

FERDINAND BOHLMANN und WOLFGANG LACHE

Lupinen-Alkaloide, XXVII¹⁾

Über den Einfluß von Aminogruppen auf die Solvolysegeschwindigkeit von Estern

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 21. Dezember 1963)

Für Konfigurationsuntersuchungen wird die Solvolysegeschwindigkeit von Aminoalkohol-azobenzolcarbonsäureestern untersucht. Auch hier werden die äquatorialen Ester stets schneller solvolysiert als die axialen. Auffällig ist lediglich die starke Beschleunigung der Reaktion auch durch entfernter stehende Amino- und Lactamgruppen.

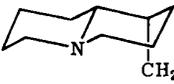
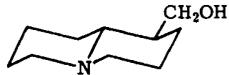
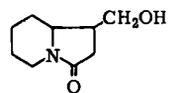
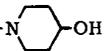
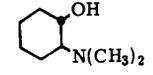
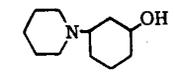
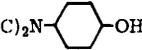
Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Konfiguration von Hydroxy-chinolizidinen haben wir vor einiger Zeit die Solvolyse der Azobenzolcarbonsäure-ester herangezogen²⁾. Da die Solvolyse derartiger Ester UV-spektroskopisch verfolgt werden kann, ist diese Methode sehr geeignet, wenn nur geringe Substanzmengen verfügbar sind. Auffällig war die relativ große Solvolysegeschwindigkeit im Vergleich zu einfachen Estern ohne Aminogruppen. Es war daher wünschenswert, derartige Einflüsse genauer zu untersuchen. Beim Studium der Literatur findet man praktisch keine derartigen vergleichenden Untersuchungen; lediglich bei einigen Estern des Dimethylaminoäthanolis liegen einige Ergebnisse vor^{3,4)}. So wird z. B. das Dimethylamino-äthylbenzoat etwa 5mal schneller verseift als Äthylbenzoat. Als zunächst naheliegende Deutung wird eine nucleophile Katalyse⁵⁾ nach nebenstehendem Schema angenommen.



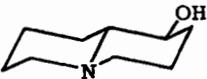
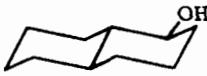
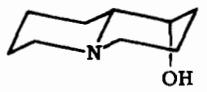
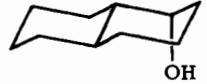
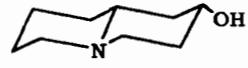
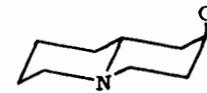
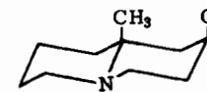
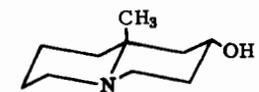
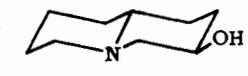
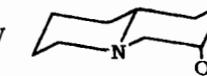
Um zu prüfen, ob diese Hypothese zutrifft, haben wir die Struktur der Ester systematisch variiert und die Solvolysegeschwindigkeiten bestimmt. Zum Vergleich wurden möglichst ähnlich gebaute Verbindungen ohne Stickstofffunktion herangezogen, da bekanntlich sterische Einflüsse die Solvolyse sehr stark beeinflussen⁶⁻⁸⁾. Wie die Ergebnisse zeigen (Tab. 1), beobachtet man in allen Fällen eine pseudomolekulare Reaktion.

- 1) XXVI. Mitteil.: F. BOHLMANN und O. SCHMIDT, Chem. Ber. 97, 1354 [1964].
- 2) F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, O. SCHMIDT und W. REUSCHE, Chem. Ber. 94, 1767 [1961].
- 3) B. HANSEN, Acta chem. scand. 12, 324 [1958]; 16, 1927 [1962].
- 4) E. SCHÄTZLE, M. ROTTENBURG und M. THÜRKAUF, Helv. chim. Acta 42, 1708 [1959].
- 5) M. BENDER, Y. CHOW und F. CHLOUPEK, J. Amer. chem. Soc. 80, 5380 [1958].
- 6) W. HÜCKEL, Liebigs Ann. Chem. 533, 128 [1938].
- 7) F. BECKER, Z. Naturforsch. 16b, 236 [1961].
- 8) M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, S. 220, John Wiley and Sons, Inc., New York 1956.

Tab. 1. Solvolysegeschwindigkeit von Azobenzolcarbonsäureestern bei 19°

Alkohol	Hydrolyse (Dioxan/Wasser 3:2)		Methanolyse	
	0.2n KOH <i>k</i> · 10 ³	0.02n KOH <i>k</i> · 10 ⁴	0.2n NaOCH ₃ <i>k</i> · 10 ³	0.02n NaOCH ₃ <i>k</i> · 10 ⁴
I (H ₃ C) ₂ N · CH ₂ · CH ₂ OH	—	5.25	—	9.30
II (H ₃ C) ₂ CH · CH ₂ · CH ₂ OH	—	0.80	—	1.40
III HC ≡ C · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ OH	—	1.78	—	—
IV  N · CH ₂ · C ≡ C · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ OH	1.45	1.40	—	4.65
V  N · CH ₂ OH	—	0.90	—	1.90
VI  N · CH ₂ · CH ₂ OH	1.71	1.12	—	0.65
VII  N · CH ₂ · CH ₂ OH	1.40	0.9	—	1.11
VIII  N · CH ₂ · CH ₂ OH	—	9.0	—	—
IX  OH	0.15	—	—	0.17
X H ₃ C · N  OH	0.90	—	—	1.28
XI H ₃ C · CH ₂ · N  OH	1.83	—	—	2.30
XII  OH N(CH ₃) ₂	0.14	—	—	0.20
XIII  OH	0.50	—	—	0.98
XIV (H ₃ C) ₂ N  OH	0.48	—	—	0.98

Tab. 1 (Fortsetzung)

Alkohol	Hydrolyse (Dioxan/Wasser 3:2)		Methanolyse	
	0.2 n KOH $k \cdot 10^3$	0.02 n KOH $k \cdot 10^4$	0.2 n NaOCH ₃ $k \cdot 10^3$	0.02 n NaOCH ₃ $k \cdot 10^4$
XV 	0.73	—	1.00	—
XVI 	0.042	—	0.05	—
XVII 	0.14	—	0.013	—
XVIII 	0.092	—	≤0.005	—
XIX 	0.74	—	2.3	—
XX 	0.12	—	0.2	—
XXI 	0.53	—	0.17	—
XXII 	0.27	—	0.37	—
XXIII 	0.52	—	1.8	—
XXIV 	2.81	—	4.4	—
XXV 	0.67	—	0.09	—

Tab. 1 (Fortsetzung)

Alkohol	Hydrolyse (Dioxan/Wasser 3:2)		Methanolyse		
	0.2n KOH <i>k</i> · 10 ³	0.02n KOH <i>k</i> · 10 ⁴	0.2n NaOCH ₃ <i>k</i> · 10 ³	0.02n NaOCH ₃ <i>k</i> · 10 ⁴	
XXVI	13(a)-Hydroxy-lupinin	—	—	0.12	—
XXVII	13(a)-Hydroxy-sparteïn	—	—	0.11	—
XXVIII	13(a)-Hydroxy-17- oxo-sparteïn	—	—	0.88	—
XXIX	13(e)-Hydroxy- α - isolupinin	—	—	0.77	—
XXX	13(e)-Hydroxy-17- oxo-lupinin	—	—	10.0	—
XXXI	13(e)-Hydroxy-lupinin	—	—	1.6	—
XXXII	13(e)-Hydroxy-sparteïn	—	—	1.5	—

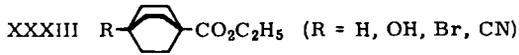
Wie schon das Paar Lupinin/epi-Lupinin (VI, VII) zeigt, kann die innermolekulare nucleophile Katalyse nicht wesentlich sein: nur im Ester des Lupinins ist sterisch eine entsprechende Wechselwirkung möglich. Zahlreiche andere Beispiele zeigen, daß auch in solchen Fällen, wo aus sterischen Gründen keine innermolekulare Wechselwirkung möglich ist, etwa gleiche Beschleunigungen der Solvolyse zu beobachten sind. So wird z. B. auch der Ester von XII langsamer verseift als die Ester von X und XIV, obwohl gerade beim XII-Ester eine besonders günstige Stellung der Estergruppe zur Aminogruppe gegeben ist. Wirksam wird hier offenbar nur die sterische Behinderung, die etwa der einer Isopropylgruppe zu entsprechen scheint. Bei Berücksichtigung derartiger sterischer Faktoren ist eine Zuordnung von axialen und äquatorialen Estern mit Hilfe der Solvolysesgeschwindigkeit möglich. Beim Vorliegen eines Epimerenpaares ist die Entscheidung eindeutig. Bemerkenswert ist, daß die Unterschiede bei der Methanolyse ausgeprägter sind als bei der Hydrolyse, besonders beim Vergleich axialer und äquatorialer Ester. Offenbar ist die Methanolyse empfindlicher auf sterische Einflüsse. Wie die Beispiele VIII, XXVIII und XXX zeigen, wirkt eine Amidgruppierung noch stärker beschleunigend auf die Solvolyse als eine Aminogruppe. Um zu entscheiden, ob auch bei sehr großer Entfernung der Aminogruppe noch eine Wirkung zu beobachten ist, werden die Ester des Steroidalkaloids Demissidin und der des Cholestanols in ihrer Solvolysesgeschwindigkeit verglichen: für beide Ester findet man die gleiche Geschwindigkeit.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß eine Amino- oder Lactamgruppe, die durch drei bis fünf Bindungen von einer Estergruppe getrennt ist, die Solvolyse eindeutig beschleunigt. Da die Deutung dieses Effektes als innermolekulare nucleophile Katalyse⁵⁾ nicht zutreffen kann, haben wir untersucht, ob evtl. eine bimolekulare Aminkatalyse möglich ist. Der Zusatz eines tertiärenamins beeinflusst die Solvolysesgeschwindigkeit jedoch nicht. Demnach bleibt als einzig mögliche Erklärung, eine direkte Feldwirkung der Amino- oder Lactamgruppe oder eine indirekte über Lö-

Tab. 2. Azobenzolcarbonsäureester

Alkohol	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
I	72.5°	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ (297.3)	Ber. 68.66 Gef. 69.03	6.44 6.42	14.13 14.04
II	63°	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ (296.4)	Ber. 72.94 Gef. 73.29	6.80 7.07	9.45 9.96
IV	60°	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂ (389.5)	Ber. 74.01 Gef. 74.39	6.99 7.08	10.79 10.60
VI	81°	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ (377.5)	Ber. 73.18 Gef. 73.26	7.21 7.22	11.13 10.84
VII	106°	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ (377.5)	Ber. 73.18 Gef. 73.43	7.21 7.28	11.13 10.85
XII	69°	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂ (351.4)	Ber. 71.77 Gef. 71.65	7.17 7.20	11.96 12.22
XI	69.5°	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂ (337.4)	Ber. 71.19 Gef. 71.52	6.87 7.09	12.45 12.47
XIV	95–96°	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂ (351.4)	Ber. 71.77 Gef. 71.30	7.17 7.12	11.96 12.27
XIII	124°	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂ (391.5)	Ber. 73.62 Gef. 74.04	7.47 7.69	10.73 10.52
XV	145°	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ (363.4)	Ber. 72.70 Gef. 72.41	6.93 6.96	11.56 11.57
XVII	63°	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ (363.4)	Ber. 72.70 Gef. —	6.93 —	11.56 11.71
XVI	137°	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ (362.5)	Ber. 76.21 Gef. 76.35	7.23 7.40	7.73 8.19
XVIII	110°	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ (362.5)	Ber. 76.21 Gef. 76.31	7.23 7.32	7.73 8.01
XX	147°	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ (362.5)	Ber. 76.21 Gef. 76.35	7.23 7.62	7.73 8.17
XXIV	125–126°	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ (363.4)	Ber. 72.70 Gef. 72.93	6.93 7.14	11.56 11.56
XXV	142°	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ (363.4)	Ber. 72.70 Gef. 72.83	6.93 7.02	11.56 11.79
VIII	153°	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ (377.4)	Ber. 70.00 Gef. 70.36	6.14 5.87	11.13 11.05
III	105°	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₂ (292.3)	Ber. 73.95 Gef. 74.17	5.52 5.71	9.58 9.80
V	44°	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ (393.5)	Ber. — Gef. —	— —	10.68 10.66
Demissidin	244–245°	C ₄₀ H ₅₃ N ₃ O ₂ (607.8)	Ber. 79.03 Gef. 78.87	8.79 8.82	6.91 6.99
Cholestanol	185°	C ₄₀ H ₅₆ N ₂ O ₂ (596.9)	Ber. 80.49 Gef. 80.42	9.46 9.47	4.69 4.91

sungsmittelmoleküle anzunehmen. Schon J. D. ROBERTS und W. MORELAND⁹⁾ beobachteten bei der Hydrolyse von Bicyclo-[2.2.2]-octan-carbonsäure-(1)-estern XXXIII einen deutlichen Einfluß über 5 Bindungen:



Die besonders wirksame CN-Gruppe erhöht die Hydrolysegeschwindigkeit um den Faktor 15.

Dem ERP-SONDERVERMÖGEN und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Substanzen wurden durch ihr IR-Spektrum (Beckman IR 4 in CCl_4) und ihr UV-Spektrum (Beckman DK1 in Äther) charakterisiert. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. FAASS. Die Schmp. wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Azobenzolcarbonsäureester wurden auf übliche Weise dargestellt und durch Chromatographie an Al_2O_3 neutral (Akt.-St. III) und Kristallisation gereinigt. Die Ausgangsalkohole und die bereits bekannten Ester wurden nach Literaturvorschriften dargestellt und gereinigt.

Messung der Solvolysegeschwindigkeiten: Die Konzentration der Esterlösungen betrug ca. 0.5 mMol/l. Die Konzentration der KOH bzw. des Natriummethylats war 0.02 und 0.2n. Als Lösungsmittel verwandte man Dioxan/Wasser (3 : 2) bzw. absol. Methanol. Die Reaktionen verfolgte man durch laufende Probenentnahmen und Bestimmung der UV-Extinktion der Azobenzolcarbonsäureester bzw. des durch Umesterung erhaltenen Methylesters. Die Temperatur wurde in einem Thermostaten auf $\pm 0.1^\circ$ konstant gehalten und betrug stets 19° . Bei der Messung der nichtbasischen Ester erfolgte eine chromatographische Trennung der Reaktionsprodukte und anschließend die spektroskopische Mengenbestimmung. Der Meßfehler betrug im Mittel $\pm 2\%$ (gemittelt aus jeweils 3 Bestimmungen).

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 2167 [1953].