

266. Nachbargruppeneffekte bei der Hydrolyse von Acetonyl-Estern

von **Elsbeth Schätzle, Hans Urheim, Max Thürkauf** und **Max Rottenberg**

Herrn Professor Dr. med. F. GEORGI zum 70. Geburtstag gewidmet

(17. VIII. 63)

Seit einigen Jahren bemühen wir uns, für die rein strukturell bedingte, beschleunigte Ester-Hydrolyse einerseits und den Enzym-katalysierten Vorgang andererseits gemeinsame Merkmale aufzufinden, die mithelfen könnten, den Mechanismus der Enzym-Wirkung besser zu verstehen. Die vorliegende Arbeit wurde in der Erwartung durchgeführt, dass die Ester des Hydroxyacetons (Acetonyl-Ester) einen Beitrag zu diesem Problem liefern könnten.

Ester von α -Keto-alkoholen sind ungewöhnlich labil (z. B. Verseifung durch 24stündiges Stehen in KHCO_3 -Lösung bei Zimmertemperatur), worauf schon REICHSTEIN¹⁾ bei seinen frühen Untersuchungen über Coricosteroide deutlich hingewiesen hatte.

Später haben SCHWYZER *et al.*²⁾ eine systematische Untersuchung über aktivierte Ester gemacht und dabei die Ester des Hydroxyacetons einbezogen. Sie fanden, dass in 60-proz. Aceton bei 25° der Hippursäure-acetonylester etwa 8mal schneller alkalisch hydrolysiert wird als der Cyanmethylester. Die für die Labilität der aktivierten Ester verantwortlichen Faktoren wurden summarisch als polare Effekte gedeutet.

In diesem Stadium haben wir das Problem aufgegriffen. Gemäss publizierten Daten (σ_{meta} -Werte von HAMMETT³⁾ bzw. σ^+ -Werte von TAFT⁴⁾) ist nämlich die $\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -Gruppe stärker elektronenanziehend als die $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2$ -Gruppe; wenn nur rein in-

duktive Effekte in Betracht kommen, sollten sich demnach die Hydrolyse-Geschwindigkeiten gerade umgekehrt verhalten. Sehr wahrscheinlich sind also hier weitgehend auch Nachbargruppen-Effekte im Spiele, gegeben durch die Möglichkeit einer intramolekularen Addition an ungesättigte Zentren. Eine solche intramolekulare Wechselwirkung erscheint durch die Acetonylester-Struktur hervorragend begünstigt und bei der ebenfalls ungesättigten Cyanmethylester-Struktur durchaus nicht ausgeschlossen.

Eine klare experimentelle Abgrenzung der relativen Bedeutung von polaren und von intramolekularen Effekten bei der Hydrolyse von Acetonyl- und Cyanmethylester ist deshalb gar nicht ohne weiteres möglich. Aus diesem Grunde haben wir als weitere Vergleichs-Substanz noch den entsprechenden *Trifluoräthylester* herangezogen,

¹⁾ T. REICHSTEIN & J. v. EUW, *Helv.* 27, 1181 (1938).

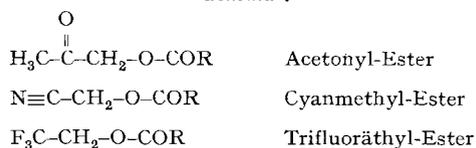
²⁾ R. SCHWYZER, B. ISELIN & M. FEURER, *Helv.* 38, 69 (1955).

³⁾ Vgl. H. H. JAFFÉ, *Chem. Rev.* 53, 191 (1953), insbes. S. 222.

⁴⁾ R. W. TAFT, JR., in *Steric Effects in Organic Chemistry*, edited by M. S. NEWMAN (John Wiley, New York 1956); S. 556-675, insbes. S. 619.

der folgende wünschenswerte Eigenschaften hat: a) er steht den diskutierten Estern strukturell sehr nahe (vgl. Schema 1); b) sein Alkoholrest ist gesättigt, was intra-

Schema 1



molekulare Addition ausschliesst, und c) seine $\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2$ -Gruppe wirkt stärker induktiv als die $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_2$ -Gruppe (vgl. Tab. 1), so dass in Abwesenheit von intramolekularen Wechselwirkungen der Trifluoräthylester bei der alkalischen Hydrolyse deutlich schneller reagieren sollte. Im umgekehrten Fall wäre das Auftreten von Nachbargruppen-Effekten bei der Verseifung des Acetonyl-Esters eindeutig nachgewiesen.

Tabelle 1. Polare Substituent-Konstanten (für Substituent R)

R	CN	CF_3	COCH_3	R	CNCH_2	F_3CCH_2	H_3CCOCH_2
$\sigma_{\text{meta}}^3)$	0,678	0,415	0,306	σ^x 4)	1,300	0,92	0,60

Für die kinetischen Untersuchungen wurde die Esterspaltung mittels Titration bei konstantem pH (pH-Stat-Technik)⁵⁾ verfolgt, was bei den vorliegenden aktivierten Estern den Vorteil bietet, dass ohne Benützung von Puffern durch geeignete Wahl des pH die alkalische Hydrolyse-Geschwindigkeit im praktisch bequemen Messbereich gehalten werden kann. Optimale Auswertung bedingt allerdings die Verwendung eines rein wässrigen Mediums; dadurch werden ausserdem Lösungsmittelleffekte ausgeschlossen und Salz-Effekte klein gehalten. Zur Erzielung der Wasserlöslichkeit wurde als Säurekomponente der drei Substrate die in *meta*-Stellung durch die Trimethylammoniumgruppe (als Chlorid) substituierte Benzoesäure gewählt.

Die Ester des Hydroxyacetons und des Hydroxyacetonitrils liessen sich unschwer nach der Methode von SCHWYZER²⁾ herstellen; die Darstellung des Trifluoräthylesters erforderte jedoch bedeutende Modifikationen und viel schärfere Reaktionsbedingungen, und zwar zweifellos deshalb, weil beim gesättigten Derivat die für die beiden anderen angenommene intramolekulare Unterstützung der $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion fehlt und weil sich ausserdem der polare Effekt der F_3C -Gruppe ungünstig auswirkt⁶⁾. Die Messungen zeigten sofort, dass der Acetonylester etwa zehnmals schneller hydrolysiert wird als der Trifluoräthyl- und der Cyanmethylester. Es wurde deshalb der Acetonylester bei pH 8, die beiden anderen bei pH 9 titriert. Zur besseren Übersicht sind alle Resultate auf pH 9 extrapoliert (durch Multiplikation der bei pH 8 gemessenen Geschwindigkeitskonstante mit dem Faktor 10 unter der von uns bestätigten Voraus-

5) C. F. JACOBSEN, J. LÉONIS, K. LINDERSTRÖM-LANG & M. OTTESEN, *Methods of Biochemical Analysis* (Interscience, New York 1957) 4, S. 171.

6) Eine eingehende Diskussion dieser Fragen findet man z. B. bei E. L. ELIEL, im zitierten Buch⁴⁾, S. 103 ff.

setzung, dass der Beitrag der Neutralhydrolyse zur gemessenen Total-Geschwindigkeit innerhalb der Fehlergrenzen vernachlässigt werden kann), vgl. Tab. 2.

Tabelle 2. *Geschwindigkeit der alkalischen Hydrolyse bei pH 9,0 der Ester*

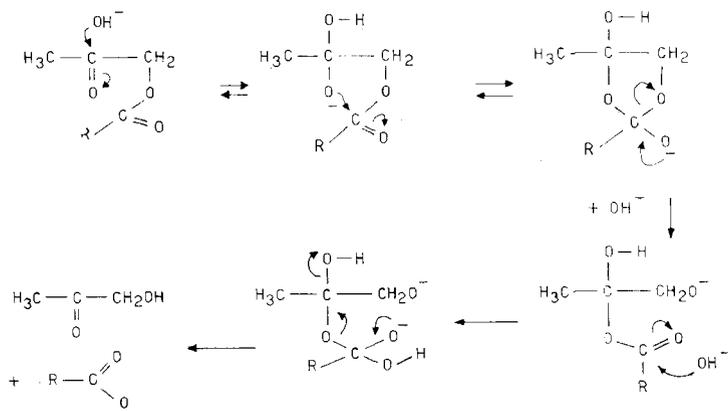
R	F_3C-CH_2-	$NC-CH_2-$	$H_3C-CO-CH_2-$
$k_1 \cdot 10^2 \text{ (min}^{-1}\text{)}$	$1,04 \pm 0,1$	$1,65 \pm 0,1$	17 ± 1

Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_1 , ausgewertet nach GUGGENHEIM⁷⁾; Mittelwerte aus 4 Messreihen. Temperatur 25,0°; Ionenstärke $\mu = 0,5 \text{ M (KCl)}$

Tab. 2 zeigt, dass sich der Cyanmethylester «normal» verhält, d. h. etwa so, wie man auf Grund des induktiven Effektes erwarten würde. Ausserdem ist jetzt bewiesen, dass die alkalische Hydrolyse des Acetonylesters eine anchimer beschleunigte Reaktion ist. Zur weiteren Aufklärung haben wir den einfacher gebauten Benzoesäure-acetonylester in $H_2[^{18}O]$ alkalisch hydrolysiert (aus Löslichkeitsgründen unter Zusatz von *t*-Butanol). Wie in den meisten Fällen wurde auch hier gefunden, dass die aus dem Ester gebildete Benzoesäure 50% ihrer Sauerstoffatome aus dem Wasser des Mediums bezogen hat.

Offen bleibt jetzt nur noch die Frage, ob es sich bei der abnormal schnellen Verseifung des Acetonylesters um eine intramolekulare nucleophile oder elektrophile (Schema 2 bzw. 3) Katalyse⁸⁾ handelt.

Schema 2: *Nucleophile Katalyse*

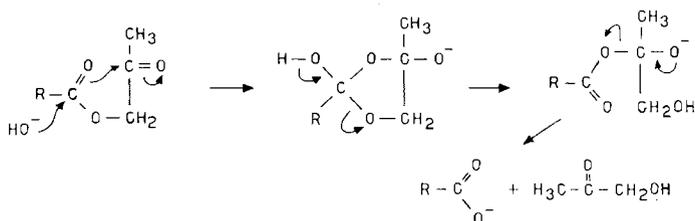


Als Beispiel einer intramolekular *nucleophil* katalysierten Verseifung lässt sich die ungewöhnlich rasch verlaufende alkalische Hydrolyse der Ester von in *ortho*-

⁷⁾ E. A. GUGGENHEIM, *Phil. Mag.* [7] 2, 538 (1926).

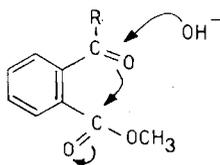
⁸⁾ Definiert und diskutiert bei M. L. BENDER, *Chem. Rev.* 60, 74-88 (1960).

Schema 3: Elektrophile Katalyse



Stellung mit einer Aldehyd- oder Ketogruppe substituierten Benzoessäuren anführen. Dass dabei nucleophile Katalyse (s. Schema 4) auftritt, konnten NEWMAN⁹⁾ mit Hilfe stereochemischer Argumente und BENDER¹⁰⁾ durch spektroskopischen Nachweis von Zwischenprodukten zeigen. Die Analogie ist jedoch nicht sehr gut, weil diese Methyl-ester durch den Säurerest, unsere Acetonylester dagegen durch den Alkoholrest aktiviert sind.

Schema 4



Eindeutige Beispiele für das Auftreten von *elektrophiler* Katalyse scheinen nicht bekannt zu sein; die Möglichkeit dieser Art Katalyse ist aber nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

Demnach herrscht noch keine Klarheit über den detaillierten Mechanismus dieser abnormal schnellen, intramolekular katalysierten Ester-Hydrolyse. Dieser Fall mag für eine entsprechende Enzym-katalysierte Reaktion als Beispiel dienen, das zeigt, wie schwierig es sein kann, schon am einfachsten Modell zwischen diskutierbaren Reaktionswegen eine sichere Entscheidung herbeizuführen.

Experimenteller Teil¹¹⁾

I. Substrate. – A. Ester des Hydroxyacetons. – 1. *m*-Dimethylaminobenzoessäure-acetonylester-methojodid. Es wurde nach dem Verfahren von SCHWYZER⁹⁾ gearbeitet. 50 mMol (8,3 g) *m*-Dimethylaminobenzoessäure, suspendiert in 240 ml Äthylacetat, wurden durch Zusatz von 100 mMol (14 ml)

⁹⁾ M. S. NEWMAN & S. HISHIDA, J. Amer. chem. Soc. *84*, 3582 (1962).

¹⁰⁾ M. L. BENDER & M. S. SILVER, J. Amer. chem. Soc. *84*, 4589 (1962).

¹¹⁾ Wo nichts anderes bemerkt ist, sind die Smp. in einer Kapillare bestimmt und unkorrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 3^\circ$. Die Elementar-Analysen wurden von den Herren H. WALTER (H. W.) (Halbmikro) und E. THOMMEN (E. T.) (Mikro) ausgeführt. – Die IR.-Spektren wurden mit einem Apparat von PERKIN-ELMER (Modell 21, Double Beam) aufgenommen, und zwar an KBr-Presspräparaten, falls nicht speziell bemerkt. – Das für die Isotopenversuche verwendete H₂ [¹⁸O] wurde mit Hilfe von Präzisions-Destillierkolonnen gewonnen, welche im Rahmen eines Forschungsprogrammes der KOMMISSION FÜR ATOMWISSENSCHAFT DES SCHWEIZ. NATIONALFONDS entwickelt und schon beschrieben wurden¹²⁾.

¹²⁾ Vgl. M. THÜRKAUF, A. NARTEN & W. KUHN, Helv. *43*, 989 (1960).

Triäthylamin in Lösung gebracht. Unter Eiskühlung gab man 100 mMol (18 ml) Chloraceton zu und kochte dann $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Pyridin und 100 ml Toluol versetzt, im Rotationsverdampfer im Vakuum eingedampft (Badtemperatur bis 70°) und der Rückstand mit weiteren 50 ml Toluol nochmals eingedampft. Der Rückstand, in 300 ml Äthylacetat gelöst, wurde nacheinander mit je 50 ml 1M Weinsäure (4mal), H_2O (2mal), 2M $KHCO_3$ (2mal) und H_2O (4mal) gewaschen. Jede Waschflüssigkeit wurde extrahierend durch einen zweiten Scheidetrichter mit 280 ml Äthylacetat gezogen. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über 150 g Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

Der ölige Rückstand, in 100 ml Äthylacetat gelöst, wurde mit 20 ml Methyljodid 48 Std. im Dunkeln stehengelassen. Die entstandenen hellgelben Kristalle wurden abgesaugt und mit Äthylacetat-Petroläther, dann mit Petroläther gewaschen: 13 g analysenreine Substanz (71% Ausb.), Smp. $162-164^\circ$ (gelegentlich $166-168^\circ$).

$C_{13}H_{18}O_3NJ$	Ber.	C 42,99	H 5,00	N 3,86	J 34,94%
(363,2)	Gef. H. W.	„ 43,0	„ 5,1	„ 3,9	„ 34,4%

2. *m*-Dimethylaminobenzoessäure-acetonylester-methochlorid. 13 g Methojodid in 100 ml H_2O (falls trüb, filtriert) wurden mit frisch gefälltem $AgCl$ aus 160 mMol $AgNO_3$ 15 Min. geschüttelt. Dann wurde filtriert (Filtrat J-frei: Prüfung mit Jodsäure und Stärke) und im Vakuum eingedampft (Badtemp. höchstens 40°). Der farblose, kristalline Rückstand wurde in 50 ml warmem Äthanol gelöst. Die filtrierte Lösung wurde mit Äther versetzt, solange sie gerade noch klar blieb (50 ml). Die nach 24 Std. abgeschiedenen Kristalle (7,7 g) wurden gewaschen und getrocknet; Smp. $163-165^\circ$.

$C_{13}H_{18}O_3NCl$	Ber.	C 57,46	H 6,68	Cl 13,05%
(271,7)	Gef. (H. W.)	„ 57,5	„ 6,7	„ 13,0 %

3. *Benzoessäure-acetonylester*. 100 mMol (12,2 g) Benzoessäure und 150 mMol (21 ml) Triäthylamin in 150 ml Äthylacetat wurden mit 200 mMol (16 ml) Chloraceton 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie oben (unter Verwendung von Äther anstatt Äthylacetat) ergab ein gelbes Öl, das sogleich destilliert wurde; Sdp. $95-96^\circ/0,15$ Torr. 15,6 g (87%) farblose Flüssigkeit, die bald zu einer harten Kristallmasse erstarrte; Smp. $23-24^\circ$ (KOFLER-Block).

$C_{10}H_{10}O_3$	Ber.	C 67,40	H 5,66	O 26,94%
(178,18)	Gef. (H. W.)	„ 67,2	„ 5,7	„ 27,2 %

Auffallenderweise zeigt der Benzoessäure-acetonylester im *IR*-Spektrum nur eine Bande in der Carbonylregion ($5,80 \mu$), gelegentlich mit einer eben noch sichtbaren Schulter bei ca. $5,7 \mu$. Im Gegensatz dazu finden sich bei dem durch die Trimethylammoniumchlorid-Gruppe *meta*-substituierten Benzoessäure-ester zwei deutlich aufgelöste CO-Banden ($5,77$ und $5,85 \mu$), ebenso wie bei dem von uns zum Vergleich hergestellten Hippursäure-acetonylester²⁾ ($5,68$ und $5,80 \mu$).

Alle Zweifel an der Richtigkeit der Benzoessäure-acetonylester-Struktur wurden durch die NMR.-Spektren¹³⁾ beseitigt. Die Spektren von Benzoessäure- und Hippursäure-acetonylester zeigen gleiche Protonenverteilung in bezug auf den Alkylrest und sind völlig vereinbar mit der in Schema 1 angegebenen Struktur.

B. *Cyanmethylester*. — 1. *m*-Dimethylaminobenzoessäure-cyanmethylester-methojodid. Nach SCHWYZER²⁾ wurden 50 mMol (8,3 g) *m*-Dimethylaminobenzoessäure (FLUKA), 75 mMol (5,0 ml) Chloracetonitril und 75 mMol (10,5 ml) Triäthylamin in 240 ml Äthylacetat $1\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei Acetonylester gab 7,5 g (43%) Jodid, Smp. $155-159^\circ$.

$C_{12}H_{15}O_2N_2J$	Ber.	C 41,63	H 4,37	N 8,09	J 36,66%
(346,2)	Gef. (H. W.)	„ 41,5	„ 4,5	„ 8,0	„ 36,2 %

2. *m*-Dimethylaminobenzoessäure-cyanmethylester-methochlorid. Aus dem Jodid durch Umsatz mit überschüssigem $AgCl$. Aus Äthanol-Äther (40:14) farblose Kristalle, Smp. $170-172^\circ$.

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$	Ber.	C 56,58	H 5,94	N 11,00	Cl 13,92%
(254,7)	Gef. (E. T.)	„ 56,48	„ 6,10	„ 11,12	„ 13,76%

¹³⁾ Wir danken den Herren Drs. F. GANZ und R. F. ZÜRCHER vom Physik-Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Aufnahme und Interpretation dieser Protonenresonanz-Spektren.

Bei allen bisher von uns geprüften Cyanmethylestern fehlt im IR.-Spektrum die charakteristische Nitril-Bande zwischen 4 und 5 μ , auch bei dem als Vergleichspräparat hergestellten Hippursäurecyanmethylester²⁾14).

C. *Trifluoräthylester*. Die Versuche aktivierte Derivate (Chlorid; gemischtes Äthylkohlenensäureanhydrid; Addukt mit Dicyclohexyl-carbodiimid) der *m*-Dimethylaminobenzoessäure mit Trifluoräthanol umzusetzen, verliefen trotz weitgehender Variation der Bedingungen sehr unbefriedigend. Zum Ziel führte schliesslich die Reaktion des Triäthylammoniumsalzes der Säure mit Trifluoräthyljodid oder Trifluoräthyl-*p*-Toluolsulfonat unter relativ energischen Bedingungen, wobei letzteres regelmässig die besseren Ausbeuten gab; wir beschreiben deshalb nur dieses Verfahren.

1. *p*-Toluolsulfonsäure-trifluoräthylester. Unter strengem Feuchtigkeits-Ausschluss, Kühlung im Eisbad, und dauerndem Schütteln wurde die gekühlte Mischung von 60 mMol (4,4 ml) Trifluoräthanol und 100 mMol (14 ml) Triäthylamin innerhalb 5–7 Min. in die Lösung von 50 mMol *p*-Toluolsulfochlorid in 50 ml Äther getropft. Der Kolben wurde dann 30 Min. in ein Wasserbad von +20° gestellt und hierauf 24 bis 48 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dann wurde im Eisbad gekühlt, mit 0,9 ml H₂O versetzt und 2–3 Std. bei 0° gehalten. Darauf wurde in Äther aufgenommen, mit Weinsäure, Wasser, Hydrogencarbonat und wieder mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand, ein helles Öl, gab nach dem Destillieren bei 0,1 Torr (Sdp. 87–92°) eine farblose Kristallmasse (11,6 g; 76%) vom Smp. 32° (KOFLE-Block).

C ₉ H ₉ F ₃ O ₃ S	Ber.	C 42,52	H 3,57	S 12,61%
(254,2)	Gef. (E. T.)	„ 42,79	„ 3,64	„ 12,80%

2. *m*-Dimethylaminobenzoessäure-trifluoräthylester-methojodid. 50 mMol (8,3 g) *m*-Dimethylaminobenzoessäure und 50 mMol (7 ml) Triäthylamin wurden in 50 ml Dimethylformamid unter Erwärmen gelöst. Dann wurde auf 0° gekühlt, bei 0° eine Lösung von 45 mMol (11,4 g) Trifluoräthyl-*p*-toluolsulfonat in 50 ml Dimethylformamid zugegeben und anschliessend unter Feuchtigkeits-Ausschluss 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Pyridin und Toluol wurde im Vakuum eingedampft (Badtemp. 60–70°), dann wurde nochmals mit Toluol abgedampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das erhaltene Öl wurde in 100 ml Äthylacetat gelöst und mit 20 ml Methyljodid versetzt. Das sehr langsam auskristallisierende farblose Produkt (nach 25 Tagen 8,5 g; 48%) wurde mit Äthylacetat und zuletzt mit Petroläther gewaschen. Smp. 153–158°. Das IR.-Spektrum zeigt die äusserst charakteristische CF₃-Bande zwischen 8 und 9 μ .

C ₁₂ H ₁₅ O ₂ NF ₃ J	Ber.	C 37,03	N 3,60	J 32,61%
(389,17)	Gef. (H. W.)	„ 37,1	„ 3,65	„ 32,2%

3. *m*-Dimethylaminobenzoessäure-trifluoräthylester-methochlorid. Die wässrige Lösung von 3,5 g Jodid mit Silberchlorid im Überschuss geschüttelt, gab nach dem Filtrieren und Eindampfen einen Rückstand, der aus heissem Äthanol (30 ml) und Äther (50 ml) umkristallisiert wurde: 1,8 g farblose Kristalle, Smp. 174–175°.

C ₁₂ H ₁₅ O ₂ NCl	Ber.	C 48,41	H 5,06	N 4,70	Cl 11,91%
(297,7)	Gef. (E. T.)	„ 48,66	„ 5,31	„ 4,90	„ 12,16%

II. Kinetische Untersuchungen. – Mit Hilfe eines selbstgebauten pH-Stats wurde das pH während der Hydrolyse jeweils automatisch auf 9,00 ± 0,03 bzw. 8,00 ± 0,04 konstant gehalten. Die Temperatur betrug stets 25° ± 0,05°. Die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung wurden nach dem Verfahren von GUGGENHEIM⁷⁾ graphisch oder rechnerisch ermittelt.

III. Isotopen-Versuche. – 1. *Benzoessäure*-[¹⁸O]. Eine Mischung von 2,5 g Benzoessäure (20 mMol), 32 ml H₂[¹⁸O] (2,2 At.-% ¹⁸O) und 32 ml 12N HCl wurde im zugeschmolzenen Kolben 4 Tage auf 100° ± 1° erhitzt. Die durch Kühlen im Eisbad ausgeschiedenen Kristalle wurden durch Absaugen, Waschen mit Eiswasser und anschliessender Vakuum-Trocknung über KOH von anhaftendem HCl befreit (2,4 g), dann aus 250 ml heissem Wasser umkristallisiert: 1,9 g Benzoessäure-[¹⁸O], Smp. 116–119°; Äq.-Gew. ber. 122, gef. 121.

Zur Messung des Isotopengehaltes wurde eine Probe Benzoessäure-[¹⁸O] in wenig Äthanol gelöst und kalt mit Natronlauge titriert; die Lösung wurde eingedampft; der Rückstand wurde in

¹⁴⁾ Vgl. M. GOODMAN & K. C. STUEBEN, J. Amer. chem. Soc. 81, 3982 (1959), Ref. 23.

2,5 ml Wasser aufgenommen, filtriert und mit 0,5 ml 1M AgNO_3 versetzt. Das ausgefällte Silberbenzoat wurde mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und im Vakuum über P_4O_{10} getrocknet. Man erhielt so Silberbenzoat B_1 und B_2 (Doppelversuch).

2. *Alkalische Hydrolyse von Benzoesäure-acetonyl-ester in H_2 [^{18}O] (2,2 At.-% ^{18}O).* – *Versuche A_1 und A_2 .* 0,988 mMol (176 mg) Ester wurden in 9,69 ml *t*-Butanol gelöst. Dazu gab man 9,69 ml H_2 [^{18}O] und 9,69 ml 0,102N NaOH und liess 2 Std. bei ca. 20° im Dunkeln reagieren. Nach Zugabe von 5,0 ml 0,1N HCl wurde bei 37° im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand wurde in 10 ml Wasser aufgenommen, mit 0,5 ml 6N HCl versetzt und einer vierstufigen Gegenstrom-Extraktion mit Äther (25 ml, dann 3×20 ml) unterwerfen, unter gleichzeitigem Auswaschen mit Wasser (10 ml, dann 3×5 ml). Die vereinigten Ätherphasen wurden über 30 g Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (104,5 mg) verbrauchte bei der Titration 8,42 ml 0,102N NaOH: Äq.-Gew. 121,7 (ber. 122). Die titrierte Lösung wurde eingedampft, und der Rückstand wurde wie oben ins Silbersalz umgewandelt: 101 mg Silbersalz A_1 .

In gleicher Weise wurde der Parallelversuch A_2 verarbeitet.

Versuche C_1 und C_2 . Zum Beweis, dass Benzoesäure- ^{18}O bei der angewandten Verarbeitung kein ^{18}O verliert, wurden die Versuche A_1 und A_2 wiederholt mit der einzigen Änderung, dass anstatt des Acetonylesters eine äquimolare Menge Benzoesäure- ^{18}O eingesetzt wurde: Silbersalze C_1 und C_2 .

Durch thermische Decarboxylierung der Silbersalze¹⁵⁾ und anschliessende Massenspektrometrie des CO_2 fand man den ^{18}O -Gehalt der verschiedenen Proben (Tabelle 3).

Tabelle 3. ^{18}O -Gehalt in At.-% (CO_2 -Standard: 0,21 At.-% ^{18}O)

Probe	H_2^{18}O	A_1	A_2	B_1	B_2	C_1	C_2
^{18}O total	2,23	0,70	0,71	1,11	1,12	1,12	1,12
^{18}O Überschuss	2,02	0,49	0,50	0,90	0,91	0,91	0,91
^{18}O aufgenommen		48,5	49,5			0,0	0,0

SUMMARY

Kinetic studies revealed that esters of hydroxyacetone undergo alkaline hydrolysis with participation of neighbouring groups, its rate being higher by a factor of at least 20 than could have been anticipated on the basis of inductive effects alone. The mechanism is discussed in terms of either nucleophilic or electrophilic intramolecular catalysis.

Physikalisch-chemisches Institut
der Universität Basel

¹⁵⁾ Vgl. E. SCHÄTZLE, M. ROTTENBERG & M. THÜRKAUF, *Helv.* 42, 1708 (1959).