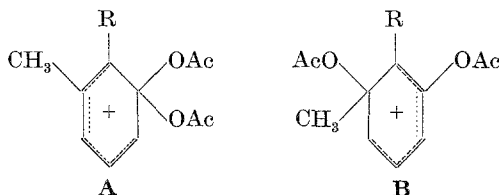
3. „Stabilisierungshypothese“: Es wird *die* Endposition bevorzugt, die aus der energieärmeren (und somit im Gleichgewicht in größerer Menge vorliegenden) Gleichgewichtsstruktur heraus erreicht werden kann. Der Energieinhalt der Strukturen wird hiebei bestimmt:

a) Durch die Stabilisierung oder Destabilisierung der positiven Ladung durch Ringsubstituenten. So stabilisieren elektronenabgebende Substituenten, wie Alkyl- oder Acetoxyl-Gruppen, in den durch * bezeichneten Stellungen im abgebildeten System:



die positive Ladung in charakteristischer Weise^{12, 13} und verringern so die Energie des Systems, während sie in den übrigen Stellungen ohne stärkeren Einfluß sind. Elektronenanziehende Substituenten, wie Cyanid-Gruppen usw., destabilisieren in analoger Weise.

b) Strukturtypen mit Acylalgruppierungen (z. B. **A**) werden als energiereicher angesehen als solche ohne (z. B. **B**). Diese Annahme steht mit einer Reihe experimenteller Beobachtungen qualitativ im Einklang.



Die Stabilisierungshypothese läßt sich, entsprechend dem *Curtin—Hammett*-Prinzip¹⁴, dessen Anwendung durch die Äquilibrierungshypothese gegeben ist, und dem zufolge gelten muß:

$$\frac{v_1}{v_2} = e^{\frac{|\Delta E| + |A_2| - |A_1|}{RT}}$$

wobei

ΔE = Differenz der freien Enthalpien der beiden in Frage kommenden Gleichgewichtsstrukturen,

v_1 = Zahl der Übertritte pro Zeiteinheit in die Endposition aus der energieärmeren Gleichgewichtsstruktur,

v_2 = dgl. aus der energiereicheren,

A_1 = freie Aktivierungsenthalpie des Übertritts in die Endposition aus der energieärmeren Gleichgewichtsstruktur,

A_2 = dasselbe aus der energiereicheren,

auch folgendermaßen formulieren:

$$|\Delta E| + |A_2| > |A_1|$$

¹² C. Ingold, "Structure and Mechanism in Org. Chem.", New York 1953.

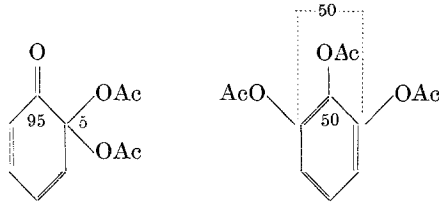
¹³ H. C. Brown und Y. Okamoto, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 1913 (1957); C. W. McGary, Y. Okamoto und H. C. Brown, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3043 (1955).

¹⁴ D. Y. Curtin, Record of Chem. Progr. **15**, 111 (1954); E. L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds", New York 1962, S. 237 ff.

Dieses Postulat ist allerdings gegenwärtig nicht weiter theoretisch herleitbar.

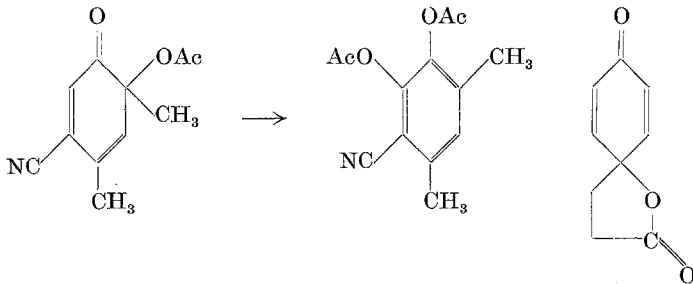
Sowohl Hypothese 2 wie Hypothese 3 konnten experimentell verifiziert werden:

Die BF_3 -katalysierte Umlagerung von mit ^{14}C markiertem unsubstituiertem *o*-Chinondiacetat in Acetanhydrid führte zu folgender Radioaktivitätsverteilung im entstehenden Pyrogallol¹⁵:



Dieses Resultat, welches auf Grund der Äquilibriumshypothese und der Annahme, daß die angreifende Antibase ein Acetyliumkation CH_3CO^+ ist, vorhergesagt wurde und sonst nur schwer erklärbar wäre, bestätigt die Richtigkeit der beiden Vorstellungen.

Weiters ergab sich unter Heranziehung aller drei Hypothesen für die Umlagerung des 2,4-Dimethyl-5-cyano-*o*-chinolacetats die Voraussage, daß hier, im Gegensatz zu den bisherigen Beobachtungen, wonach aus 2-Methyl-*o*-chinolacetaten mit freier 3-Stellung stets 2-Methyl-resorcine erhalten wurden, ein Brenzcatechinderivat entstehen sollte, was durch das Experiment tatsächlich bestätigt wurde¹⁶:



h)

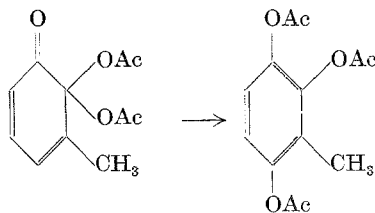
Wie man sich leicht überzeugen kann, ermöglichen die Hypothesen die Lösung des gestellten Problems: sie erlauben die Voraussage der Hauptprodukte sämtlicher bisher untersuchter Dienon—Phenol-Umlagerungen von Chinolacetaten und *o*-Chinondiacetaten, sofern diese —

¹⁵ G. Billek, J. Swoboda und F. Wessely, *Tetrahedron* [London] **18**, 909 (1962).

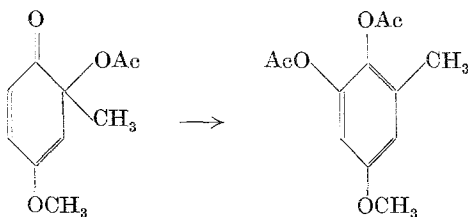
¹⁶ H. J. Sturm, Dissertat. Universität Wien, 1963.

und diese Einschränkung sei festgehalten — durch Wanderung der Acetatgruppe erfolgen, was allerdings die Regel ist. Nur in drei Fällen von Umlagerungen in Acetanhydrid, in welchen es sich um besondere chemische Konstitutionen handelte, wurden hierin Ausnahmen verzeichnet. Es sind dies das 2-Methoxy-4-formyl-o-chinolacetat, bei welchem Wanderung der Methoxygruppe und externe Addition eintritt³, das 2-Methyl-3-methoxy-o-chinolacetat, welches sich dimerisiert¹⁷, schließlich das Spirolacton IV (das hier mit betrachtet werden soll, wenngleich es nicht zu den Chinol,„acetaten“ gehört), wo eine Erleichterung der Wanderung des Carboxylatrestes durch Verbrückung sterisch unmöglich ist und daher externe Addition sowie Alkylwanderung stattfindet¹⁸. Alle sonstigen bisher untersuchten Beispiele von Umlagerungen in Acetanhydrid oder Äther verhalten sich „normal“, d. h. es tritt Acetatwanderung ein, und fallen somit unter das Gesagte.

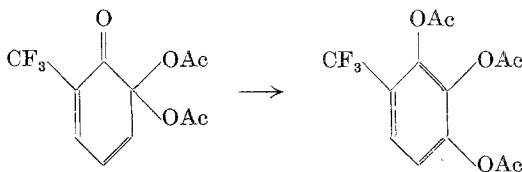
Für einige noch nicht untersuchte Fälle ergeben sich z. B. folgende Voraussagen:



i)



k)



l)

¹⁷ F. Wessely und V. Guth, unveröffentl. Versuche.

¹⁸ J. S. Davies, C. H. Hassall und J. A. Schofield, Chem. and Ind. 1963, 740.

Bei k) sollte die hohe Stabilisierungskraft der Methoxygruppe den Ausschlag geben.

Ein sicherer Beweis zugunsten der obigen Vorstellungen könnte mit Hilfe von ^{18}O geführt werden, indem z. B. sowohl nichtmarkiertes 4-Methyl- wie 5-Methyl-o-chinondiacetat [Schema 1, c), d)] mit Hilfe von markiertem Acetanhydrid in 5-Methyl-pyrogallol umgewandelt werden. Das aus 5-Methyl-o-chinon-diacetat gebildete 5-Methyl-pyrogallol müßte hierbei $\frac{1}{3}$ des ^{18}O -Gehaltes eines Acetanhydridsauerstoffs an der mittleren OH-Gruppe, das aus 4-Methyl-o-chinon-diacetat gebildete $\frac{2}{3}$ an beiden randständigen Hydroxylen zusammen besitzen; ansonsten dürfte bei beiden Verbindungen keine weitere Markierung aufscheinen. Alle anderen denkbaren Mechanismen der Umlagerungen, wie 1,3-Wanderungen, Fehlen der Äquilibration, externe Acetataddition, Wanderung des Acetatrestes unter intermediärer Abtrennung und Ausbildung eines assoziierten Ionenpaares, müßten zu anderen Verteilungen führen.

Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* und Herrn Doz. Dr. *O. Polansky* sei für fördernde Diskussionen und waches Interesse herzlich gedankt.