

1.6-NACHBARGRUPPENWIRKUNG BEI DER VERSEIFUNG  
STERISCH GEHINDERTER ESTER

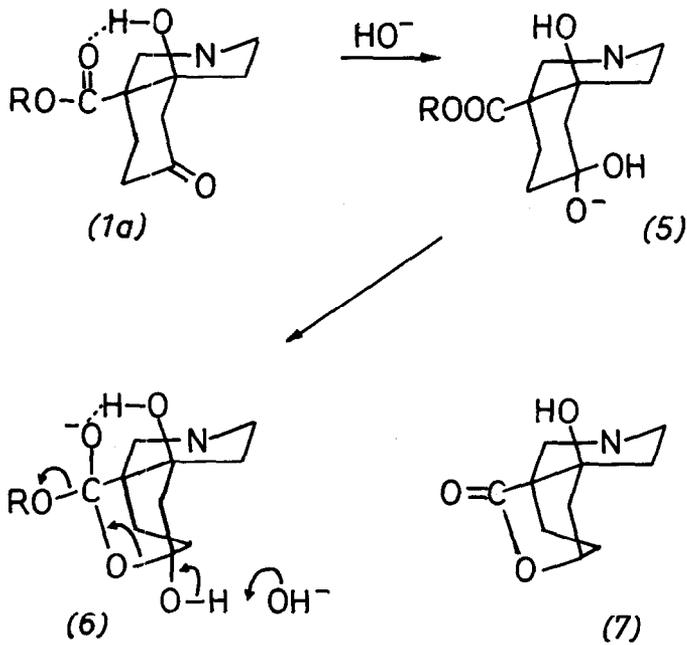
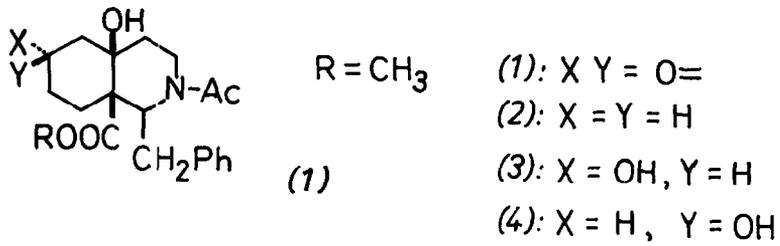
von H.G.O. Becker, J. Schneider und H.-D. Steinleitner  
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
für Chemie "Carl Schorlemmer" Leuna-Merseburg

(Received 23 August 1965)

Der 1-Benzyl-2-acetyl-6-oxo-10-hydroxy-cis-decahydroiso-  
chinolin-9-carbonsäuremethylester 1 bzw. 1a erwies sich als  
leicht alkalisch verseifbar (1), obwohl sich voraussehen läßt,  
daß der Angriff der Hydroxyl-Ionen am Ester-carbonyl sehr stark  
sterisch gehindert sein muß.

Offensichtlich ist die 6-Ketogruppe für diese hohe Reak-  
tivität verantwortlich zu machen, denn der 6-Desoxy-ester 2  
(und ebenso das 6,6-Äthylenketal) wird unter gleichen Reak-  
tionsbedingungen fast um den Faktor  $10^4$  langsamer verseift,  
vgl. Tab. 1. Aus den Aktivierungsparametern bzw. dem Produkt  
 $T\Delta S^*$  ergibt sich, daß der Reaktivitätsunterschied haupt-  
sächlich auf dem Entropieglied beruht.

Zur Erklärung nehmen wir an, daß das Hydroxylion bei  
der Verseifung des Ketoesters 1 überhaupt nicht an der  
Ester-carbonylgruppe, sondern an der sterisch weniger abge-  
schirmten Ketocarboxylgruppe angreift. In dem entstandenen  
Hydrat-Anion 2 kann das negativ geladene Sauerstoffatom  
durch Sessel-Wannen-Konversion des Cyclohexanringes leicht



in die Nähe der Estercarbonylgruppe gelangen und diese aus dem Innern des Moleküls her angreifen, was mit geringerer sterischer Hinderung verbunden ist als der direkte Angriff eines Hydroxylions auf die Estercarbonylgruppe von außen her. Voraussetzung hierfür ist eine axiale Konformation der

Carboxylgruppe bezüglich des Cyclohexanringes<sup>1</sup>. Tatsächlich liegt das Molekül in derjenigen der beiden möglichen cis-Formen 1a vor, die dies garantiert (2).

TABELLE 1

Geschwindigkeiten und Aktivierungsparameter der alkalischen Verseifung von 1-Benzyl-2-acetyl-9-carbomethoxy-10-hydroxy-cis-decahydro-isochinolin [2] und dessen 6-Oxo- [1], axial-6-Hydroxy- [3] und äquatorial-6-Hydroxyderivats [4], sowie des 6,9-Lactons [7] in Dioxan/Wasser 80/20 v/v bzw. 50/50 v/v bei 30°C.

Verb. v/v	1		2	3	4		7	
	80/20	50/50	50/50	50/50	80/20	50/50	80/20	50/50
$10^5 k_2^a$	650000 <sup>b</sup>	2820 <sup>e</sup>	0,7	1,0	ca.9100	7700	13500	9200
$\Delta H^*^c$	7,6	7,9	11,7	10,6	13,3	12,5	12,5	12,9
$\Delta S^*^d$	-29,8	-38,1	-44,0	-46,5	-20,4	-21,1	-22,9	-23,4
$T\Delta S^*^c$	9,0	11,6	13,3	14,1	6,2	6,4	6,9	7,1

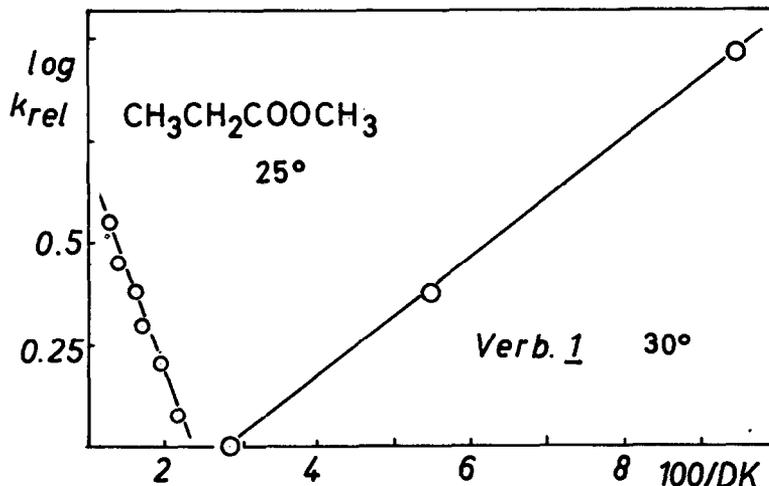
- a) l/Mol.sec.  
 b) Konstante dritter Ordnung in l<sup>2</sup>/Mol<sup>2</sup>.sec. Die Reaktion läuft 5,7-mal so schnell ab wie in Dioxan/Wasser 50/50 (bestimmt aus den Anfangsgeschwindigkeiten)  
 c) in kcal/Mol  
 d) in cal/Grad.Mol  
 e) die zweite Ordnung ist nur bis zu ca.50% Umsatz erfüllt, während bei einer Reaktionsordnung von 1.2 bezüglich Lauge und 1 bezüglich Ester Konstanz der Werte bis zu hohen Umsätzen erreicht wird. Die Geschwindigkeitskonstante verändert sich entsprechend:  
 $10^5 k_{2.2} = 6200 \text{ l}^{1,2}/\text{Mol}^{1,2}.\text{sec.}$

<sup>1</sup>. 4-Oxo-cyclohexancarbonsäure-methylester, dessen Verseifungskinetik in Methanol/Wasser 50/50 v/v bereits früher bestimmt wurde (9), zeigt auch in den von uns angewandten Dioxan-Wasser-Gemischen keine anchimere Beschleunigung der alkalischen Hydrolyse. Das gleiche gilt für die Reihe Hexansäuremethylester - 4-Oxo-hexansäuremethylester, 5-Oxo-hexansäuremethylester. Eine Nachbargruppenwirkung wurde dagegen bei der 1-Phenyl-4-oxo-cyclohexancarbonsäure qualitativ gefunden (7).

In 50-proz. Dioxan folgt die Verseifung des Ketoesters 1 dem Geschwindigkeitsgesetz  $d[\text{Ester}]/dt = k_2 [\text{Ester}] [\text{HO}^-]$ . Interessanterweise ergibt sich dagegen für die Reaktion in 80-proz. Dioxan das Geschwindigkeitsgesetz  $d[\text{Ester}]/dt = k_3 [\text{Ester}] [\text{HO}^-]^2$ . Da bei den anderen untersuchten Estern (vgl. Tab. 1) keine Änderung der zweiten Reaktionsordnung beim Übergang von 50-proz. zu 80-proz. Dioxan eintritt, kann es sich nicht um einen Aktivitäts-Effekt handeln, sondern die gefundene dritte Ordnung muß unmittelbar mit dem postulierten Nachbargruppeneffekt zusammenhängen. Nach unserer Auffassung stellt 6 den Übergangszustand der Reaktion von 1 in 80-proz. Dioxan dar: In dem wasserärmeren Lösungsmittelgemisch bleibt die externe Solvatisierung (Protonierung) des anionischen Sauerstoffs in der Verbindung 6 aus, weil die Aktivität der Wassermoleküle zu klein ist, um gegen die in 6 gezeichnete interne Stabilisierung des Anions durch Wasserstoffbrückenbildung konkurrieren zu können. Die Möglichkeit hierzu ist bereits in der Ausgangsverbindung 1 vorgezeichnet, in der eine interne Wasserstoffbrücke vorliegt ( $\nu_{\text{OH}} 3530 \text{ cm}^{-1}$ ), vgl. 1a. In Übereinstimmung mit der vorstehenden Ansicht ist die Geschwindigkeit der Verseifung des Ketoesters 1 in 80-proz. Dioxan um den Faktor 5.7 höher als in 50-proz. Dioxan (bestimmt aus den Anfangsgeschwindigkeiten) und ausschließlich durch die positivere Aktivierungsentropie bedingt (vgl. die entsprechenden Zahlenwerte der Tab. 1). Im Gegensatz zur Verseifung von Estern ohne anchimere Beschleunigung nimmt dabei die Geschwindigkeit

der Verseifung von 1 mit fallender Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittelgemisches zu, wie Fig.1 zeigt<sup>1</sup>.

FIG.1



Wir sehen in der gefundenen dritten Ordnung einen direkten kinetischen Beweis für die postulierte 1,6-Nachbargruppenwirkung.

Zur weiteren Klärung wurden die Ester 3 und 4 dargestellt, die mit Ausnahme der Hydroxylgruppe an C-6 die gleiche Konfiguration und Konformation aufweisen wie der Ketoester 1 und demzufolge einfache Modelle der Verbindung 5 darstellen, in denen jedoch im Gegensatz zu 5 die Konformation des Sauerstoffanions festgelegt ist.

1. Die Werte für den Propionsäureester und die Dielektrizitätskonstanten der Wasser-Dioxan-Gemische sind der Literatur (3) bzw. (4) entnommen.

Da die anohimer wirkende äquatoriale Hydroxylgruppe an C-6 bereits im Ausgangsester vorhanden ist, wird der cis-Hydroxyester 4 sowohl in 50-proz. als auch in 80-proz. Dioxan nach der zweiten Ordnung verseift, und zwar fast um den Faktor  $10^4$  schneller als der trans-Hydroxyester 3, in dem die hier axiale Hydroxylgruppe an C-6 nicht zu einer Nachbargruppenwirkung analog 6 befähigt ist, so daß der Hydroxyester 3 sowohl nach der Verseifungsgeschwindigkeit als auch nach den Aktivierungsparametern (vgl. Tab.1) unmittelbar dem Desoxyester 2 an die Seite zu stellen ist. Damit werden die bei der Verseifung des Ketoesters 1 gezogenen Schlußfolgerungen sehr eindrucksvoll erhärtet.

Obwohl die Aktivierungsparameter der Verseifung von 4 bzw. 1 nicht ohne Vorbehalte verglichen werden können, da in ihnen unterschiedliche Anteile aus den jeweils vorgelagerten Gleichgewichten enthalten sind, darf man doch aus den recht unterschiedlichen Aktivierungsentropien bzw. dem Produkt  $T\Delta S^*$  schließen, daß die beiden Verbindungen nicht nach dem gleichen Mechanismus verseift werden. Dagegen sind Reaktionsgeschwindigkeiten und Aktivierungsparameter des Esters 4 den Werten für das Lacton 7 auffallend ähnlich, vgl. Tab.1. Die graphische Auswertung der Verseifung des Hydroxyesters 4 in Gegenwart niedriger Lauge-Konzentrationen ergab außerdem eine S-Kurve, die auf eine Folgereaktion unter Bildung eines Zwischenstoffs in nichtstationärer Konzentration hindeutet. Die Dünnschichtchromatographie der Verseifungsgemische zu verschiedenen Zeiten zeigte ganz eindeutig, daß dies so ist und der Hydroxyester 4 in Gegenwart von Lauge schnell in das

Lacton 7 übergeht, das dann im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt verseift wird. Bei höheren Laugenkonzentrationen werden Verseifungsgeschwindigkeit und Aktivierungsparameter für den Hydroxyester 4 mit den Werten des Lactons überhaupt identisch (in Dioxan/Wasser 80/20  $10^5 k_2$  13600 l/Mol.sec.).

Das Verhältnis der beiden Folgereaktionen ließ sich aus den Dünnschichtchromatogrammen abschätzen und der oben genannte s-förmige Verlauf der Umsatz-Zeit-Kurve im Analogrechner simulieren. Danach entsteht das Lacton 7 ca. fünfmal schneller aus dem Hydroxyester 4, als es verseift wird. Auch dieser Verlauf muß als Beweis für die postulierte 1,6-Nachbargruppenwirkung gelten, die in diesem Falle sogar bis zur Bildung eines echten Zwischenprodukts geht.

Die vorstehenden Ergebnisse stützen frühere qualitative Angaben über 1,4-, 1,5- bzw. 1,6-Nachbargruppenwirkungen bei Cyclohexancarbonsäuren bzw. ihren Estern (5) (6) (7) und die an aromatischen Systemen erhaltenen Daten (8).

#### LITERATUR

- (1) H.G.O.Becker, G.Landschulz, J.prakt.Chem., (4) 27, 41 (1965)  
H.G.O.Becker, J.Schneider, Wiss.Z.TH Chemie Leuna-  
Merseburg, 6, 278 (1964)
- (2) H.G.O.Becker, U.Fratz, G.Klose, K.Heller,  
J.prakt.Chem., im Druck
- (3) J.E.Quilan, E.S.Amis, J.Amer.chem.Soc., 77, 4187 (1955)  
vgl.auch S.A.Bernhard, A.Berger, J.H.Carter, E.Katchalski,  
M.Gela, Y.Shalitin, J.Amer.chem.Soc., 84, 2421 (1962)

- (4) J.Timmermans, The Physico-Chemical Constants of Binary Systems in Concentrated Solutions, Vol.4, S. 12-6, Interscience Publishers Inc., New York (1960)
- (5) C.Djerassi u.Mitarbb., J.Amer.chem.Soc., 77, 1825 (1955), 79, 2901 (1957), 80, 1236 (1958)
- (6) Y.Shalitin, S.A.Bernhard, J.Amer.chem.Soc., 86, 2292 (1964)
- (7) M.Rubin, H.Wishinsky, J.org.Chemistry, 16, 443 (1951)
- (8) M.S.Newman, S.Hishida, J.Amer.chem.Soc., 84, 3582 (1962)
- (9) S.Siegel, J.M.Komarmy, J.Amer.chem.Soc., 82, 2547 (1960)