[8] J. J. RITTER & P. P. MINIERI, J. Amer. chem. Soc. *70*, 4045 (1948); L. W. HARTZEL & J. J. RITTER, *ibid.* *71*, 4130 (1949); R. M. LUSSKIN & J. J. RITTER, *ibid.* *72*, 5577 (1950).
[9] S. L. REID & D. B. SHARP, J. org. Chemistry *26*, 2567 (1961).
[10] H. E. BAUMGARTEN & J. M. PETERSEN, J. Amer. chem. Soc. *82*, 459 (1961).
[11] H. GNICHTEL, Chem. Ber. *99*, 1179 (1966).
[12] H. P. FISCHER, Dissertation Basel 1960.
[13] H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, Helv. *45*, 2539 (1962).
[14] C. A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, Helv. *46*, 1190 (1963).
[15] L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT, Organic Reactions *11*, 1 (1960) und die darin zitierte Literatur.
[16] E. H. HUNTRESS & H. C. WALTER, J. Amer. chem. Soc. *70*, 3702 (1948).
[17] E. SCHMIDT, Arch. Pharmaz. *236*, 334 (1898); A. L. C. FURNÉ, *ibid.* *236*, 243 (1898); H. RUMPEL, *ibid.* *237*, *222* (1899).
[18] E. STAHL, «Dünnschicht-Chromatographie», Springer-Verlag, Heidelberg 1962.
[19] A. WEISS, S. FALLAB & H. ERLENMEYER, Helv. *38*, 263 (1955).

103. Synthese von *rac-threo* und *rac-erythro*-α-(2,2-Dichloracetamido)-β-hydroxy-*p*-nitrohydrozimtaldehyd[1])

von **G. Zanetti** und **K. Vogler**

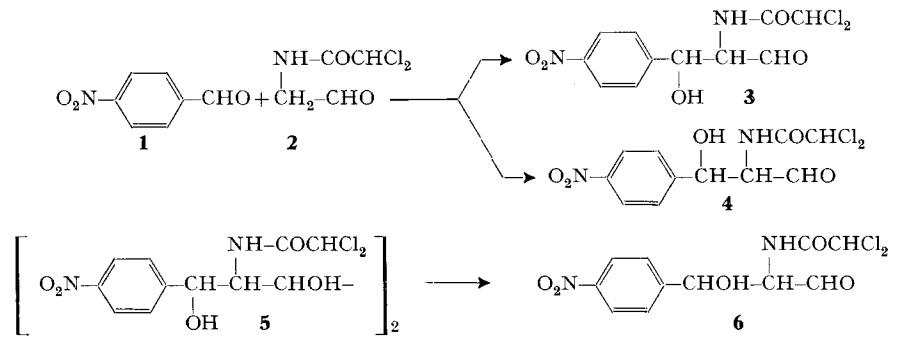
Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., A.G., Basel

(14. III. 69)

Summary. *rac-threo*-α-(2,2-Dichloroacetamido)-β-hydroxy-*p*-nitrohydrocinnamaldehyde (**3**) and *rac-erythro*-α-(2,2-dichloroacetamido)-β-hydroxy-*p*-nitrohydrocinnamaldehyde (**4**) were synthesized starting from α-acetamido-*p*-nitroacetophenone (**7**), and their structures were proved by reduction to *rac*-chloramphenicol (**19**) and *rac-erythro*-2-(2,2-dichloroacetamido)-1-(*p*-nitrophenyl)-1,3-propanediol (**14**) respectively. **3** exhibited only low antibacterial activity compared to *rac*-chloramphenicol (**19**).

Einleitung. – Der *rac-threo*-α-(2,2-Dichloracetamido)-β-hydroxy-*p*-nitrohydrozimtaldehyd (**3**) (vgl. Formelschema 1) ist in der Patentliteratur zweimal erwähnt, jedoch noch nie in sterisch einheitlicher Form erhalten worden.

Formelschema 1



[1]) Durch G. Z. vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweiz. Chem. Ges., Einsiedeln 28. 9. 68. Das Autoreferat ist bereits veröffentlicht worden [1].

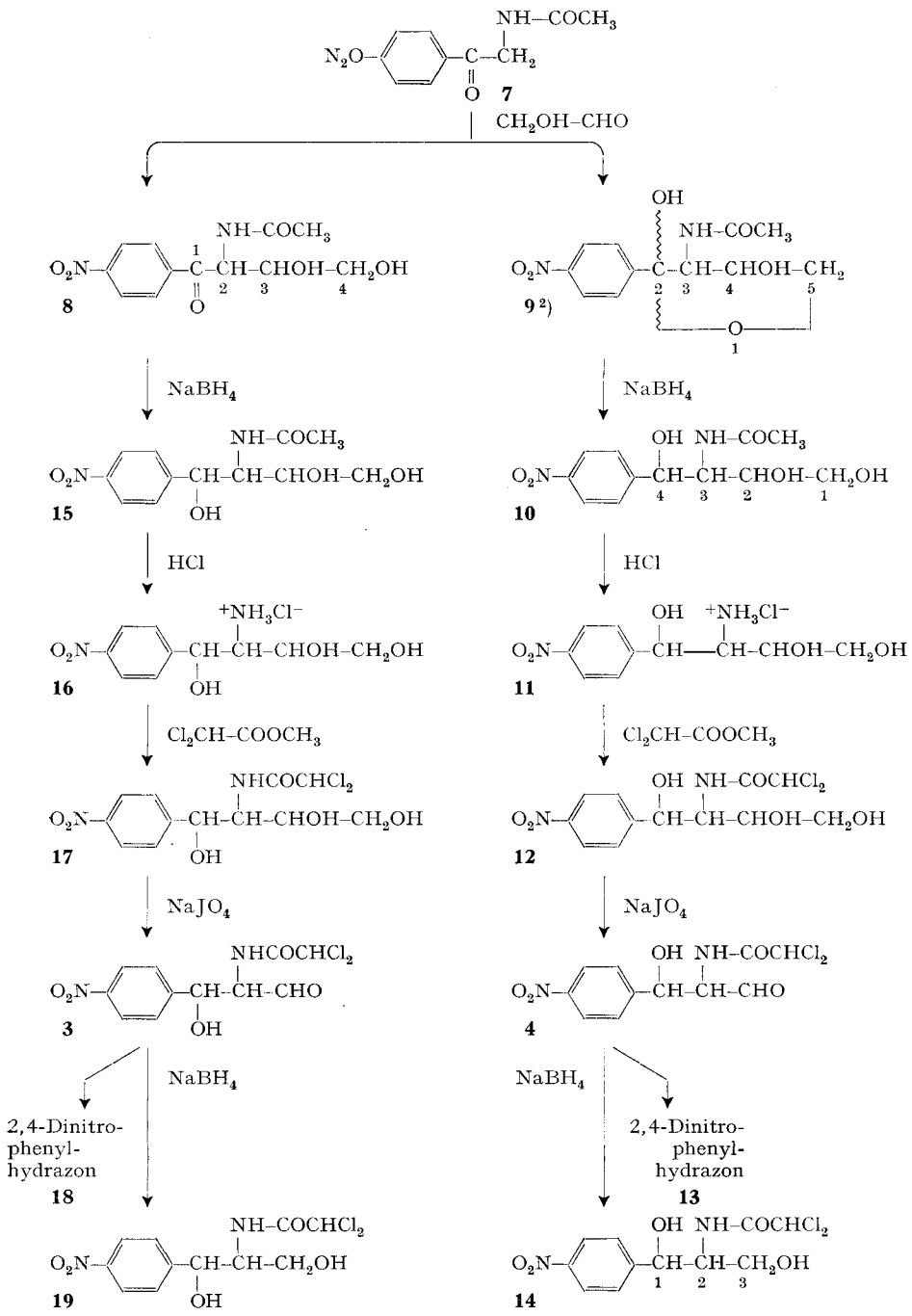
Forscher der Firma PARKE, DAVIS [2] sind durch Kondensation von *p*-Nitrobenzaldehyd (**1**) mit Dichloracetamidoacetaldehyd (**2**) zu einem Gemisch zweier Aldehyde gelangt, das zu ca. $^1/_3$ aus *rac-threo*-α-(2,2-Dichloracetamido)-β-hydroxy-*p*-nitrohydrozimtaldehyd (**3**) und zu ca. $^2/_3$ aus *rac-erythro*-α-(2,2-Dichloracetamido)-β-hydroxy-*p*-nitrohydrozimtaldehyd (**4**) besteht.

MATSUI & A. KOBAYASHI [3] haben aus 2,5-di-(2,2-Dichloracetamido)-1,6-dihydroxy-1,6-di-(*p*-nitrophenyl)-hexan-3,4-diol (**5**) durch Oxydation mit Zinktetraacetat oder Natriumperjodat den Aldehyd **6** hergestellt, der als 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 102–104° charakterisiert wurde. Der Aldehyd **6** ist antibakteriell wirksam, liegt aber – wie unsere Versuche zeigen – nicht in sterisch einheitlicher Form vor. Wir stellten uns daher die Frage nach der Grössenordnung der antibakteriellen Wirkung von sterisch einheitlichem **3** im Vergleich zu *rac*-Chloramphenicol (**19**) und ob der Aldehyd **3** *in vivo* eventuell zum *rac*-Chloramphenicol reduziert wird.

Resultate. – Unsere Versuche, den gewünschten Aldehyd **3** unter Erhaltung der Konfiguration an den beiden Asymmetriezentren aus einem β-Phenylserin-Derivat herzustellen, haben fehlgeschlagen. Oxydation von Chloramphenicol nach PFITZNER & MOFFATT [4] führte zu α-(2,2-Dichloracetamido)-*p*-nitrozimtaldehyd [5]. Wir haben uns daher für eine Totalsynthese entschieden, für die das von LONG & TROUTMAN [6] beschriebene α-Acetamido-*p*-nitro-acetophenon (**7**) als Ausgangsmaterial gewählt wurde.

Kondensation von **7** (vgl. Formelschema 2) mit Glykolaldehyd in Tetrahydrofuran-Wasser in Gegenwart von $^1/_{10}$ Äquivalent Natriumhydrogencarbonat führt zu einem Gemisch zweier Isomeren: *rac*-2-Acetamido-3,4-dihydroxy-1-(*p*-nitrophenyl)-1-butanon (**8**) und *rac*-3-Acetamido-2-(*p*-nitrophenyl)-tetrahydrofuran-2,4-diol (**9**). Die beiden Komponenten lassen sich mit Hilfe von abs. Tetrahydrofuran sehr schön trennen, in welchem **9** schwer, **8** dagegen leicht löslich ist. Das IR.- Spektrum von **8** weist bei 1700 cm^{-1} die Carbonylabsorptionsbande auf. Der Verbindung **9** ist eine cyclische Struktur zuzuschreiben, da im IR.-Spektrum keine Carbonylbande ersichtlich ist. Dass sich **8** und **9** nicht nur durch Keto-Form und cyclische Form, sondern auch noch durch die relative Konfiguration des Hydroxyls am C-3 bzw. C-4 in bezug auf die Acetamidogruppe unterscheiden, beweisen folgende Tatsachen. **8** kann durch Umkristallisieren aus Wasser oder Alkohol nicht in **9** übergeführt werden. Bei der Reduktion von **8** kann kein **10**, und nach Hydrolyse des Mutterlaugenproduktes von **10** mit Salzsäure kann kein **16** isoliert werden. Reduktion von **9** mit Natriumborhydrid in Methanol führt zum einheitlichen, kristallinen *rac*-3,4-*erythro*-3-Acetamido-4-(*p*-nitrophenyl)-1,2,4-butantriol (**10**). Bei dieser Reaktion wird ein weiteres Asymmetriezentrum in die Molekel eingeführt. Da das Endprodukt ein Racemat sein wird und das Asymmetriezentrum am C-2 im Verlaufe der Synthese verschwindet, muss schliesslich nur noch bewiesen werden, ob die Acetamidogruppe am C-3 und das Hydroxyl am C-4 *erythro*- oder *threo*-Konfiguration besitzen. Hydrolyse von **10** in kochender 5-proz. Salzsäure führt zum *rac*-3,4-*erythro*-3-Amino-4-(*p*-nitrophenyl)-1,2,4-butantriol-hydrochlorid (**11**), welches in Methanol mit Dichloressigsäure-methylester und Triäthylamin *rac*-3,4-*erythro*-3-(2,2-Dichloracetamido)-4-(*p*-nitrophenyl)-1,2,4-butantriol (**12**) ergibt. Die Glykolspaltung von **12** erfolgt in Tetrahydrofuran-Wasser mit einem Äquivalent Natriumperjodat. Der erhaltene *rac*-

Formelschema 2



2) Numerierung als Tetrahydrofuranderivat.

erythro-α-(2,2-Dichloracetamido)-β-hydroxy-*p*-nitrohydrozimtaldehyd (**4**) stellt einen farblosen Schaum dar und liefert das 2,4-Dinitrophenylhydrazon **13**. Der Beweis, dass es sich in diesem Fall um den Aldehyd mit *erythro*-Konfiguration handelt, erbringt die Reduktion von **4** mit Natriumborhydrid in Methanol, wobei *rac-erythro*-2-(2,2-Dichloracetamido)-1-(*p*-nitrophenyl)-1,3-propandiol (**14**) in 83-proz. Ausbeute erhalten wird.

Reduktion des Ketons **8** mit Natriumborhydrid in Methanol liefert *rac*-3,4-*threo*-3-Acetamido-4-(*p*-nitrophenyl)-1,2,4-butantriol (**15**), das noch nicht kristallin erhalten wurde. Wenn man **15** ohne weitere Reinigung durch Kochen in 5-proz. Salzsäure desacetyliert, kann einheitliches *rac*-3,4-*threo*-3-Amino-4-(*p*-nitrophenyl)-1,2,4-butantriol-hydrochlorid (**16**) in ca. 30-proz. Ausbeute isoliert werden. **16** ergibt in Methanol mit Dichloressigsäure-methylester und Triäthylamin *rac*-3,4-*threo*-3-(2,2-Dichloracetamido)-4-(*p*-nitrophenyl)-1,2,4-butantriol (**17**).

Die Massenspektren von **17** und **12** sind identisch. Das Molekel-Ion tritt in beiden Spektren nicht auf. Das schwerste Ion mit dem Signal bei Masse 291 entsteht aus **17** bzw. **12** durch Abspaltung von $\cdot CHOH\text{–}CH_2OH$.

Aus **17** wird durch Glykolspaltung mit Natriumperjodat *rac-threo*-α-(2,2-Dichloracetamido)-β-hydroxy-*p*-nitrohydrozimtaldehyd (**3**) ohne weitere Reinigung nach Umfällen aus Essigester-Petroläther als amorphes Pulver erhalten.

Das IR.-Spektrum zeigt bei 1732 cm^{-1} die Carbonylabsorptionsbande. Im Massenspektrum ist das Molekel-Ion nicht ersichtlich. Die beiden Signale mit den Massen 302 und 291 entsprechen den Ionen, welche aus **3** durch Abspaltung von Wasser bzw. $\cdot CHO$ entstehen.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von **3** schmilzt bei 221–222° (Lit. [3]: Smp. 102 bis 104°). Reduktion von **3** mit Natriumborhydrid in Methanol ergibt in 84-proz. Ausbeute *rac*-Chloramphenicol (**19**), womit die *threo*-Konfiguration an den Asymmetriezentren von **3** bewiesen ist. Das NMR.- und das Massenspektrum von **19** sind mit den Spektren des natürlichen Chloramphenicols identisch.

Im NMR.-Spektrum von **19** erscheint das Benzyl-Proton nach Austausch mit Deuteriumoxid als Dublett bei 5 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt 2 Hz (*threo*-Form), bei der *rac-erythro*-Form (**14**) dagegen 7,5 Hz. Im Massenspektrum von **19** tritt wiederum das Fragment mit der Masse 291 auf, das aus **19** durch Abspaltung von $\cdot CH_2OH$ entsteht. Die beiden Signale mit den Massen 323 und 305 entsprechen dem $(M+H)$-Ion bzw. einem Ion, das durch Wasserabspaltung aus dem $(M+H)$-Ion gebildet wird.

Die antibakterielle Wirkung *in vitro* von **3**, **19** und von D-Chloramphenicol auf einige Bakterien ist in der Tabelle zusammengestellt. **3** ist bei *Shigella flexneri, Salmonella enteritidis* und *Klebsiella pneumoniae* antibakteriell wirksam, jedoch sind die Aktivitäten im Vergleich zu denjenigen von **19** und D-Chloramphenicol sehr gering. Im Tierversuch an der mit *Escherichia coli* infizierten Maus zeigte **3** nach oraler Verabreichung $^1/_{10}$ der Wirksamkeit von **19**. Die Frage, ob diese geringe *in-vivo*-Aktivität von **3** tatsächlich auf dessen teilweise Reduktion zum *rac*-Chloramphenicol (**19**) zurückzuführen ist, bleibt noch offen.

Frl. Dr. E. BÖHNI von unserer medizinischen Forschungs-Abt. hat uns die mikrobiologischen Resultate geliefert; Frl. Dr. M. GROSJEAN, den Herren Dres. L. CHOPARD-DIT-JEAN, G. ENGLERT, W. ARNOLD, W. VETTER und Herrn W. MEISTER verdanken wir die Aufnahme und Interpretation der IR.-, NMR.- und Massenspektren und Herrn Dr. A. DIRSCHERL die Mikroanalysen. Herr J. NÄGELI half uns bei der Ausführung der Experimente.

Antibakterielle Wirkung in vitro *charakterisiert durch die minimale Konzentration in γ/ml für A = Abtötung und H = Hemmung*

Bakterien	3		DL-Chloramphenicol (19)		D-Chlor-amphenicol	
	H	*A*	*H*	*A*	*H*	*A*
Shigella flexneri	156	>312	1,25	>312	<2,5	78
Salmonella typhimurium	>312	>312	39	>312	10	>312
Salmonella enteritidis	312	>312	19,5	>312	10	>312
Klebsiella pneumoniae	312	>312	5	>312	<2,5	>312
Escherichia coli	>312	>312	19,5	>312	10	312
Diplococcus pneumoniae	>312	>312	39	>312	39	>312
Staphylococcus aureus	>312	>312	78	>312	10	>312

Experimentelles[3]). – rac-*2-Acetamido-3,4-dihydroxy-1-*(p-*nitrophenyl*)*-1-butanon* (**8**) *und* rac-*3-Acetamido-2-*(p-*nitrophenyl*)*-tetrahydrofuran-2,4-diol* (**9**). Eine Lösung von 44,4 g α-Acetamido-p-nitroacetophenon (**7**) [6], 18,0 g Glykolaldehyd und 1,7 g Natriumhydrogencarbonat in 350 ml Tetrahydrofuran-Wasser (5:2) wurde 5 Std. bei 35° und 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt, die wässerige Lösung mit 200 ml Wasser verdünnt, das ausgefallene **9** abgenutscht und das Filtrat mit 400 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser gewaschen und ohne Trocknen im Vakuum eingedampft. Der Trockenrückstand wurde in 600 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und die Mischung 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das ungelöste **9** wurde abgetrennt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Essigester wurden 23,3 g (41% d.Th.) **8** als schwach gelbe Kristalle vom Smp. 151–152° erhalten.

$C_{12}H_{14}N_2O_6$ (282,25) Ber. C 51,06 H 5,00 N 9,93% Gef. C 51,01 H 5,12 N 9,88%

Die beiden Fraktionen von **9** wurden vereinigt und aus Alkohol umkristallisiert: 14,0 g (25%) farblose Kristalle; Smp. 159–160°.

$C_{12}H_{14}N_2O_6$ (282,25) Ber. C 51,06 H 5,00 N 9,93% Gef. C 51,29 H 5,09 N 9,97%

rac-*3,4-*erythro-*3-Acetamido-4-*(p-*nitrophenyl*)*-1,2,4-butantriol* (***10***). Eine Suspension von 8,4 g **9** in 50 ml Methanol wurde unter Rühren bei 0 bis −3° mit einer Lösung von 3,4 g Natriumborhydrid in 50 ml Wasser versetzt, wobei allmählich Lösung eintrat. Die Lösung wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend unter Eiskühlung mit 3N Salzsäure kongosauer gestellt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt. Nach einer Stunde Stehen bei Raumtemperatur kristallisierte **10** aus, wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert: 5,1 g (60%) farblose Kristalle. Smp. 196–197°.

$C_{12}H_{16}N_2O_6$ (284,26) Ber. C 50,70 H 5,67 N 9,86% Gef. C 50,57 H 5,74 N 9,77%

rac-*3,4-*erythro-*3-Amino-4-*(p-*nitrophenyl*)*-1,2,4-butantriol-hydrochlorid* (***11***). 12,0 g **10** wurden in 120 ml 5-proz. Salzsäure 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml abs. Alkohol gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisieren aus Methanol wurden 11,0 g (94%) **11** als farblose Kristalle vom Smp. 238–239° Zers. erhalten.

$C_{10}H_{15}ClN_2O_5$ (278,69) Ber. C 43,09 H 5,43 N 10,05% Gef. C 43,28 H 5,66 N 10,02%

rac-*3,4-*erythro-*3-(2,2-Dichloracetamido)-4-*(p-*nitrophenyl*)*-1,2,4-butantriol* (***12***). Eine Lösung von 11,7 g **11**, 4,3 g Triäthylamin und 12,0 g Dichloressigsäure-methylester in 200 ml abs. Methanol wurde 70 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die klare Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl kristallisierte beim Verreiben in 100 ml Wasser. Nach 2 Std. Stehen im Kühlschrank wurde **12** abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert: 14,2 g (96%) farblose Kristalle. Smp. 167–168°.

$C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_6$ (353,16) Ber. C 40,81 H 3,99 N 7,93% Gef. C 40,65 H 4,07 N 7,88%

[3]) Die Smp. wurden auf einem Apparat nach TOTTOLI bestimmt und sind korrigiert.

rac-erythro-α-(*2,2-Dichloracetamido*)-β-*hydroxy*-p-*nitrohydrozimtaldehyd* (**4**). Eine Lösung von 5,7 g **12** in 90 ml Tetrahydrofuran-Wasser (2:1) wurde unter Rühren bei 2° im Laufe von 30 Min. mit einer Lösung von 3,6 g Natriumperjodat in 50 ml Wasser versetzt. Nach 20 Std. Stehen im Kühlschrank wurde das Tetrahydrofuran im Vakuum bei 25° entfernt und das ausgefallene Öl mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 25° eingedampft: 5,1 g (98%) **4** als farbloser Schaum.

2,4-Dinitrophenylhydrazon ***13***: Gelbe Nadeln aus Alkohol. Smp. 206–207° Zers. (Lit. [3] Smp. 102–104°).

$C_{17}H_{14}Cl_2N_6O_8$ (501,24) Ber. C 40,74 H 2,82 N 16,77% Gef. C 40,84 H 2,80 N 16,69%

rac-erythro-*2*-(*2,2-Dichloracetamido*)-*1*-(p-*nitrophenyl*)-*1,3-propandiol* (***14***). Eine Lösung von 4,2 g **4** in 50 ml Methanol wurde unter Rühren bei 0 bis – 3° mit einer Lösung von 990 mg Natriumborhydrid in 50 ml Wasser tropfenweise versetzt. Anschliessend wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und darauf unter Eiskühlung mit 3N Salzsäure auf Kongo angesäuert, wobei Kristallisation eintrat. Nach 1 Std. bei 0° wurde **14** abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert: 3,5 g (83%) farblose Kristalle. Smp. 176–177° (Lit. [7]: Smp. 172,5–173,5°).

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (323,14) Ber. C 40,89 H 3,74 N 8,67% Gef. C 40,99 H 3,78 N 8,65%

rac-*3,4*-threo-*3-Amino-4*-(p-*nitrophenyl*)-*1,2,4-butantriol-hydrochlorid* (***16***). Eine Suspension von 11,3 g **8** in 70 ml Methanol wurde unter Rühren bei 0 bis – 3° mit einer Lösung von 4,5 g Natriumborhydrid in 70 ml Wasser versetzt, dabei trat allmählich Lösung ein. Die Lösung wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und darauf unter Eiskühlung mit 3N Salzsäure kongosauer gestellt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt und die wässerige Lösung mit vier 100-ml-Portionen *n*-Butanol extrahiert. Die Butanolphasen wurden viermal mit je 50 ml Wasser gewaschen, vereinigt und im Vakuum abgedampft, wobei 11,0 g (96%) *rac*-3,4-*threo*-3-Acetamido-4-(*p*-nitrophenyl)-1,2,4-butantriol (**15**) als gelbes Öl erhalten wurden.

Eine Lösung von 11,0 g **15** in 110 ml 5-proz. Salzsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend abgedampft. Nach Umkristallisieren aus Methanol-abs. Alkohol wurden 3,1 g (29%) **16** als farblose Kristalle vom Smp. 234–235° (Zers.) erhalten.

$C_{10}H_{15}ClN_2O_5$ (278,69) Ber. C 43,09 H 5,43 N 10,05% Gef. C 43,12 H 5,43 N 10,07%

rac-*3,4*-threo-*3*-(*2,2-Dichloracetamido*)-*4*-(p-*nitrophenyl*)-*1,2,4-butantriol* (***17***). Eine Lösung von 5,8 g **16** und 2,1 g Triäthylamin in 100 ml abs. Methanol wurde mit 6,0 g Dichloressigsäuremethylester versetzt und 70 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Methanol wurde im Vakuum abgedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisierte beim Verreiben in 50 ml Wasser. Nach 2 Std. Stehen im Kühlschrank wurde **17** abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert: 6,4 g (87%) farblose Kristalle. Smp. 177–178°.

$C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_6$ (353,16) Ber. C 40,81 H 3,99 N 7,93% Gef. C 41,10 H 4,09 N 7,85%

rac-threo-α-(*2,2-Dichloracetamido*)-β-*hydroxy*-p-*nitrohydrozimtaldehyd* (***3***). Eine Lösung von 5,7 g **17** in 120 ml Tetrahydrofuran-Wasser (3:1) wurde unter Rühren bei 2° im Laufe von 30 Min. mit einer Lösung von 3,6 g Natriumperjodat in 75 ml Wasser versetzt und 20 Std. im Kühlschrank stehengelassen. Das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum bei 25° abgedampft und das ausgeschiedene Öl mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 25° eingedampft. Umfällen des Rückstandes aus Essigester-tiefsiedendem Petroläther ergab 5,1 g (98%) **3** als farbloses, amorphes Pulver.

2,4-Dinitrophenylhydrazon ***18***: Gelbe Nadeln aus Essigester. Smp. 221–222° (Lit. [3]: Smp. 102–104°).

$C_{17}H_{14}Cl_2N_6O_8$ (501,24) Ber. C 40,74 H 2,82 N 16,77% Gef. C 41,07 H 2,95 N 16,40%

rac-*Chloramphenicol* (***19***). Eine Lösung von 1,9 g **3** in 30 ml Methanol wurde unter Rühren bei 0 bis – 3° mit einer Lösung von 380 mg Natriumborhydrid in 30 ml Wasser versetzt und $1^1/_2$ Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit 1N Salzsäure kongosauer gestellt und 1 Std. bei 0° stehengelassen. Das auskristallisierte **19** wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert: 1,6 g (84%) farblose Kristalle. Smp. 151–152° (Lit. [7]: Smp. 150,5–151,5°).

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	Ber. C 40,89	H 3,74	Cl 21,94	N 8,67%
(323,14)	Gef. ,, 41,14	,, 3,88	,, 21,85	,, 8,64%

LITERATURVERZEICHNIS

[1] G. ZANETTI & K. VOGLER, Chimia *22*, 494 (1968).
[2] PARKE, DAVIS & Co., Brit. Pat. 708703 (1954).
[3] M. MATSUI & A. KOBAYASHI, Jap. Pat. 17228 (1960).
[4] K. E. PFITZNER & J. G. MOFFATT, J. Amer. chem. Soc. *85*, 3027 (1963).
[5] K. EITER & E. SACKL, Mh. Chem. *83*, 123 (1952).
[6] L. M. LONG & H. D. TROUTMAN, J. Amer. chem. Soc. *71*, 2473 (1949).
[7] J. CONTROULIS, M. C. REBSTOCK & H. M. CROOKS, J. Amer. chem. Soc. *71*, 2463 (1949).

104. Induktive und sterische Effekte bei der BECKMANN-CHAPMAN-Umlagerung von Alkyl-ketoxim-pikryläthern

von **H. P. Fischer** und **F. Funk-Kretschmar**

Technisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(11. XII. 68)

Summary. The rates of the BECKMANN-CHAPMAN rearrangement of the ketoximpicryl-ethers **1a–1k** in 1,4-dichlorobutane are correlated with parameters describing the bulk of the substituted groups R and R'. From regression analyses it is concluded that the relative rate constants are mainly controlled by steric contributions in the ground state, such as geminal interactions of R with R' and vicinal interactions of R' with O–X, and less by inductive effects.

Conformational equilibria between (*Z*)- and (*E*)-isomers of N-alkyl-N-picryl-amids have been studied by NMR. in several solvents.

Relative Reaktionsgeschwindigkeiten von BECKMANN-Umlagerungen [1] [2] **1** → **4**, bzw. **1** → **6**, **1** → **7** (s. Formelschema), sind von der Natur der wandernden Gruppe R und der fixen Gruppe R' [3], der nucleofugen Aktivität der Gruppe OX [4] und der Polarität des Lösungsmittels [5] abhängig. Die Gruppen R und R' beeinflussen die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (RGK) durch Induktion, weil der Übergangszustand *UZ* der 1,2-Verschiebung kationischen Charakter aufweist [2] [6]. Neben polaren Effekten können Unterschiede in den RGK auch auf sterische Wechselwirkungen zwischen R und R' im Grundzustand zurückgeführt werden. Es ist unter anderem anzunehmen, dass abstossende Wechselwirkungen zwischen voluminösen Substituenten R und R' den R–C–R'-Winkel spannen [7] [8] [9], sodass die Energie des Systems gehoben wird[1]). Da diese Wechselwirkungen bei der Umlagerung **1** → **2**, bzw. **1** → **3** infolge topologischer Veränderungen nachlassen, können relative Reaktionsgeschwindigkeiten der Umlagerung durch die sterischen Spannungen beeinflusst werden[2]). Um semiquantitativ zu bestimmen, in welchem Ausmass die beiden genannten Effekte zur Reaktivität von **1** beitragen, wurde die Kinetik der BECKMANN-CHAPMAN-Umlagerung [6] [12] der α-alkyl-substituierten Oxim-pikryläther **1a–1k** (X = Pikryl) in 1,4-Dichlorbutan systematisch untersucht. Eine Regressionsanalyse auf statistischer Basis sollte aufzeigen, ob die Logarithmen der relativen RGK eher von Parametern für die sterisch bedingten, geminalen Alkyl-Wechselwirkungen an

[1]) Zur Abhängigkeit der Energie eines Systems von der Winkelspannung bei Methanal vgl. [10].

[2]) Der Effekt ist mit der Beschleunigung der Solvolyse stark verzweigter Alkylhalogenide gegenüber unverzweigten Alkylhalogeniden vergleichbar [11].