

Nachbargruppen-Effekte in der organischen Chemie

Von Dr. W. LWOWSKI

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Zahlreiche Reaktionen der organischen Chemie verlaufen abnormal, wenn eine geeignete Gruppe dem Reaktionszentrum nahe ist. Durch intramolekulare Herstellung einer Hauptvalenzbindung von der Nachbargruppe zum Reaktionszentrum entstehen ringförmige Zwischenprodukte, deren Auftreten die Struktur des Produkts und die Stereochemie des Reaktionsverlaufs sowie dessen Geschwindigkeit entscheidend beeinflussen. Nachbargruppen können Atome oder Liganden mit einsamen Elektronenpaaren, Doppelbindungen und auch Wasserstoff-Atome sein. Nachbargruppeneffekte finden sich überall – bei einfachen aliphatischen Verbindungen wie bei Terpenen und Sterinen, wie besonders S. Winstein, der das Gesamtgebiet erschloß, zeigen konnte.

Einleitung

Der Einfluß des Nachbargruppeneffekts auf Verlauf und Geschwindigkeit chemischer Reaktionen

Die einzelnen Nachbargruppen

Halogen als Nachbargruppe

Nachbargruppen mit Stickstoff als funktionellem Atom

Nachbargruppen mit Schwefel als funktionellem Atom

Nachbargruppen mit Sauerstoff als funktionellem Atom

Das Oxyd-Ion

Hydroxyl als Nachbargruppe

Alkoxy als Nachbargruppe

Carboxylat-Ion und Carboxyl als Nachbargruppen

Die Carbonesterfunktion als Nachbargruppe

Amid als Nachbargruppe

Nachbargruppen mit Stickstoff und Sauerstoff als funktionellen Atomen

Wasserstoff als Nachbargruppe

Nachbargruppen mit Kohlenstoff als funktionellem Atom

Gesättigter Kohlenstoff

Ringsysteme

Nachbargruppeneffekte kleiner Ringe

Alkyl als Nachbargruppe

Nachbargruppen mit ungesättigtem Kohlenstoff

Arylgruppen

Doppelbindungen

Einleitung

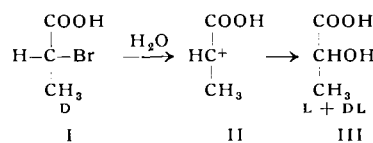
Seit langem ist bekannt, daß Reaktionen an funktionellen Gruppen durch benachbarte Molekelteile beeinflußt werden. So können bestimmte Molekelteile eine Reaktion an anderer Stelle der Molekel hemmen oder beschleunigen oder in eine andere Richtung lenken. Nachdem Generationen von Chemikern experimentell Erfahrungen gesammelt hatten, ließen sich die Einflüsse derartiger Gruppen klassifizieren und mehr und mehr verstehen. Man lernte induktive und mesomere Effekte zu unterscheiden und fand und verfeinerte den Begriff der sterischen Hinderung.

Das Wort „Nachbargruppen-Effekt“ aber blieb bis vor etwa 20 Jahren unbenutzt und wird seitdem in einem speziellen Sinn zur Kennzeichnung solcher Reaktionen gebraucht, bei denen die Nachbargruppe durch intramolekulare Herstellung von Bindungen in das Reaktionsgeschehen eingreift. Oft stellt sie dabei mit einem eigenen Elektronenpaar eine Bindung zu einem kationischen Kohlenstoff der eigenen Molekel her. Mit einer elektroneutralen Nachbargruppe entsteht dabei ein cyclisches Kation, das dann weiterreagiert. Eine negativ geladene Nachbargruppe gibt mit einem kationischen Kohlenstoff ein elektroneutrales, cyclisches Produkt, das oft auch weiterreagiert, wie in dem folgenden Beispiel des ersten genau untersuchten Nachbargruppen-Effektes.

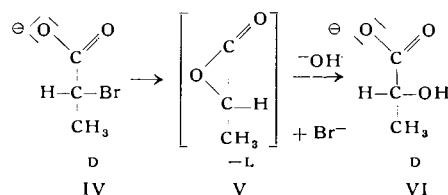
Die Hydrolyse optisch aktiver α -Brom-propionsäure in saurer Lösung liefert teiltracemische Milchsäure mit überwiegender Waldenscher Umkehrung am asymmetrischen C-Atom¹⁾, wie das für eine S_N1 -Reaktion zu er-

warten ist²⁾. In verdünnter alkalischer Lösung liefert die Hydrolyse aber ohne Waldensche Umkehrung Milchsäure mit erhaltener Konfiguration – der stereochemische Verlauf der Reaktion ist ins Gegenteil verkehrt. Hughes und Ingold nahmen an³⁾, die negative Ladung der $-\text{COO}^-$ -Gruppe stabilisiere eine „pyramidale Konfiguration“ des intermediären Zwitterions und führe so zum Ausbleiben der Waldenschen Umkehrung. S. Winstein und H. J. Lucas⁴⁾ fanden dann die jetzt allgemein angenommene Erklärung: Durch Beteiligung der dem C_α benachbarten Carboxylat-Gruppe bildet sich intermediär ein α -Lacton:

In saurer Lösung:



In alkalischer Lösung:



²⁾ Vgl. etwa C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell Press, Ithaca, N.Y. 1953, S. 381.

³⁾ W. A. Cowdrey, E. D. Hughes, C. K. Ingold, S. Masterman u. A. D. Scott, J. chem. Soc. [London] 1937, 1270.

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 61, 1576 [1939].

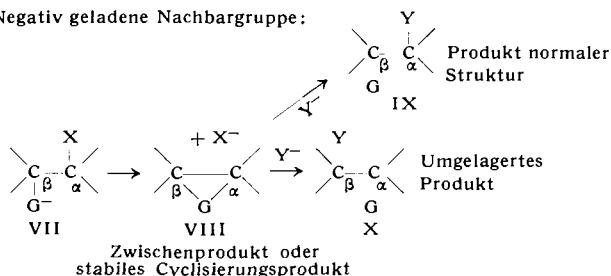
Beim Schließen und beim Öffnen des Lacton-Rings tritt je eine *Waldensche* Umkehrung ein, das Gesamtergebnis ist Wiederherstellung der ursprünglichen Konfiguration.

Im Fall der α -Brom-propionsäure ändert das Auftreten des Nachbargruppeneffekts den stereochemischen Verlauf der Reaktion, nicht aber die Struktur des Produkts. Das ist aber nicht immer so.

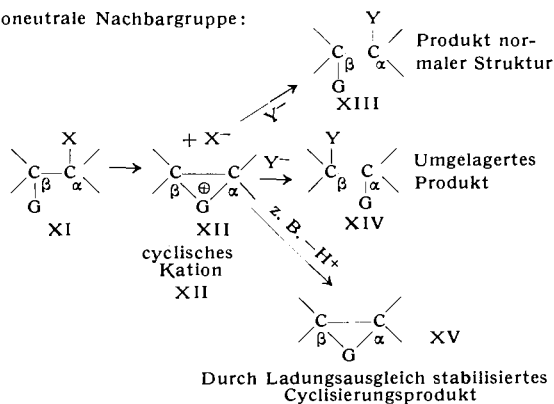
Einfluß des Nachbargruppeneffekts auf Verlauf und Geschwindigkeit chemischer Reaktionen

Beteiligt sich eine Nachbargruppe an einer Substitutionsreaktion, dann entsteht zunächst eine cyclische Verbindung. Diese kann stabil sein — etwa ein Epoxyd oder ein β -Lacton —, oder sie ist ein kurzlebiges Zwischenprodukt bzw. ein Übergangszustand. Ist der Ring nicht stabil, so hängt die Struktur des Reaktionsprodukts davon ab, an welcher Stelle er gespalten wird. Schema 1 zeigt diese Möglichkeiten. Es braucht sich aber nicht unbedingt um dreigliedrige Ringe zu handeln, die Nachbargruppe G kann mehrere Glieder zum Ring beisteuern oder zwischen C_α und C_β können weitere Atome eingeschoben sein.

Negativ geladene Nachbargruppe:



Elektroneutrale Nachbargruppe:

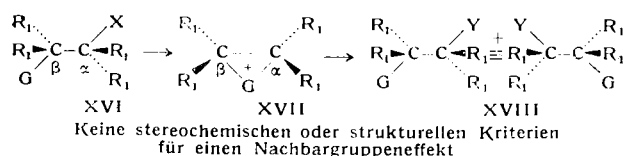


Schema 1
Nachbargruppeneffekt und Struktur des Reaktionsprodukts

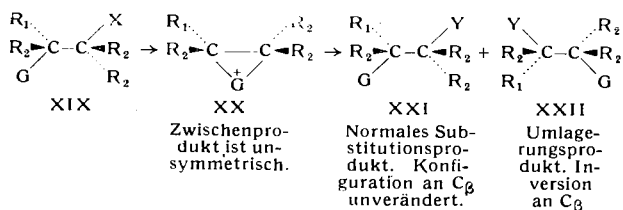
Die stereochemischen Konsequenzen der Beteiligung einer Nachbargruppe an einer Substitutionsreaktion lassen sich aus dem Prinzip ableiten, daß bei Substitutionsprozessen die Elektronenwolken des eintretenden und des austretenden Substituenten soweit als möglich voneinander entfernt sind^{5,6)}. Das bedeutet, daß beim Schließen und Öffnen des Ringes jedesmal eine *Waldensche* Umkehrung eintritt. Ist die Zahl dieser Umkehrungen an einem gegebenen C-Atom gerade, dann bleibt im Endresultat die Konfiguration erhalten, ist sie ungerade, so ergibt sich eine Inversion. Schema 2 erläutert das an einem System mit β -ständiger Nachbargruppe.

Schema 2 setzt voraus, daß das cyclische Ion ein Zwischenprodukt von endlicher Lebensdauer und nicht ein Übergangszustand ist. Ein cyclischer Übergangszustand ohne Beteiligung von Y^- würde ein klassisches Carbonium-

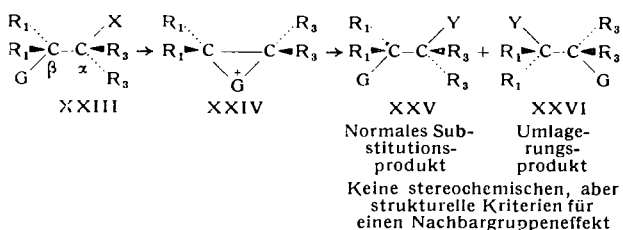
Fall 1: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4$



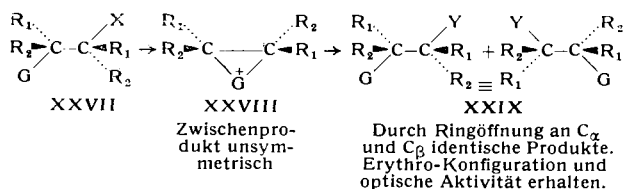
Fall 2: $R_1; R_2 = R_3 = R_4$



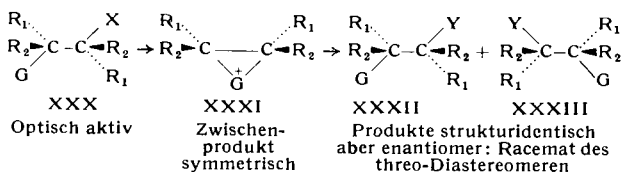
Fall 3: $R_1 = R_2; R_3 = R_4$



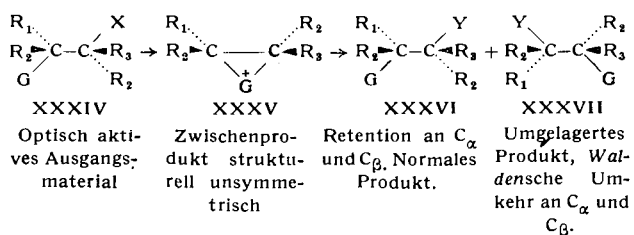
Fall 4: $R_1 = R_3; R_2 = R_4$. Zwei diastereomere Ausgangsmaterialien.
4 A: Ausgangsmaterial mit erythro-Konfiguration:



4 B: Ausgangsmaterial mit threo-Konfiguration:



Fall 5: $R_1; R_2 = R_4; R_3$



Stereospezifische Reaktion, beide Produkte optisch aktiv.

Weitere Fälle: Analog Fall 5. Stereospezifische Reaktionen liefern ein Gemisch von nicht umgelagertem Produkt mit erhaltener Konfiguration und von umgelagertem Produkt mit Inversion an C_α und C_β .

Schema 2. Nachbar-Gruppeneffekt und Stereochemie der Reaktionsprodukte

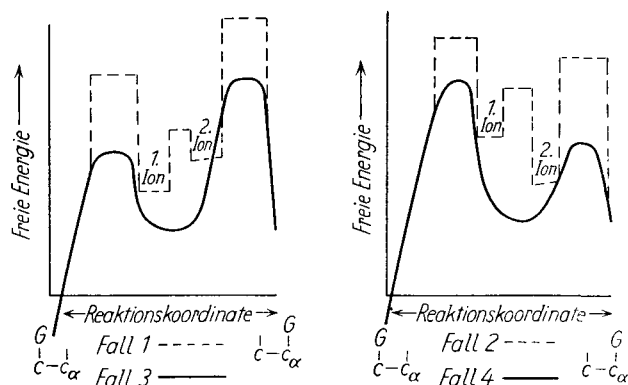
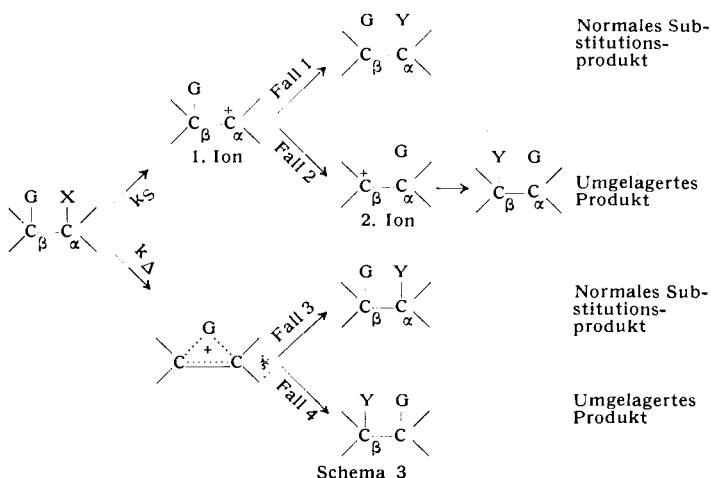
Ion mit der Ladung an C_β liefern. Die Konfiguration an C_β würde dadurch unbestimmt. Wäre der eintretende Substituent Y^- am Übergangszustand beteiligt, dann wären die Symmetrieverhältnisse des cyclischen Ions andere. Im Fall 4 B z. B. dürfte dann nicht das Racemat entstehen, das aber etwa bei den *Wagnerschen* Umlagerungen über Phenonium-Ionen (siehe unten) tatsächlich entsteht. *D. J. Cram*^{7,8)}

⁷⁾ Ebenda 71, 3863, 3875 [1949].

⁸⁾ Ebenda 74, 2129, 2137, 2149, 2152, 2159 [1952].

hat die in Schema 2 dargestellten stereochemischen Beziehungen zu ausgedehnten Untersuchungen über die *Wagener-Meerwein-Umlagerung* benutzt.

Im Fall 1 des Schema 2 unterscheidet sich das Produkt weder strukturell noch stereochemisch von einem normalen Substitutionsprodukt, wie es etwa durch S_N1 oder S_N2 -Reaktion entstünde. Ein Nachbargruppeneffekt verrät sich in solch einem Fall oft durch Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Unter geeigneten Versuchsbedingungen reagiert eine Verbindung $R-X$ ohne Nachbargruppe (mit $X = \text{Halogen, Tosylat o. ä.}$) nach dem S_N1 -Mechanismus. Der die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmende Schritt ist dann die Ionisation zu R^+ und X^- . Die Anwesenheit einer Nachbargruppe (besonders in β -Stellung) verändert die Reaktionsgeschwindigkeit durch ihren induktiven Effekt um einen Faktor, der sich näherungsweise berechnen läßt⁹⁻¹²). Beteiligt sich aber die Nachbargruppe mit einem ihrer Elektronenpaare an der Ionisation, dann erhöht sich die Reaktionsgeschwindigkeit um einen Faktor bis zu 10^{11} (vgl. Doppelbindungen als Nachbargruppe). Die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit spielt daher eine große Rolle in Untersuchungen über Nachbargruppeneffekte. Sie ist aber offenbar auf Fälle beschränkt, in denen die Nachbargruppe an der geschwindigkeitsbestimmenden (langsamsten) Stufe der Reaktion teilnimmt (Fall 3 und 4 in Schema 3). Ob das zutrifft, hängt von den relativen Aktivierungsenergien ab. Die verschiedenen Möglichkeiten sind in Schema 3 zusammengestellt¹³).



[A 886.1]

- ⁹⁾ J. Hine: *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York 1956, Kap. 6.
¹⁰⁾ C. K. Ingold: *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, N.Y. 1953, S. 316-417.
¹¹⁾ R. W. Taft in M. S. Newman: *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley & Sons, Inc., New York 1956, Kap. 13.
¹²⁾ A. H. Fainberg u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 79, 1608 [1957], und zahlreiche frühere Arbeiten, insbes. E. Grunwald u. S. Winstein, ebenda 70, 846 [1948].
¹³⁾ F. Brown, E. D. Hughes, C. K. Ingold u. J. F. Smith, *Nature* [London] 168, 65 [1951].

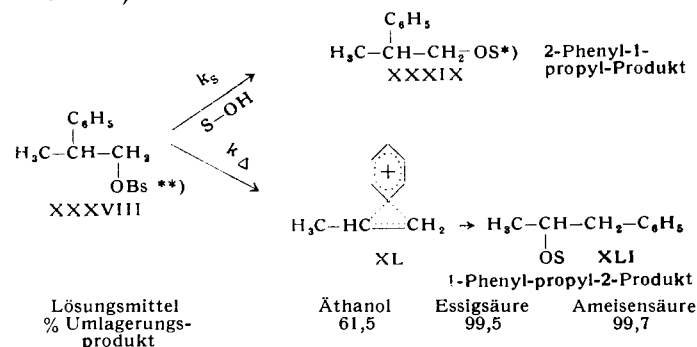
Im Fall 1 ist das „1. Ion“ am stabilsten, es reagiert überwiegend zu normalem Produkt; die Ionisation ist nicht beschleunigt. Im Fall 2 ist das „2. Ion“ stabiler, es häuft sich an und bildet überwiegend umgelagertes Produkt. In den Fällen 3 und 4 bildet sich ein cyclisches Ion, das je nach den Aktivierungsenergien mehr normales (Fall 3) oder umgelagertes (Fall 4) Produkt liefert. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist dabei – gegenüber der berechneten (siehe oben) erhöht. In der britischen Literatur wird das cyclische Ion „*synartetic ion*“ genannt (Ingold) und die Geschwindigkeitserhöhung als „*synartetic effect*“ bezeichnet, während die US-Literatur die Geschwindigkeitserhöhung auf „*anchimeric assistance*“ zurückführt. Die beiden letzten Ausdrücke bedeuten aber dasselbe. Es kommt auch vor, dass erst ein offenes Carbonium-Ion (das 1. oder 2. Ion in Schema 3) entsteht und sich aus diesem ein cyclisches unter Nachbargruppen-Beteiligung bildet. Dann ist die Reaktionsgeschwindigkeit nicht erhöht.

Ist der eintretende Substituent Y^- ein Dissoziationsprodukt des Lösungsmittels, dann handelt es sich um eine solvolytische Reaktion. Diese sind zum Vergleich der Geschwindigkeiten von Reaktionen mit und ohne Nachbargruppeneffekt besonders geeignet. S. Winstein betrachtet die beiden Reaktionstypen als miteinander konkurrierend und benutzt ihre relativen Geschwindigkeitskonstanten als Maß für die Wirksamkeit des Nachbargruppeneffektes¹⁴⁻¹⁹).

Sind k die gemessene Reaktionsgeschwindigkeitskonstante, k_S die in einem Lösungsmittel (ohne Wirkung eines Nachbargruppeneffekts), k_A die im selben Lösungsmittel für die Reaktion mit Nachbargruppeneffekt und k_C eine idealisierte Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion ohne Beteiligung des Lösungsmittels als Nucleophil, dann gilt:

$$\frac{k_A}{k_S} = \frac{k_A/k_C}{k_S/k_C} = \frac{k}{k_S} - 1 \quad (1)$$

Darin ist k_A/k_C das Maß für die Erniedrigung der Aktivierungsenergie durch den Nachbargruppeneffekt und k_S/k_C das für den Einfluß des Lösungsmittels durch seine Wirkung als Nucleophil. Ist k_A/k_S groß, dann beobachtet man nur die Reaktion mit Beteiligung der Nachbargruppe. k_A/k_S hängt vom Lösungsmittel ab. Geht man von Äthanol über Essigsäure zu Ameisensäure über, dann nimmt in der Regel k_S/k_C ab und deshalb k_A/k_S zu. Ein Beispiel dafür ist die Solvolyse des 2-Phenyl-1-propyl-p-brombenzolsulfonats²⁰):



^{*)} „S“ bedeutet hier und in späteren allgemeinen Formeln den Rest des Lösungsmittels (von engl. *solvent*, entspr. der in der englischen Literatur üblichen Bezeichnungsweise). S-OH ist also ein hydroxylhaltiges Lösungsmittel, z. B. ein Alkohol oder Wasser. R-OS ist dann der entsprechende Äther.

^{**) O Bs = -OSO₂-C₆H₄-Br.}

- ¹⁴⁾ S. Winstein, E. Grunwald, R. E. Buckles u. C. Hanson, J. Amer. chem. Soc. 70, 816 [1948].
¹⁵⁾ S. Winstein u. E. Grunwald, ebenda 70, 821 [1948].
¹⁶⁾ S. Winstein u. E. Grunwald, ebenda 70, 828 [1948].
¹⁷⁾ S. Winstein u. B. K. Morse, ebenda 74, 1133 [1952].
¹⁸⁾ S. Winstein, C. R. Lindgren, H. Marshall u. L. L. Ingraham, ebenda 75, 147 [1953].
¹⁹⁾ S. Winstein, E. Allred, R. Heck u. R. Glick, ebenda, im Druck.
²⁰⁾ S. Winstein u. K. C. Schreiber, ebenda 74, 2171 [1952].

Die Erniedrigung der Aktivierungsenergie der Ionisation durch den Nachbargruppeneffekt ist:

$$L = RT \ln \frac{k_A}{k_C} \quad (\text{kcal/Mol})$$

Für ein Standard-System — β -substituierte Äthyl-Derivate — berechneten *S. Winstein* und *E. Grunwald*^{15, 16, 21)} die Werte „ L_0 “ der Tabelle 1.



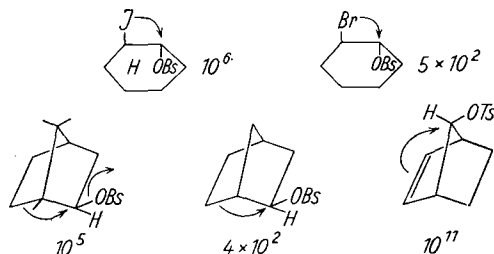
Gruppe	kcal/Mol	Gruppe	kcal/Mol
Benzamido-	14,3	p-Anisyl-	4,7
HO-CH ₂ CH ₂ -S- ..	13	Br-	4,6
Acetoxy-	10		4,5
 -CH ₂	9	Phenyl-	2,0
J-	9	Methoxy-	1,3
H ₂ N-	8		

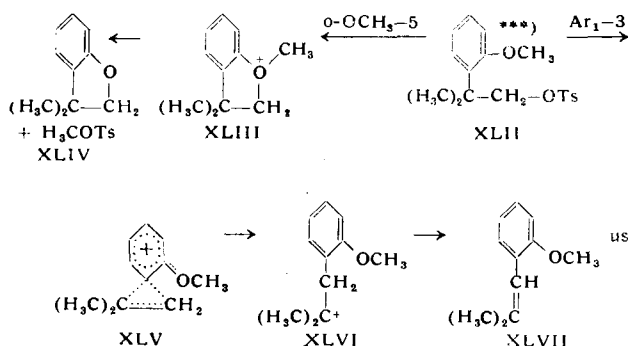
Tabelle 1

Erniedrigung der Aktivierungsenergie der Ionisation durch Nachbargruppen bei β -substituierten Äthyl-Derivaten

Die Faktoren, um die die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten durch Nachbargruppeneffekte erhöht werden, seien an einigen Beispielen gezeigt:



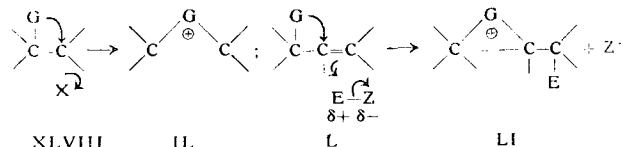
Wenn die ihrer Beteiligung entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten k_A von gleicher Größenordnung sind, können mehrere Nachbargruppen in einer Molekel miteinander konkurrieren, z.B. bei der Acetolyse des 2-o-Methoxyphenyl-2-methyl-1-propyltosylats²²⁾.



*** Für die verschiedenen Arten der Arylgruppen-Beteiligung hat *S. Winstein* eine Bezeichnungsweise eingeführt, nach der erst die sich beteiligende Gruppe, dann das im gegebenen Fall funktionelle Atom (C, wenn nicht besonders bezeichnet) und schließlich die Ringgröße genannt werden. Ar₁-3 bedeutet: Aryl beteiligt sich mit C-1 und das Zwischenprodukt bildet einen dreigliedrigen Ring. o-OCH₃-5 bedeutet Beteiligung einer ortho-ständigen Methoxyl-Gruppe unter Bildung eines fünf-gliedrigen Zwischenproduktes.

Bisher wurden hier die Nachbargruppeneffekte immer im Zusammenhang mit nucleophilen Substitutionen betrachtet (XLVIII). Sie treten aber auch in anderen Reaktionen auf, besonders bei solchen, bei denen ein C-Atom kationisch

oder potentiell kationisch ist. Bei elektrophilen Additionen wurden sie mehrfach beobachtet (L, LI).



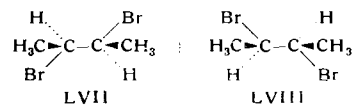
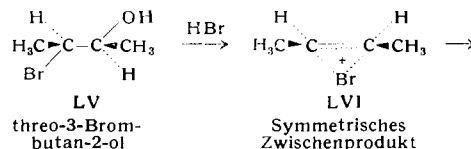
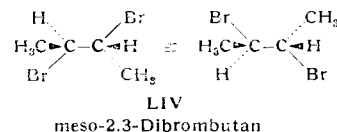
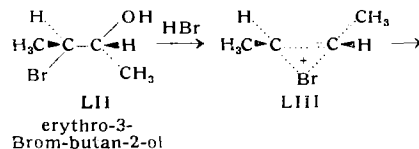
Beispiele dafür werden unten bei den einzelnen Nachbargruppen besprochen werden (*Winstein* und Mitarbeiter, *Arnold* und Mitarbeiter).

Auch bei Radikalreaktionen zeigen sich in einzelnen Fällen die Beteiligungen von Nachbargruppen (siehe z.B. unter „Phenyl als Nachbargruppe“).

Die einzelnen Nachbargruppen

Halogen als Nachbargruppe

S. Winstein und *H. J. Lucas*⁴⁾ fanden, daß beim Umsatz der beiden diastereomeren 3-Brombutan-2-ole mit HBr die Konfiguration erhalten bleibt (LII → LIV und LV → LVII + LVIII). Optisch aktives threo-Ausgangsmaterial liefert dabei racemisches threo-2.3-Dibrombutan²³⁾. Sie erklären das mit einem cyclischen „Bromonium“-Ion, (LIII bzw. LVI), das schon früher als Zwischenprodukt bei der Addition von Brom an Olefine postuliert worden war^{24, 25)}.



LVII + LVIII: Racemat der enantiomeren 2.3-Dibrombutane

Analoge Resultate wurden mit PBr₃ erhalten²⁶⁾. Bei der Herstellung von 1.2-Dibromcyclohexan fand *S. Winstein*²⁷⁾ ebenfalls ein Bromonium-Ion (LIX) als Zwischenprodukt: Threo- und erythro- 3-Brom-pentan-2-ol reagieren entsprechend unter Erhaltung der Konfiguration zu threo- bzw. erythro-2.3-Dibrompentan²⁸⁾.



Die 3-Chlor-butan-2-ole reagieren mit SOCl₂, PCl₃ und PCl₅ ebenfalls ohne *Waldensche* Umkehrung. *H. J. Lucas* und *C. W. Gould*²⁹⁾ schließen daraus auf die Existenz eines Chloronium-Ions, ebenso verhalten sich die entsprechenden Jod-Verbindungen³⁰⁾.

²³⁾ *S. Winstein* u. *H. J. Lucas*, J. Amer. chem. Soc. 61, 2845 [1939].
²⁴⁾ *I. Roberts* u. *G. E. Kimball*, ebenda 59, 947 [1937].

²⁵⁾ *S. Winstein* u. *H. J. Lucas*, ebenda 60, 836 [1938]; dort weitere Literatur.

²⁶⁾ *S. Winstein*, ebenda 64, 2791 [1942].

²⁷⁾ Ebenda 64, 2792 [1942].

²⁸⁾ *H. J. Lucas*, *M. J. Schlatter* u. *R. C. Jones*, ebenda 63, 22 [1941].

²⁹⁾ Ebenda 63, 2541 [1941].

³⁰⁾ *H. J. Lucas* u. *H. K. Garner*, ebenda 72, 2145 [1950].

²¹⁾ *S. Winstein* in *G. R. Robertson*: Modern Chemistry for the Engineer and Scientist, McGraw-Hill Book Comp. Inc., New York 1957, Kap. 7.

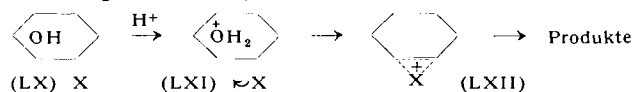
²²⁾ *R. Heck*, *J. Corse*, *E. Grunwald* u. *S. Winstein*, J. Amer. chem. Soc. 79, 3278 [1957].

Winstein und Mitarbeiter untersuchten, wie stark Halogen als Nachbargruppe die Solvolysereaktion beschleunigt (vgl. Schema 3 und Gleichung (1)), also wie stark die Mitwirkung des einsamen Elektronenpaares des Halogens die Ionisierung erleichtert^{15,31}). Die Geschwindigkeitskonstanten k_C für die Reaktion ohne Nachbargruppenbeteiligung berechneten sie nach der Theorie von J. G. Kirkwood und F. H. Westheimer³²). Sie fanden für 2-substituierte Cyclohexyl-p-brombenzol-sulfonate die Werte der Tabelle 2.

	k_A/k_C	L (kcal/Mol)	k_{trans}/k_{cis}
trans Cl	sehr klein	0 od. sehr klein	3,8
trans Br	383	3,53	828
trans J	$1,7 \times 10^6$	8,49	
trans OCH_3	4,3	0,86	
trans Acetoxy ..	2330	4,60	

Tabelle 2. 2-Halogen als Nachbargruppe im Cyclohexyl-System

Die entsprechenden cis-2-Chlor- und 2-Brom-cyclohexan-p-brombenzol-sulfonate haben normale Solvolyse-Geschwindigkeiten, die Quotienten k_{trans}/k_{cis} sind in der letzten Spalte der Tabelle 2 zu finden³³). Verglichen mit unsubstituiertem Cyclohexanol reagieren die trans-2-Halogen-cyclohexanole mit sehr unterschiedlichen Geschwindigkeiten mit Halogenwasserstoff. Der induktive Effekt des β -Halogens hemmt die Reaktion, der Nachbargruppen-effekt beschleunigt sie. Das Resultat dieser beiden Einflüsse zeigt Tabelle 3¹⁴).



Substanz	$k_{relativ}$
Cyclohexanol	1
trans-2-Chlor-cyclohexanol	$1,6 \cdot 10^{-4}$
trans-2-Brom-cyclohexanol	0,08
trans-2-Jod-cyclohexanol	700 bis 1200
Butan-2-ol	1

Tabelle 3. Relative Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion $LX \rightarrow LXII$

Die Umlagerung des 5α , 6β -Dibromcholestans in das 5β , 6α -Isomere scheint über ein Bromonium-Ion zu verlaufen³⁴).

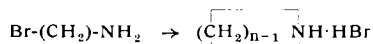
R. B. Sandin und A. S. Hay³⁵) haben stabile Bromonium- und Chloronium-Salze isoliert.

Nachbargruppen mit Stickstoff als funktionellem Atom

G. Salomon und H. Freundlich³⁶⁻³⁸) ermittelten zahlreiche reaktionskinetische Daten über den Ringschluß von ω -Bromalkylaminen. Die relative Geschwindigkeit der Cyclisierungsreaktion hat das bekannte Maximum beim füngliedrigen Ring (vgl. Tabelle 4).

n	relat. Geschwindigk.	n	relat. Geschwindigk.
3	0,12	7	0,028
4	0,002	10	10^{-8}
5	100	12	10^{-5}
6	1,7	15	$3 \cdot 10^{-4}$

Tabelle 4



³¹) S. Winstein u. E. Grunwald, ebenda 68, 536 [1946].

³²) J. chem. Physics 6, 506, 513 [1938].

³³) E. Grunwald, J. Amer. chem. Soc. 73, 5458 [1951].

³⁴) C. A. Grob u. S. Winstein, Helv. chim. Acta 35, 782 [1952].

³⁵) J. Amer. chem. Soc. 74, 274 [1952].

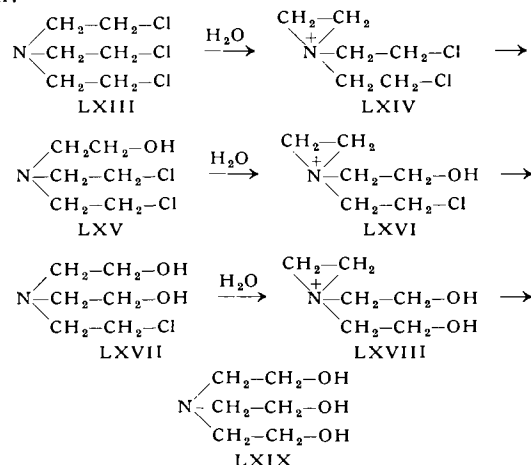
³⁶) H. Freundlich u. Mitarb., Z. physik. Chem. 76, 79 [1911], 79, 681 [1912], 87, 69 [1914], 101, 177 [1922], 122, 39 [1926].

³⁷) H. Freundlich u. G. Salomon, ebenda 166, 161 [1933].

³⁸) G. Salomon, Helv. chim. Acta 16, 1361 [1933], 17, 851 [1934], 19, 743 [1946]; Trans. Faraday Soc. 32, 153 [1936].

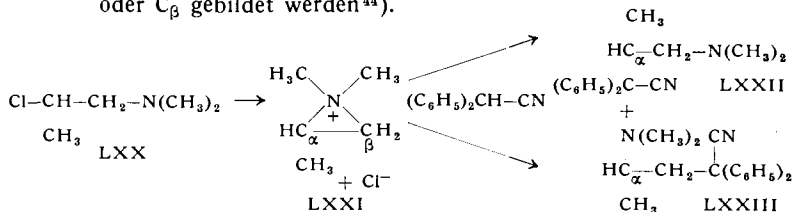
Bei dieser klassischen Ringschlußreaktion entstehen cyclische Ionen, die als Salze stabil sind.

Kinetische Messungen der Hydrolyse des Tris-(β -chloräthyl)-amins³⁹) zeigten die Existenz halogenärmerer Zwischenprodukte, die die Autoren folgendermaßen formulieren:

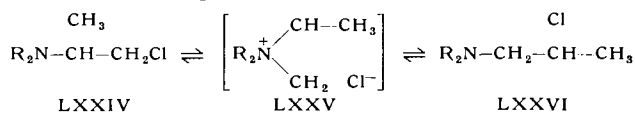


Analoge Zwischenprodukte treten bei der Solvolyse des Methyl- und Äthyl-bis- β -chloräthylamins^{40,41}), von tert. β -Chloräthylaminen⁴²) und von Aryl-2-halogenaminen⁴³) auf.

Bei der Reaktion von Diphenyl-acetonitril mit 2-Chlor-dimethylamino-propan entstehen zwei isomere Produkte, die durch Öffnung eines Äthylenimmonium-Ringes an C_α oder C_β gebildet werden⁴⁴).

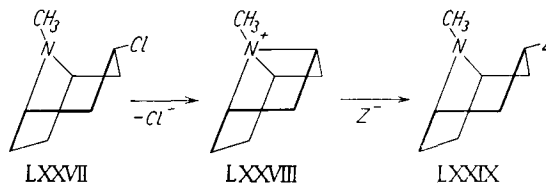


1,2-Amino-chlor-alkane können sich über Äthylenimmonium-Ionen umlagern:



Mit R = Äthyl tritt die Umlagerung beim Freisetzen des Amins aus dem Hydrochlorid, mit R = Benzyl schon beim Erhitzen des Hydrochlorids ein^{45,46}).

Die nucleophile Substitution des Chlors am 3α -Chlor-tropan verläuft ohne Waldensche Umkehrung — offenbar infolge der Beteiligung des Stickstoffs⁴⁷).



³⁹) C. Golumbic, M. A. Stahmann u. M. Bergmann, J. org. Chemistry 11, 550 [1946].

⁴⁰) P. D. Bartlett, S. D. Ross u. C. G. Swain, J. Amer. chem. Soc. 69, 2971 [1947], 71, 1415 [1949].

⁴¹) P. D. Bartlett, J. W. Davis, S. D. Ross u. C. G. Swain, ebenda 69, 2977 [1947].

⁴²) B. Cohen, E. R. van Artsdalen u. J. Harris, ebenda 70, 281 [1948].

⁴³) W. C. J. Ross, J. chem. Soc. [London] 1949, 183.

⁴⁴) E. M. Schultz, C. R. Robb u. J. M. Sprague, J. Amer. chem. Soc. 69, 188 [1947].

⁴⁵) J. F. Kerwin, G. E. Ulliot, R. C. Fuson u. C. L. Zirkle, ebenda 69, 2961 [1947].

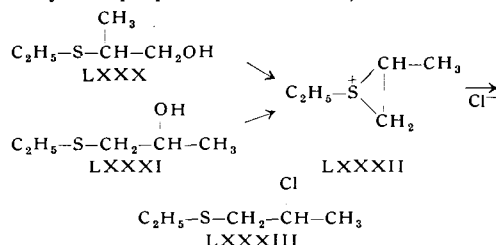
⁴⁶) S. D. Ross, ebenda 69, 2982 [1947].

⁴⁷) S. Archer, M. R. Bell, T. R. Lewis, J. W. Schulenburg u. M. J. Unser, ebenda 79, 6337 [1957].

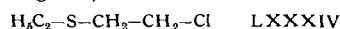
Über Nachbargruppeneffekte des Stickstoffs der Amid-Gruppe siehe unten und ⁴⁸⁾.

Nachbargruppen mit Schwefel als funktionellem Atom

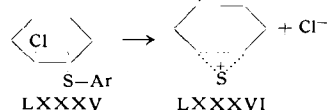
Die Annahme eines cyclischen Sulfonium-Ions erklärt zahlreiche Reaktionen, wie etwa die Bildung desselben 2-Chlorpropyl-äthylsulfids aus 2-Äthyl-thiopropyl-1 und aus 1-Äthyl-thiopropyl-2 mit HCl⁴⁹⁾:



Die Solvolyse des β -Chlor-diäthylsulfids (LXXXIV) in Dioxan-Wasser bei 100 °C geht 3200 mal so schnell wie die des n-Hexachlorids und 15000 mal so schnell wie die des Sauerstoff-Analogen⁵⁰⁾. Das läßt darauf schließen, daß sich



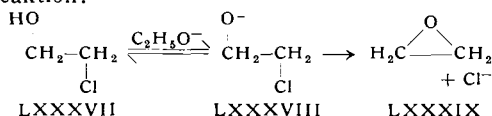
ein einsames Elektronenpaar des Schwefels an der Ionisation beteiligt. Ähnliche Resultate erhielten *P. D. Bartlett* und *C. G. Swain*⁵¹⁾ am $\beta\beta'$ -Dichlor-diäthylsulfid und am β -Chlor- β' -hydroxy-diäthylsulfid. Bei der Hydrolyse von cis- und trans-2-Chlorcyclopentyl- und -hexyl-arylsulfiden setzen die trans- Isomeren 10⁵ bis 10⁶ mal so schnell Cl⁻ frei wie die cis-Isomeren, bei denen der Schwefel durch die Raumerfüllung des Chlors daran gehindert wird, das Cl-tragende C zu substituieren⁵²⁾.



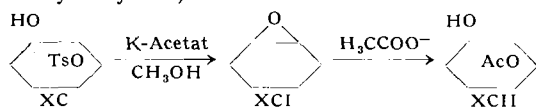
Nachbargruppen mit Sauerstoff als funktionellem Atom

Das Oxyd-Ion

Äthylenchlorhydrin reagiert bei 30 °C in Äthanol 5100 mal so schnell mit Äthylat-Ion wie Äthylchlorid^{53, 54)}. Wären beide Reaktionen analog, dann sollte man – wegen des induktiven Effekts der Hydroxyl-Gruppe – einen Faktor von 0,1 erwarten⁵⁵⁾. Offenbar beteiligt sich das –O⁻ an der Reaktion:



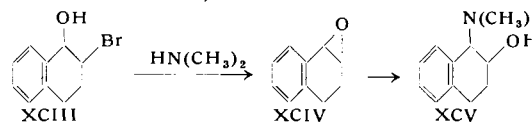
Es entsteht Äthylenoxyd, während in neutraler und saurer Lösung Glykol gebildet wird⁵⁶⁾. *A. A. Frost* und *R. G. Pearson*⁵⁷⁾ diskutierten die reaktionskinetischen Beweise für den Reaktionsmechanismus (LXXXVII \rightarrow LXXXIX). Analog bilden sich andere Epoxyde, etwa aus 2-Hydroxy-cyclohexyl-tosylat⁵⁸⁾:



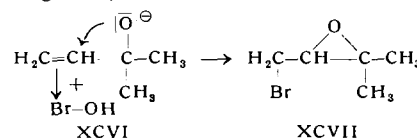
- ⁴⁸⁾ H. W. Heine, P. Love u. J. L. Bove, ebenda 77, 5420 [1955].
⁴⁹⁾ R. C. Fuson, C. C. Price u. D. M. Burness, J. org. Chemistry 71, 475 [1946].
⁵⁰⁾ H. Böhm u. K. Sell, Chem. Ber. 81, 123 [1948].
⁵¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 1406 [1949].
⁵²⁾ H. L. Goering u. K. L. Howe, ebenda 79, 6542 [1957].
⁵³⁾ C. H. Grant u. C. N. Hinshelwood, J. chem. Soc. [London] 1933, 258.
⁵⁴⁾ J. E. Stevens, C. L. McCabe u. J. C. Warner, J. Amer. chem. Soc. 70, 2449 [1948].
⁵⁵⁾ A. Streitwieser jr., Chem. Reviews 56, 677 [1956].
⁵⁶⁾ H. C. Brown u. R. S. Fletcher, J. Amer. chem. Soc. 71, 1845 [1949].
⁵⁷⁾ Kinetics and Mechanism, Wiley & Sons, Inc., New York, London 1953, S. 243.
⁵⁸⁾ R. Criegee u. H. Stanger, Ber. dtsch. chem. Ges. 69 B, 2753 [1936].

Das hier als Zwischenprodukt auftretende Epoxyd bewirkt wieder Konfigurationserhaltung als sterisches Endresultat der Reaktion des trans-2-Hydroxy-cyclohexyl-tosylats zum trans-Acetat. Entsprechend verlaufen die Aminolyse des 1-Chlor-2,3-propandiol⁵⁹⁾ und die Solvolyse des trans-4-Chlorcyclohexanol⁶⁰⁾.

1-Hydroxy-2-brom-tetralin (XCIII) liefert mit Dimethylamin 1-Dimethylamino-2-hydroxy-tetralin statt des erwarteten Isomeren⁶¹⁾.



$\alpha\alpha$ -Dimethyl-allylalkohol addiert in alkalischer Lösung Hypobromit zum Epoxybromid. Eine reaktionskinetische Untersuchung zeigte, daß dabei die konjugierte Base des Alkohols reagiert⁶²⁾:



Hydroxyl als Nachbargruppe

Das elektroneutrale Hydroxyl ist als Nachbargruppe viel weniger wirksam als das Oxyd-Ion. Daher liefert in neutraler und saurer Lösung die Hydrolyse des Äthylenchlorhydrins nicht Äthylenoxyd sondern Glykol⁵⁷⁾. Kann sich aber bei der Solvolyse ein 4- oder 5-gliedriges cyclisches Zwischenprodukt bilden, dann vermag auch die Hydroxyl-Gruppe die Reaktion zu beschleunigen. In neutraler und saurer Lösung reagiert Trimethylen-chlorhydrin 4 mal so schnell, Tetramethylen-chlorhydrin 1000 mal so schnell wie Äthylen-chlorhydrin. Im zweiten Fall bildet sich Tetrahydrofuran⁶³⁾.

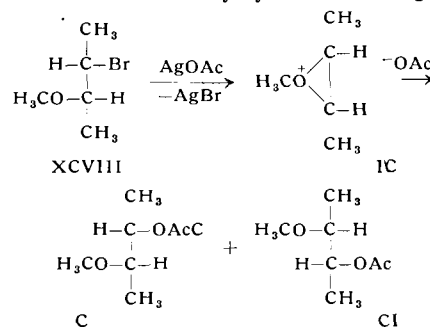
An der Halogenaddition an Allylalkohol beteiligt sich die primäre Hydroxyl-Gruppe nicht, während bei $\alpha\alpha$ -Dimethyl-allylalkohol ein Nachbargruppeneffekt beobachtet wurde^{62, 64)}.

Alkoxy als Nachbargruppe

Wie die Tabelle 1 zeigt, üben Alkoxy-Gruppen keine starken Nachbargruppeneffekte aus. Man beobachtet Alkoxy-Beteiligung daher nur in Systemen, in denen sie – etwa durch sterische Effekte – besonders begünstigt ist.

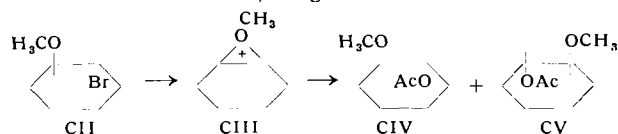
2-Äthoxy- und 2-Methoxy-äthyljodid solvolysieren so langsam, wie man wegen des induktiven Effekts der Alkoxy-Gruppe erwarten würde^{50, 65)}.

Die beiden diastereomeren 2-Brom-3-methoxybutane und trans-1-Brom-2-methoxy-cyclohexan reagieren mit

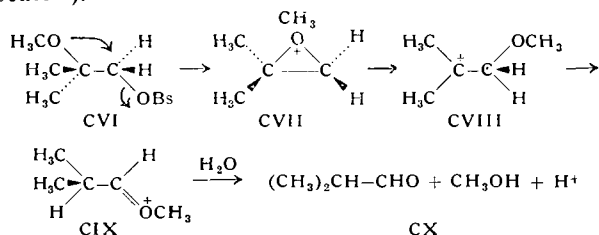


- ⁵⁹⁾ L. Smith u. T. Nilsson, J. prakt. Chem. 162, 63 [1943].
⁶⁰⁾ H. W. Heine, J. Amer. chem. Soc. 79, 6268 [1957].
⁶¹⁾ J. v. Braun u. K. Weissbach, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 3052 [1930].
⁶²⁾ S. Winstein u. L. Goodman, J. Amer. chem. Soc. 76, 4373 [1954].
⁶³⁾ H. W. Heine, A. D. Miller, W. H. Barton u. R. W. Greiner, ebenda 75, 4778 [1953].
⁶⁴⁾ S. Winstein u. L. Goodman, ebenda 76, 4368 [1954].
⁶⁵⁾ W. Klemperer, L. McCabe u. B. Sindler, ebenda 74, 3425 [1952].

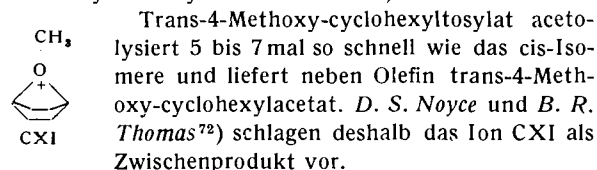
Silberacetat in Eisessig unter Konfigurationserhaltung zu den Methoxy-acetaten. S. Winstein und R. B. Henderson⁶⁶⁾ führen das auf die Bildung cyclischer Oxoniumionen zurück, die sie mit den tertiären Oxoniumsalzen von H. Meerwein und Mitarbeitern⁶⁷⁾ vergleichen.



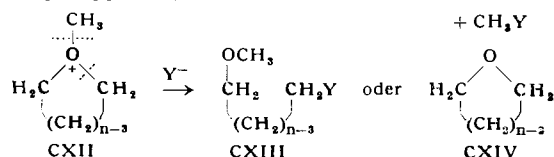
Verzweigung an der Haftstelle des Alkoxyis erhöht die Neigung zu Nachbargruppenreaktionen. 2-Methyl-2-methoxy-3-brombutan lagert sich bei der Hydrolyse in 3-Methoxy-2-methylbutan-2-ol um⁶⁸⁾. 2-Methyl-2-methoxypropyl-p-brombenzolsulfonat solvolysiert mit dem 1500fachen der Geschwindigkeit, die ohne Nachbargruppeneffekt zu erwarten wäre und liefert Isobutyraldehyd in 72% Ausbeute⁶⁹⁾.



Ringförmige Zwischenprodukte mit fünf Gliedern bilden sich besonders leicht, so daß 5-Methoxy-2-brompentan 29mal so schnell formolysiert wie 2-Brompentan⁷⁰⁾ und 2-Methoxy-5-bromhexan unter Abspaltung von Methylbromid 2,5-Dimethyl-tetrahydrofuran liefert⁷¹⁾.

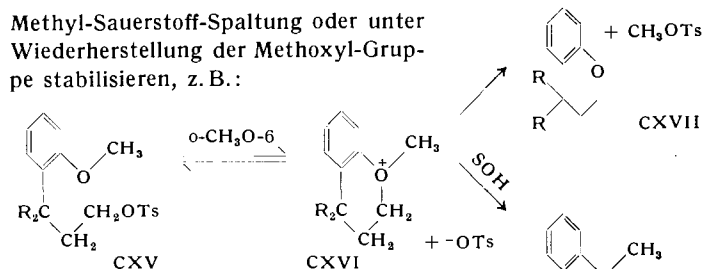


In Äthanol, Essigsäure und Ameisensäure solvolysieren 4- und 5-Methoxy-alkyl-p-brombenzolsulfonate bis zu 2200mal so rasch wie man auf Grund der Taftschen Methode¹¹⁾ (d.h. ohne Nachbargruppeneffekt) errechnen würde. Ein dreigliedriger Oxonium-Ring bildet sich nur, wenn das die Methoxyl-Gruppe tragende C nicht primär ist. Ein solches Ion reagiert unter Wiederherstellung der Methoxyl-Gruppe weiter und es bilden sich offenkettige Produkte. Bei 6-gliedrigen Ringen ist aber die Methyl-Sauerstoff-Spaltung schon merklich und es entsteht etwas Tetrahydropyran⁷³⁾:



Beim 3-o-Methoxyphenyl-1-propyl-brosylat (Brosylat = p-brombenzolsulfonat) und 3-Methyl-3-o-methoxyphenyl-1-butyl-tosylat beteiligt sich das Methoxyl und nicht das Phenyl an der Solvolyse. Es bilden sich 6-gliedrige cyclische Oxonium-Ionen (o-CH₃O-6-Nachbargruppenbeteiligung in Winsteins Nomenklatur), die sich dann unter

Methyl-Sauerstoff-Spaltung oder unter Wiederherstellung der Methoxyl-Gruppe stabilisieren, z. B.:



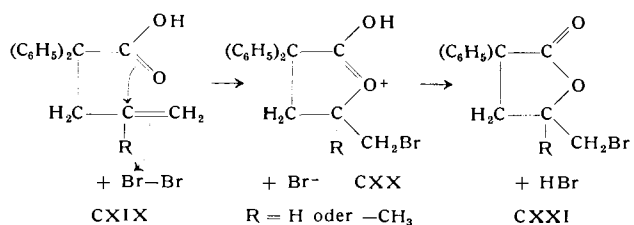
Mit R = CH₃ entsteht fast ausschließlich Benzo-dihydropyran (CXVII), mit R = H etwa zu gleichen Teilen cyclisches und offenkettiges Produkt (CXVIII).

Ein „o-CH₃O-7-Nachbargruppeneffekt“ — mit einem 7-gliedrigen Ring im Zwischenprodukt — konnte beim 4-o-Methoxyphenyl-1-butyl-tosylat nicht gefunden werden⁷⁴⁾.

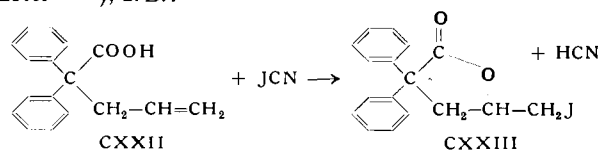
Carboxylat-Ion und Carboxyl als Nachbargruppen

Die ersten überhaupt beobachteten Nachbargruppeneffekte waren die bei der alkalischen Hydrolyse von α-Derivaten der Carbonsäuren. Das Tosylat der Milchsäure wird von Kaliumacetat unter Waldenscher Umkehrung ins Acetat verwandelt, liefert aber mit Silberoxyd ohne Waldensche Umkehrung Milchsäure⁷⁴⁾. α-Brom-propionsäure läßt sich — wie einleitend besprochen — unter Konfigurationserhaltung alkalisch hydrolysieren. Winsteins⁴⁾ Annahme eines α-Lactons als Zwischenprodukt wurde bald allgemein anerkannt⁷⁵⁾ und hielt auch späteren Untersuchungen stand⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Die Stereochemie und Kinetik der Bildung von Lactonen aus Halogen-Derivaten von Carbonsäuren ist ja lange bekannt⁷⁹⁻⁸¹⁾. Schon Holmberg⁸⁰⁾ hatte bei der Hydrolyse des Chlor-bernsteinsäure-Ions durch reaktionskinetische Messungen ein halogenfreies Zwischenprodukt nachgewiesen und ein β-Lacton angenommen.

Nachbargruppeneffekte bei der Brom-Addition an 2,2-Diphenyl-penten-4-carbonsäure und ihr 4-Methyl-Derivat untersuchten P. N. Craig und I. H. Witt⁸²⁾.



Analog reagieren andere γ-δ-ungesättigte Säuren und Ester⁸³⁻⁸⁵⁾, z. B.:



⁶⁶⁾ Ebenda 65, 2196 [1943].

⁶⁷⁾ J. prakt. Chem. 147, 257 [1937], 154, 83 [1939].

⁶⁸⁾ S. Winstein u. L. L. Ingraham, J. Amer. chem. Soc. 74, 1160 [1952].

⁶⁹⁾ S. Winstein, C. R. Lindgren u. L. L. Ingraham, ebenda 75, 155 [1953].

⁷⁰⁾ S. Oae, ebenda 78, 4032 [1956].

⁷¹⁾ A. Kirmann u. N. Hamaide, Bull. Soc. chim. France, Documentat. 24, 789 [1957].

⁷²⁾ J. Amer. chem. Soc. 79, 755 [1957].

⁷³⁾ S. Winstein, E. Allred, R. Heck u. R. Glick, persönl. Mitt.

⁷⁴⁾ J. Kenyon, H. Phillips u. H. G. Turley, J. chem. Soc. [London] 1925, 399.

⁷⁵⁾ Vgl. L. P. Hammet: Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill New York 1940, S. 176 ff.

⁷⁶⁾ A. F. Chadwick u. E. Pacsu, J. Amer. chem. Soc. 65, 392 [1943].

⁷⁷⁾ E. Grunwald u. S. Winstein, ebenda 70, 841 [1948].

⁷⁸⁾ J. F. Lane u. H. W. Heine, ebenda 73, 1348 [1951].

⁷⁹⁾ R. Fittig u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 208, 67, 92 [1881], 255, 68, 97 [1889].

⁸⁰⁾ B. Holmberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 1713 [1912], 60, 2198 [1929]; J. prakt. Chem. 87, 456 [1913], 88, 553 [1913].

⁸¹⁾ H. Johannsson u. S. M. Hagman, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 647 [1922].

⁸²⁾ J. Amer. chem. Soc. 72, 4925 [1950].

⁸³⁾ R. T. Arnold, M. de Moura Campos u. K. L. Lindsay, ebenda 75, 1044 [1953].

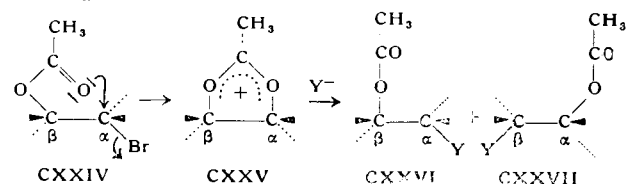
⁸⁴⁾ R. T. Arnold u. K. L. Lindsay, ebenda 75, 1048 [1953].

⁸⁵⁾ M. de Moura Campos, ebenda 76, 4480 [1954].

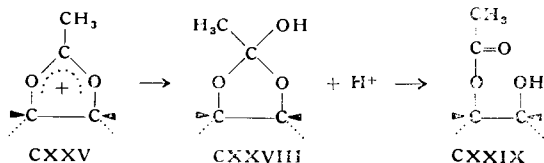
Bei den zuletzt genannten Reaktionen zeigt sich die Eigenart der Carboxyl-Gruppe als „komplexe Nachbargruppe“: es beteiligt sich der Carbonylsauerstoff an der Reaktion und das ursprüngliche Hydroxyl-O wird zum Carbonyl-O.

Die Carbonester-Funktion als Nachbargruppe

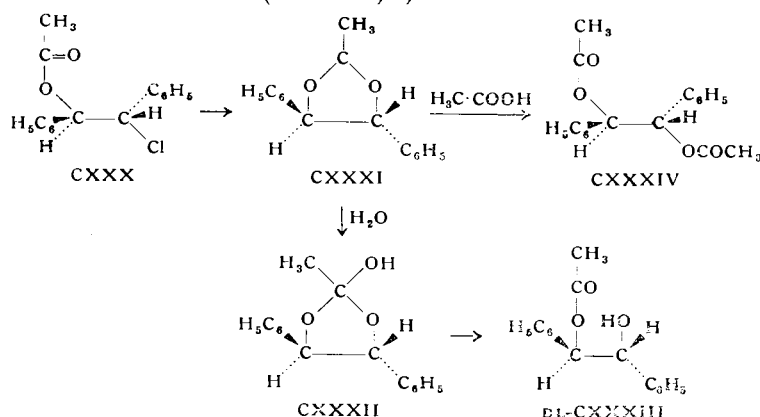
Threo- und erythro-2-Acetoxy-3-brombutan bilden mit Silberacetat in Eisessig threo- bzw. meso-2,3-Diacetoxybutan⁸⁶⁾, trans-2-Acetoxy-cyclohexyltosylat liefert mit Kaliumacetat in Eisessig trans-Diacetat⁸⁷⁾. Das wird durch ein Zwischenprodukt erklärt, in dem eines der einsamen Elektronenpaare am Carbonyl-Sauerstoff eine Bindung zum C_α herstellt:



Enthält die Reaktionsmischung stöchiometrische Mengen Wasser, dann kehrt sich der stereochemische Verlauf der Reaktionen um: Es bilden sich Monoacetate der 1,2-Diole unter *Waldenscher* Umkehrung am C_α⁸⁸⁾. Offenbar reagiert das cyclische Ion (CXXV) schneller mit dem Wasser als mit der Essigsäure und bildet ein Produkt (CXXVIII), das schon *E. Fischer*⁸⁹⁾ als Zwischenprodukt der Acyl-Wanderung an Glyceriden annahm:



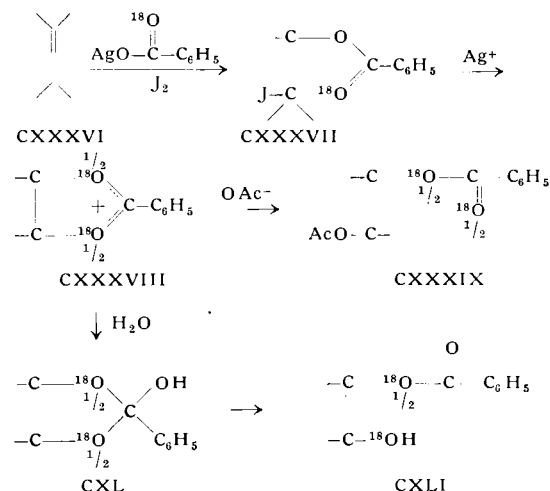
Daraus bildet sich dann das isolierte Monoacetat (CXXIX). Erythro-1-Acetoxy-2-chlor-1,2-diphenyläthan (CXXX) liefert dementsprechend mit wasserhaltiger Essigsäure 92% DL-threo-Mono-acetat (CXXXIII), mit wasserfreier 77% meso-Diacetat (CXXXIV)⁹⁰⁾.



Das Zwischenprodukt CXXVIII ließ sich nicht isolieren, wohl aber — durch Zusatz von Äthanol statt Wasser — sein Äthyl-Derivat (CXXXV)⁹¹⁾. Mit Hilfe von am Carbonyl H₃C-OC₂H₅ mit ¹⁸O markiertem Silberbenzoat wurde das Ion (CXXV) auf anderem Wege hergestellt und untersucht⁹²⁾. Im cyclischen Ion (CXXXVIII) sind beide O gleichwertig und beim Verseifen des Dibenzoats (CXXXIX) zum Diol geht die Hälfte des ¹⁸O verloren,

⁸⁶⁾ S. Winstein u. R. E. Buckles, ebenda 64, 2780 [1942].
⁸⁷⁾ S. Winstein, H. V. Hess u. R. E. Buckles, ebenda 64, 2796 [1942].
⁸⁸⁾ S. Winstein u. R. E. Buckles, ebenda 64, 2787 [1942].
⁸⁹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1621 [1920].
⁹⁰⁾ S. Winstein u. D. Seymour, J. Amer. chem. Soc. 68, 119 [1946].
⁹¹⁾ S. Winstein u. R. E. Buckles, ebenda 65, 13 [1943].
⁹²⁾ K. B. Wiberg u. K. A. Saegebarth, ebenda 79, 6256 [1957].

während im Monobenzoat (CXLI) noch aller ¹⁸O erhalten ist. Die Ergebnisse entsprechen dem *Winsteinschen* Reaktionsmechanismus.

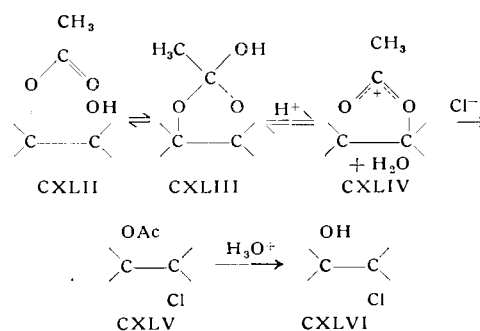


R. B. Woodward und *F. V. Brutcher*⁹³⁾ benutzten die Reaktion zur präparativen cis-Hydroxylierung in Sterin-Synthesen.

Das Ion CXXV wurde auch durch Addition eines Protons an cis-Cyclohexandiol-ketenacetat hergestellt⁹⁴⁾.

Die relativen Geschwindigkeiten der Acetolyse von 2-Acetyl-cyclohexyl-tosylaten sind: trans-Acetyl = 0,3, cis-Acetyl = 4,5 · 10⁻⁴; unsubstituiert = 1. Weitere Untersuchungen stehen mit den beschriebenen Reaktionsmechanismen im Einklang⁹⁵⁻⁹⁹⁾.

Einen andersartigen Acetyl-Nachbargruppeneffekt fanden *R. Boschan* und *S. Winstein*¹⁰⁰⁾ beim cis-1,2-Cyclohexandiol und seinem Monoacetat. Das Diol reagiert mit rauchender Salzsäure nur bei Anwesenheit von Essigsäure. Dabei entsteht aus dem Monoacetat ausschließlich trans-Chlorhydrin. Auch aus Äthylenglykol entstand unter den gewählten Versuchsbedingungen, Äthylenglykol nur bei Anwesenheit von Essigsäure. Anscheinend entsteht erst das Monoacetat, das zum Orthomonoacetat tautomerisiert:



trans-1,2-Cyclohexandiol reagiert nicht, da seine Hydroxyl-Gruppe nicht in einer zum Ringschluß geeigneten Lage ist.

*E. Pacsu*¹⁰¹⁾ benutzte *Winsteins* Befunde zu einer Erklärung der *Königs-Knorr*-Reaktion.

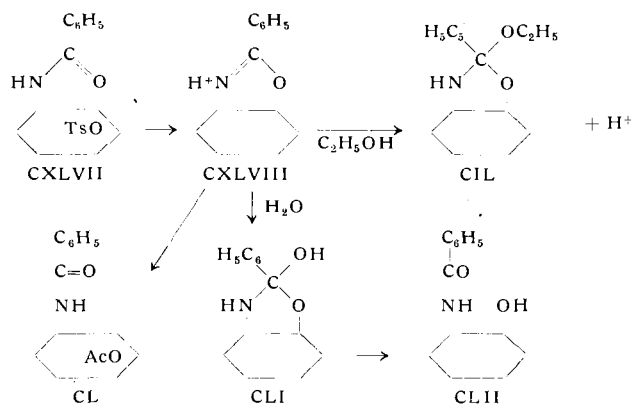
Die beschriebenen Nachbargruppeneffekte bei der Brom-Addition γ,δ-ungesättigter Säuren treten auch bei der

⁹³⁾ Ebenda 80, 209 [1958].
⁹⁴⁾ R. M. Roberts, J. Corse, R. Boschan, D. Seymour u. S. Winstein, ebenda 80, 1247 [1958].
⁹⁵⁾ S. Winstein, C. Hanson u. E. Grunwald, ebenda 70, 812 [1948].
⁹⁶⁾ H. J. Lucas, F. W. Mitchell u. H. K. Garner, ebenda 72, 2138 [1950].
⁹⁷⁾ S. Winstein u. R. Heck, ebenda 71, 5584 [1952].
⁹⁸⁾ S. Winstein u. R. M. Roberts, ebenda 75, 2297 [1953].
⁹⁹⁾ A. C. Cope, E. M. Acton, H. E. Johnson u. G. W. Wood, ebenda 79, 6292 [1957].
¹⁰⁰⁾ Ebenda 78, 4921 [1956].
¹⁰¹⁾ Advances in Carbohydrate Chemistry, Bd. 1, Academic Press Inc., New York 1945.

Brom-Addition der Ester auf, während sich primäre Acetoxy-Gruppen in Allyl-Derivaten nicht an Additionsreaktionen beteiligen⁶⁴).

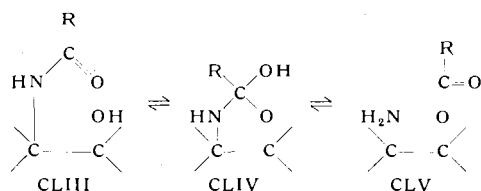
Amid als Nachbargruppe

Die Amid-Gruppe wirkt sehr ähnlich der Ester-Gruppe. *Trans*-2-N-Benzamido-cyclohexyltosylat reagiert mit Acetat-Ion in absoluter bzw. wäßriger Essigsäure analog dem 2-Acetoxy-tosylat^{102, 103}). In wasserfreier Lösung entsteht Acetat mit der Konfiguration des Ausgangsmaterials, bei Anwesenheit von Wasser oder Alkohol tritt Waldensche Umkehrung auf. Der sich mit Alkohol bildende Orthoester konnte isoliert werden:

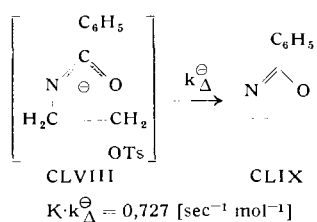
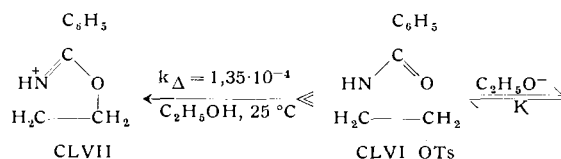


CXLVII reagiert etwa 200mal so schnell wie *trans*-2-Acetoxy-cyclohexyltosylat, der Effekt der Benzamido-Gruppe ist also recht erheblich.

N-O-Acyl-Wanderungen lassen sich als Nachbargruppeneffekte auffassen:



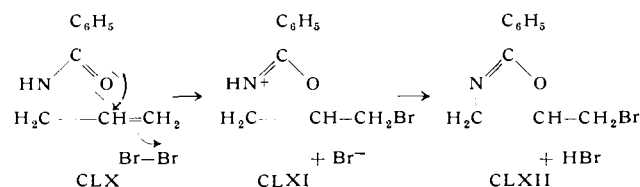
Das Zwischenprodukt (CLIV) wurde schon 1923 vorgeschlagen¹⁰⁴). Die Annahme seiner Existenz wird durch Untersuchungen der Acyl-Wanderung am Ephedrin und Pseudoephedrin gestützt¹⁰⁵). S. Winstein¹⁰³) führt zahlreiche Reaktionen an, die als Nachbargruppeneffekte aufgefaßt werden können, z. B. die Bildung von N-Carboxyanhydriden¹⁰⁶).



Oxazolinium-Ionen des Typs (CXLVIII) können oft als Salze isoliert oder in freie Oxazoline verwandelt werden¹⁰⁷). In basischer Lösung können sich auch direkt Oxazoline bilden. Benzamido-äthylto-

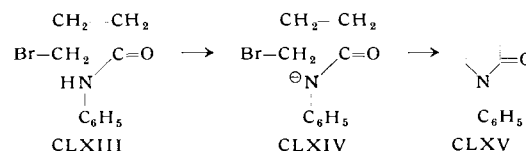
sylat z. B. reagiert in absolutem Alkohol bei 25 °C zum Oxazolinium-Salz. Zusatz von Äthylat-Ion erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit stark und es entsteht direkt Oxazolin¹⁰⁸).

Im 3-Benzamidopropen beteiligt sich die Amid-Gruppe an elektrophilen Additionen, z. B. von Brom^{109, 110}):

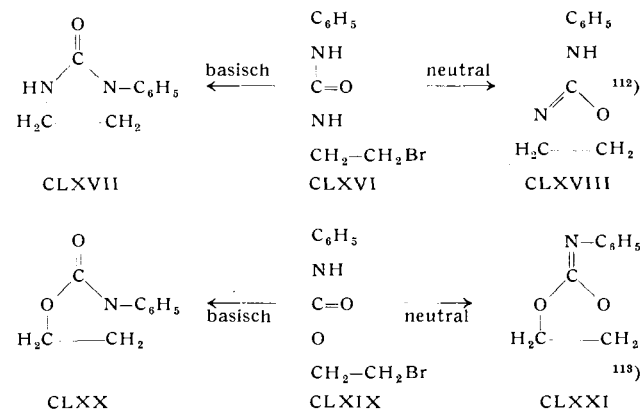


Nachbargruppen mit Stickstoff und Sauerstoff als funktionellen Atomen

In stark basischer Lösung kann der Stickstoff der Amid-Gruppe mit dem Sauerstoff als funktionelles Atom konkurrieren. 3-Benzamido-1-brompropan liefert mit Natrium-methylat N-Phenyl-pyrrolidon⁴⁸):



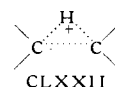
Besonders bei Urethano- und Ureido-Gruppen reagiert oft in neutraler Lösung der Sauerstoff und in basischer der Stickstoff¹¹¹):



Die Cyclisierungen, die in neutralem Medium mit O als das den 5-Ring schließende Atom verlaufen („O-5-Nachbargruppenbeteiligung“) werden durch elektronenabgebende Gruppen am Phenyl beschleunigt, die mit negativem N als funktionellem Atom (N⁻-5) werden gehemmt. Zahlreiche weitere Reaktionen dieser Art wurden untersucht¹¹¹).

Wasserstoff als Nachbargruppe

Analog zu anderen cyclischen Ionen ist ein Ion (CLXXII) denkbar, das als Zwischenprodukt bei 1.2-Hydrid-Verschie-



bungen auftreten könnte. Solche Umlagerungen sind lange bekannt; E. Linnemann beobachtete 1872, daß die Umsetzung von Isobutyljodid mit Silberacetat tert.-Butylacetat

¹⁰²) G. E. McCasland, R. K. Clark u. H. E. Carter, J. Amer. chem. Soc. 71, 637 [1949].

¹⁰³) S. Winstein u. R. Boschan, ebenda 72, 4669 [1950].

¹⁰⁴) M. Bergmann, E. Brand u. F. Weinmann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 131, 1 [1923].

¹⁰⁵) L. H. Welsh, J. Amer. chem. Soc. 71, 3500 [1949].

¹⁰⁶) Vgl. H. Leuchs u. W. Geiger, Ber. deutsch. chem. Ges. 41, 1721 [1908]; R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. 69, 1551 [1947].

¹⁰⁷) Vgl. z. B. P. Rehländer, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 2157 [1894].

¹⁰⁸) R. Glick, Dissert., Los Angeles 1954.

¹⁰⁹) S. Winstein, L. Goodman u. R. Boschan, J. Amer. chem. Soc. 72, 2311 [1950].

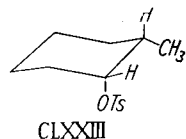
¹¹⁰) L. Goodman u. S. Winstein, ebenda 79, 4788 [1957].

¹¹¹) F. L. Scott, R. E. Glick u. S. Winstein, Experientia [Basel] 13, 183 [1957].

¹¹²) J. P. Pickard u. A. F. McKay, Canad. J. Chem. 31, 896 [1953].

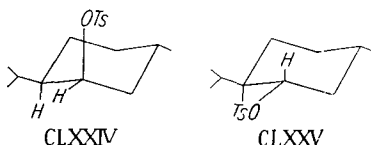
¹¹³) J. S. Pierce, J. Amer. chem. Soc. 50, 241 [1928].

liefert¹¹⁴⁾. Andere Beispiele finden sich beim 3-Brompentan¹¹⁵⁾ und 3-Phenyl-2-butyltosylat¹¹⁶⁾. Eine Umlagerung allein beweist natürlich nicht die Existenz eines Zwischenprodukts und auch im Fall des cis-2-Methyl-cyclohexyltosylates, das in Äthanol bei 50 °C 71 mal so schnell reagiert wie das trans-Isomere¹¹⁷⁾, könnte es sich um einen Übergangszustand statt eines Zwischenproduktes des Typs CLXXII handeln. Immerhin nimmt hier das zum Tosyl-



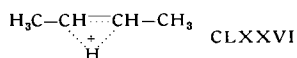
Rest trans-ständige Wasserstoffatom offenbar an der Ionisierung teil.

Die Acetolyse von Neomenthyl-tosylat verläuft 150 mal so schnell wie die des Menthyl-tosylates, da beim Neoisomeren (CLXXIV) ein tertiäres Wasserstoffatom axial-trans zur austretenden Gruppe steht. Beim Menthyl-tosylat (CLXXV) ist das nicht der Fall¹¹⁸⁾.



Die Verteilung der Radioaktivität bei der Acetolyse von 2-Butyl-1-¹⁴C-tosylat zeigt, daß dort ein ionisches Zwischenprodukt der Symmetrie von (CLXXVI) auftritt¹¹⁹⁾.

Der Nachbargruppeneffekt des Wasserstoffs kann also durchaus zur Bildung ionischer Zwischenprodukte — nicht nur zu Übergangszuständen dieser Art — führen (vgl. auch¹¹⁶⁾).

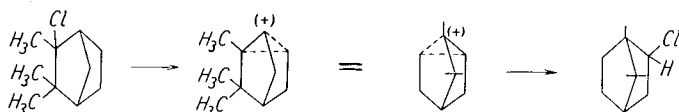


Nachbargruppen mit Kohlenstoff als funktionellem Atom

Die Beteiligung benachbarter C-Atome an Reaktionen, die durch das Austreten einer negativ geladenen Gruppe eingeleitet werden, ist seit Entdeckung der *Wagner-Meerwein*-Umlagerung bekannt, aber nur ein Teil der Nachbargruppeneffekte des Kohlenstoffs führt zu einer solchen Umlagerung. An zahlreichen Systemen wurde dieser Nachbargruppeneffekt weniger durch die Untersuchung der Reaktionsprodukte als durch die Messung der Ionisierungsgeschwindigkeit bei der Solvolyse aufgefunden.

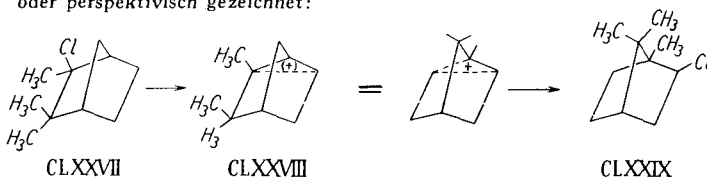
Gesättigter Kohlenstoff Ringsysteme

H. Meerwein und *K. van Emster*¹²⁰⁾ untersuchten die Kinetik der Umlagerung des Camphen-chlorhydrats in Isobornylchlorid. Die Reaktion ist säurekatalysiert¹²¹⁾ und der Austausch von radioaktivem Chlor und Deuterium führte zur Annahme des „nichtklassischen“ Carbonium-Ions (CLXXVIII)¹²²⁾.



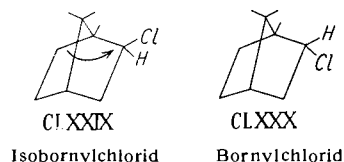
- ¹¹⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 162, 12 [1872].
¹¹⁵⁾ M. L. Sherill, B. Otts u. L. W. Pickett, J. Amer. chem. Soc. 51, 3023 [1923].
¹¹⁶⁾ D. J. Cram, ebenda 74, 2137 [1952].
¹¹⁷⁾ W. Hüchel u. H. D. Sauerland, Liebigs Ann. Chem. 592, 190 [1955].
¹¹⁸⁾ S. Winstein, B. K. Morse, E. Grunwald, H. W. Jones, J. Corse, D. Trifan u. H. Marshall, J. Amer. chem. Soc. 74, 1127 [1952].
¹¹⁹⁾ J. D. Roberts, W. Bennet, R. E. McMahon u. E. W. Holroyd, ebenda 74, 4283 [1952].
¹²⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1815 [1920], 55, 2500 [1922].
¹²¹⁾ P. D. Bartlett u. J. Pöckel, J. Amer. chem. Soc. 59, 820 [1937], 60, 1585 [1938].
¹²²⁾ T. P. Nevell, E. de Salas u. C. L. Wilson, J. chem. Soc. [London] 1939, 1188.

oder perspektivisch gezeichnet:

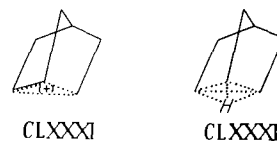


Entsprechend dem dargestellten Mechanismus ist die Reaktionsgeschwindigkeit größer als die eines gewöhnlichen tertiären Chlorids — in Äthanol bei 0 °C solvolysiert Camphen-hydrochlorid 6000 mal so schnell wie tert. Butylchlorid¹³⁾.

Die Solvolysegeschwindigkeiten (in 80proz. Äthanol-Wasser) bei 85 °C von Cyclopentylchlorid, Bornylchlorid und Isobornylchlorid verhalten sich wie 9,4:1:36000^{118, 123)}. Im Isobornylchlorid (CLXXIX) steht die Methylene-Brücke trans zum austretenden Cl⁻ und kann die Ionisation beschleunigen. Im Bornylchlorid steht nur die gem. Dimethyl-Brücke so, daß ihr Bindungselektronenpaar den das Cl tragenden Kohlenstoff von „hinten“ (relativ zum Cl) angreifen könnte. Eine solche Nachbargruppenbeteiligung würde aber zu einem viergliedrigen Ring führen und ist



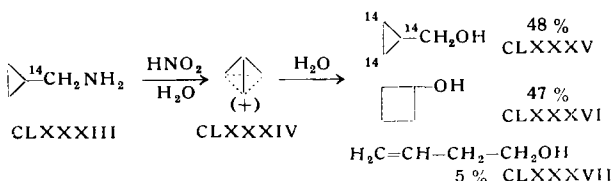
nicht zu erwarten. Ganz ähnliche Verhältnisse wurden im Norbornyl-System gefunden^{124, 125)}. Untersuchungen der Solvolyseprodukte von an C 2 und C 3 mit ¹⁴C markierten endo- und exo-Norbornyl-brosylaten und -aminen zeigten, daß das Ion (CLXXXI) nicht allein die beobachtete Verteilung des ¹⁴C erklären kann¹²⁶⁾. *J. D. Roberts* nimmt daher noch ein Ion (CLXXXII) an, das höhere Symmetrie hat und in dem mehr C-Atome gleichwertig sind.



Ähnliche Nachbargruppeneffekte an α- und β-Nopinol-Derivaten untersuchten *S. Winstein* und *N. J. Holness*¹²⁷⁾.

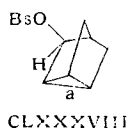
Nachbargruppeneffekte kleiner Ringe

Cyclopropylcarbiny-benzolsulfonat solvolysiert in Äthanol 14 mal so schnell wie Allyl-benzolsulfonat^{128, 129)}. Untersuchungen über die Verteilung von ¹⁴C bei der Umsetzung von Cyclopropyl-carbylamin (CLXXXIII) mit salpetriger Säure¹³⁰⁾ führten zur Annahme eines Ions (CLXXXIV) mit dreizähliger Symmetrie:



- ¹²³⁾ J. D. Roberts, L. Urbanek u. R. Armstrong, J. Amer. chem. Soc. 71, 3049 [1949].
¹²⁴⁾ S. Winstein u. D. Trifan, ebenda 71, 2953 [1949].
¹²⁵⁾ S. Winstein u. D. Trifan, ebenda 74, 1147, 1154 [1952].
¹²⁶⁾ J. D. Roberts u. C. C. Lee, ebenda 73, 5009 [1951]; J. D. Roberts, C. C. Lee u. W. H. Saunders, ebenda 76, 4501 [1954].
¹²⁷⁾ Ebenda 77, 3054 [1955].
¹²⁸⁾ C. G. Bergström u. S. Siegel, ebenda 74, 145, 254 [1952].
¹²⁹⁾ E. Tommila u. M. Lindholm, Acta chem. scand. 5, 647 [1951].
¹³⁰⁾ J. D. Roberts u. R. H. Mazur, J. Amer. chem. Soc. 73, 2509, 3542 [1951].

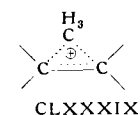
Nor-tricycyl-brosylat (CLXXXVIII) acetolysiert bei 25 °C etwa 200 mal so schnell wie endo-Norbornyl-brosylat, da die Bindung a einen Nachbargruppeneffekt ausübt¹³¹⁾.



Alkyl als Nachbargruppe

Alkyl ist als Nachbargruppe meist wenig wirksam. Erst in stark verzweigten oder stereochemisch begünstigten Systemen tritt die Wirkung von Alkyl-Gruppen deutlich hervor. Es sind aber für eine ganze Reihe von Reaktionen cyclische Zwischenprodukte formuliert worden, die durch Alkyl-Nachbargruppeneffekte entstehen⁵⁵⁾. In stark verzweigten Systemen sind die Erhöhungen der Solvolyseschwindigkeit oft recht groß. S. Winstein und H. Marshall¹³²⁾ fanden Anzeichen für einen Nachbargruppeneffekt bei der Formolyse einfacher, sekundärer Benzolsulfonate.

D. J. Cram und J. E. McCarty vermuten ein cyclisches Methylcarbonium-Ion (CLXXXIX) bei der Desaminierung von 3-Phenyl-2-butyl-amin¹³³⁾. Derivate des Tri-tert.-butyl-carbinols reagieren bis zu 50000 mal so schnell wie tert.-Butylchlorid selbst¹³⁴⁻¹³⁶⁾. Offenbar begünstigt die hier sehr starke Verzweigung den Effekt.



Bei der Solvolyse des 2.3.3-Trimethyl-pentanol-1-¹⁴C verteilt sich die Radioaktivität über alle Methyl-Gruppen¹³⁷⁾.

Nachbargruppen mit ungesättigtem Kohlenstoff Aryl-Gruppen

Nach Untersuchungen von D. J. Cram verläuft die Acetolyse von erythro- und threo-3-Phenyl-2-butyl-tosylat streng stereospezifisch^{7, 8)}. Optisch aktives erythro-Tosylat liefert optisch aktives erythro-Acetat; aktives threo-Tosylat liefert racemisches threo-Tosylat, entsprechend den Fällen 4A und 4B im obigen Schema 2. Das Phenyl wirkt



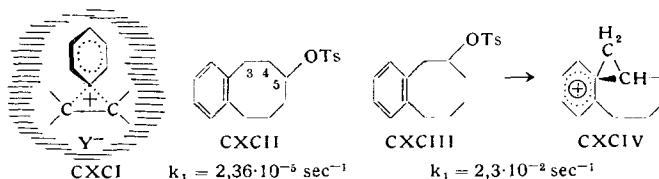
als Nachbargruppe, es stellt die Bindung zum C_α mit Hilfe seiner π-Elektronen her. Weitere Untersuchungen mit höheren Homologen^{8, 138-140)} ergaben Resultate, die sich aus der Annahme eines „Phenonium-Ions“ ableiten lassen. In Systemen, in denen offene, „klassische“ Carbonium-Ionen – etwa durch Resonanz – besonders stabilisiert sind, können mehrere Reaktionsmechanismen bei der Solvolyse nebeneinander herlaufen. Je nach den Verhältnissen kann der Weg über offene oder über cyclische Ionen vorwiegend beschritten werden. Im ersten Fall geht dann die Stereospezifität verloren^{141, 142)}.

Die Reaktionsbeschleunigung durch Phenyl-Gruppen ist gering. 3-Phenyl-2-butyl-brosylat acetolysiert etwa 4 mal so schnell wie aus der Geschwindigkeitskonstante des 2-Butyl-brosylats und dem (verlangsamenden) induktiven Effekt der Phenyl-Gruppe abgeschätzt wurde¹⁴³⁾, beim 4-Phenyl-3-hexyl-tosylat ist der Faktor etwa 6¹⁴⁴⁾. Eine Methoxyl-Gruppe in p-Stellung am Benzolkern bringt den

Beschleunigungsfaktor beim 3-p-Anisyl-2-butyl-tosylat¹⁴⁵⁾ auf 130. Substitution am C_β erhöht ebenfalls k_A. 3-Methyl-3-phenyl-2-butyl-brosylat reagiert 94 mal so schnell wie ohne Nachbargruppeneffekt zu erwarten wäre¹⁴³⁾. Neophyl-Verbindungen untersuchten R. Heck und S. Winstein¹⁴⁶⁾.

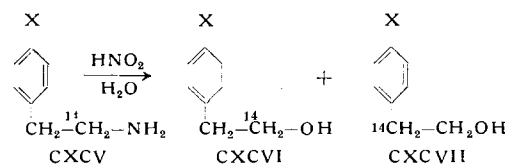
Ein Wechsel des Lösungsmittels hat den oben beschriebenen Einfluß auf den Nachbargruppeneffekt. Beim Benzyl-methyl-carbinyl-tosylat verläuft die Äthanolyse ohne Nachbargruppenbeteiligung und liefert unter Waldenscher Umkehrung Produkte von 86% optischer Reinheit. In Eisessig ist das Resultat 65% Inversion und 35% Retention (30% optische Reinheit des Produkts). In Ameisensäure erhält man 15% Inversion und 85% Retention (Produkt von 70% optischer Reinheit mit der entgegengesetzten Konfiguration wie das der Äthanolyse). Für die entsprechende p-Methoxy-Verbindung sind die relativen Geschwindigkeiten in Äthanol = 1, in Eisessig = 1,5, in Ameisensäure = 1500^{147, 148)}.

Nähere Untersuchungen über die Natur des Phenonium-Ions^{29, 149-151)} zeigten, daß es sich um ein Ionenpaar handelt, in dem Kation und Anion nicht durch Lösungsmittelmolekeln getrennt, sondern durch eine gemeinsame Solvathülle umgeben sind (CXC I). Die Formolyse



(bei 75 °C) von 1.2-Benzocyclooctenyl-4-tosylat geht etwa 1000 mal so schnell wie die des 5-Tosylates. R. Huisgen¹⁵²⁾ führt das auf die Bildung eines Phenonium-Ions (CXC IV) zurück.

Die Reaktion p-substituierter β-Phenyläthylamine, die an C-1 mit ¹⁴C markiert wurden, mit salpetriger Säure in Wasser und in Eisessig zeigt den Einfluß der p-Substituenten auf den Nachbargruppeneffekt. Methoxyl, das durch Resonanz das Phenonium-Ion stabilisiert, macht die Nachbargruppenbeteiligung vorherrschend und liefert 45% Umlagerungsprodukt, während eine p-Nitro-Gruppe die Umlagerung auf 5% reduziert¹⁵³⁾.



Die Acetolyse und Formolyse von 2-p-Anisyl-1-äthyl-tosylat-1-¹⁴C verteilt die Radioaktivität gleichmäßig auf C_α und C_β der Produkte, die Reaktion verläuft also vollständig unter Umlagerung. In Äthanol geht nur ein Teil der Reaktion unter Nachbargruppenbeteiligung vor sich. Kinetische Untersuchungen, auch über die Rückbildung des Ausgangsmaterials aus dem Ionenpaar (CXC I) liefern ein einheitliches Bild des Vorgangs¹⁵⁴⁾.

¹³¹⁾ S. Winstein, H. M. Walborsky u. K. S. C. Schreiber, ebenda 72, 5795 [1950].

¹³²⁾ Ebenda 74, 1120 [1952].

¹³³⁾ Ebenda 79, 2866 [1957].

¹³⁴⁾ P. D. Bartlett u. M. S. Swain, ebenda 77, 2801 [1955].

¹³⁵⁾ P. D. Bartlett u. E. B. Lefferts, ebenda 77, 2804 [1955].

¹³⁶⁾ P. D. Bartlett u. M. Stiles, ebenda 77, 2806 [1955].

¹³⁷⁾ J. D. Roberts u. J. A. Yancey, ebenda 77, 5558 [1955].

¹³⁸⁾ D. J. Cram u. J. D. Knight, ebenda 74, 5839 [1952].

¹³⁹⁾ F. A. Abd el Hafez u. D. J. Cram, ebenda 75, 339 [1953].

¹⁴⁰⁾ D. J. Cram u. F. A. Abd el Hafez, ebenda 76, 28 [1954].

¹⁴¹⁾ D. J. Cram u. J. Allinger, ebenda 79, 2858 [1957].

¹⁴²⁾ W. A. Bonner u. C. J. Collins, ebenda 75, 5372 [1953], 77, 99 [1955]; C. L. Collins u. W. A. Bonner, ebenda 75, 5379 [1953], 77, 92 [1955].

¹⁴³⁾ S. Winstein, B. K. Morse, E. Grunwald, K. C. Schreiber u. J. Corse, ebenda 74, 1113 [1952].

¹⁴⁴⁾ D. J. Cram u. F. A. Abd el Hafez, ebenda 75, 3189 [1953].

¹⁴⁵⁾ S. Winstein, M. Brown, K. C. Schreiber u. A. H. Schlesinger, ebenda 74, 1140 [1952].

¹⁴⁶⁾ Ebenda 79, 3432 [1957].

¹⁴⁷⁾ D. J. Cram, ebenda 74, 2129 [1952].

¹⁴⁸⁾ D. J. Cram, H. L. Nyquist u. F. A. Abd el Hafez, ebenda 79, 2876 [1957]; vgl. S. Winstein u. R. Heck, ebenda 78, 4801 [1956].

¹⁴⁹⁾ S. Winstein u. K. C. Schreiber, ebenda 74, 2165, 2171 [1952].

¹⁵⁰⁾ A. H. Fainberg u. S. Winstein, ebenda 78, 2763, 2767, 2780 [1956].

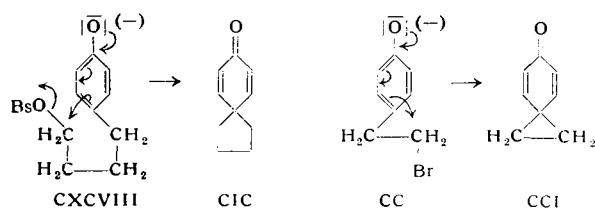
¹⁵¹⁾ S. Winstein u. G. C. Robinson, ebenda 80, 169 [1958].

¹⁵²⁾ R. Huisgen, I. Ugi, E. Rauenbusch u. G. Seidl, zit. nach dieser Ztschr. 69, 356 [1957].

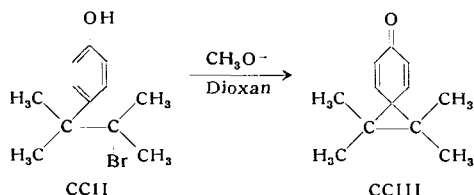
¹⁵³⁾ J. D. Roberts u. C. M. Regan, J. Amer. chem. Soc. 75, 2069 [1953].

¹⁵⁴⁾ E. Jenny u. S. Winstein, persönl. Mitteil.

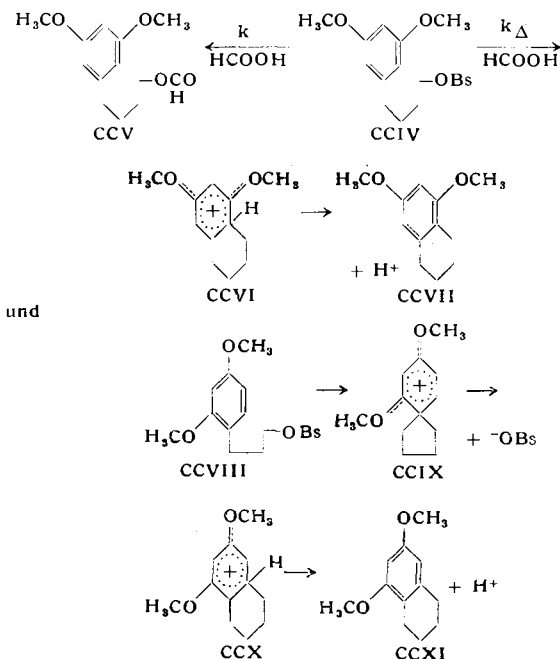
Das durch Arylgruppenbeteiligung entstehende cyclische Ion braucht nicht unbedingt unter Ringöffnung weiterzu-
reagieren. Bei substituierten Phenyl-Gruppen kann es sich
durch Veränderung des Substituenten stabilisieren. Solvo-
lyse von 4-p-Hydroxy-phenyl-butyl-brosylat in alkali-
ischem Medium liefert ein Spiro-dienon (CIC)¹⁵⁵. Es ent-



steht ein 5-gliedriger Ring mit dem C-1 der Phenyl-Gruppe
(Ar₁-5-Ringschluß). Analog reagiert das 2-p-Hydroxy-
äthylbromid unter Ar₁-3-Ringschluß¹⁵⁶. Die CCI ent-
sprechende Tetramethyl-Verbindung (CCIII) ist so unbestän-
dig, daß sie nicht isoliert, sondern nur in Lösung erhalten
werden konnte¹⁵⁷.

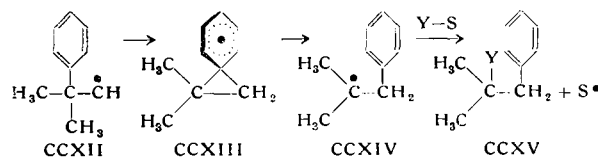


Es braucht nicht unbedingt das C-1 des Aryls am Ring-
schluß teilzunehmen, auch Ar₂-5- und Ar₂-6-Ringschlüsse
sind bekannt. Bei den Ar₁-Reaktionen entstehen Ringe mit
drei Gliedern am leichtesten. Die Geschwindigkeitskonstan-
ten $k_{n=3} : k_{n=5} : k_{n=6}$ verhalten sich hier etwa wie 10⁴ : 10² : 1.
Ringe mit n = 4 werden nicht gebildet. Bei Ringschlüssen
mit dem C-2 des Aryls schließt sich der Sechsring am leicht-
esten¹⁵⁸). Beispiele sind:

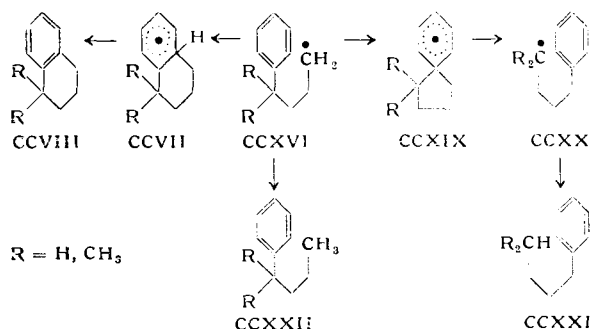


Zwei m-Methoxy-Gruppen lenken die Reaktion zum Typ
Ar₂-6, o,p-Dimethoxy bewirkt beim 3-Aryl-propylbrosylat
Ar₁-5-Ringschluß mit späterer Umlagerung zum Sechsring.

Auch bei Radikalreaktionen treten Aryl-Nachbargrup-
peneffekte auf. Beim Behandeln von Neophylchlorid mit
Phenyl-magnesiumbromid und Kobaltchlorid in einem Lö-
sungsmittel Y-S treten entsprechende Umlagerungen
auf¹⁵⁹). Ähnlich verläuft die peroxykatalysierte Decarbo-

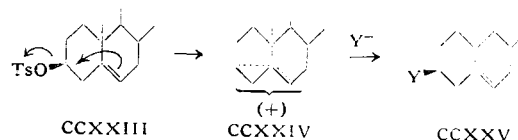


nylierung des β-Phenyl-isovaleraldehyds¹⁶⁰). Bei der De-
carbonylierung von 5-Phenyl-pentanal und 5-Methyl-5-
phenyl-hexanal bilden sich beträchtliche Mengen Tetralin
bzw. Dimethyltetralin¹⁶¹).

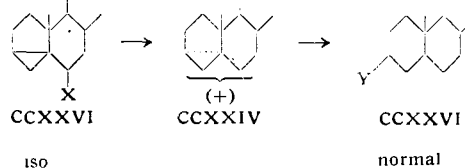


Doppelbindungen als Nachbargruppen

C. W. Shoppee¹⁶²) fand 1946, daß bei nucleophilen Sub-
stitutionen am C-3 des Cholestans erwartungsgemäß
Waldensche Umkehrung eintritt, bei 3β-Derivaten des
Cholesterins jedoch die Konfiguration erhalten bleibt. Die
Acetolyse-Geschwindigkeit des Cholesteryl-3β-tosylats ist
100mal so groß wie die des Cyclohexyl-tosylats¹⁶³). Win-
stein erklärte das durch einen Nachbargruppeneffekt der
5,6-Doppelbindung, der auch das Ausbleiben der Walden-
schen Umkehr erklärt. Dasselbe Ion (CCXXIV) ist auch



Zwischenprodukt bei der Umwandlung von iso-Chole-
steryl- in normale Cholesteryl-Verbindungen, denn bei der



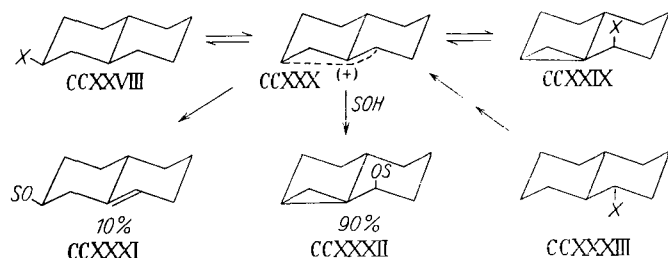
säurekatalysierten Verwandlung des iso-Methyläthers (3.5-
Cyclocholestanyl-6-methyläther) in Äthanol zum 3-Äthyl-
äther tritt zunächst eine beträchtliche Menge iso-Äthyl-
äther auf¹⁶⁴). Die Stabilisierung der Ionen mit Beteiligung
einer β-Doppelbindung gegenüber den klassischen Car-
bonium-Ionen wurde nach einer halbquantitativen Methode
für β-Dienyl-, β-Vinyl- und β-Phenyl- zu 10, 6 bzw. 4

¹⁵⁵) S. Winstein u. R. Baird, J. Amer. chem. Soc. 79, 756 [1957].
¹⁵⁶) R. Baird u. S. Winstein, ebenda 79, 4239 [1957].
¹⁵⁷) D. J. Cram u. W. Lwowski, unveröffentlicht.
¹⁵⁸) R. Heck u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 79, 3105, 3114 [1957].

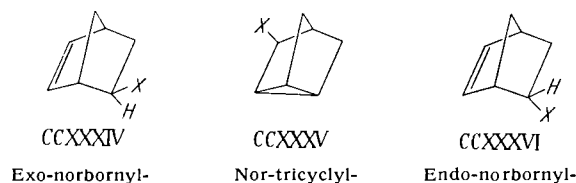
¹⁵⁹) M. S. Kharasch u. W. H. Urey, ebenda 66, 1438 [1944].
¹⁶⁰) S. Winstein u. F. H. Seubold, ebenda 69, 2916 [1947].
¹⁶¹) S. Winstein, R. Heck, S. Lapporte u. R. Baird, Experientia [Basel] 12, 138 [1956].
¹⁶²) J. chem. Soc. [London] 1946, 1138, 1147.
¹⁶³) S. Winstein u. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 70, 383 [1948].
¹⁶⁴) S. Winstein u. A. H. Schlesinger, ebenda 70, 3528 [1948].

kcal/Mol berechnet^{165, 166}). Messungen der Acetolysegeschwindigkeit des Cholesteryl-bromides stimmen damit überein¹⁶⁷).

Cholesteryl-tosylat und die epimeren iso-Cholesteryl-trichloracetate (3.5-Cyclocholestanyl-6-trichloracetate) liefern in Methanol-Chloroform dieselbe Mischung aus 90% 3.5-Cyclocholestanyl-6 β -methyläther und 10% Cholesteryl-methyläther¹⁶⁸). Entsprechend verhält sich 3.5-Cyclocholestanyl-6 β -chlorid¹⁶⁹).



Die Doppelbindung im Dehydro-norbornyl-System hat einen kleineren Nachbargruppeneffekt als die im Cholesteryl-System, denn die Solvolysengeschwindigkeiten von exo-Dehydro-norbornyl-, Nortricyclyl- und endo-Dehydro-norbornyl-chlorid in 80proz. Äthanol verhalten sich nur wie 5:1:1^{131, 170}). Aus der ¹⁴C-Verteilung bei der Acetolyse

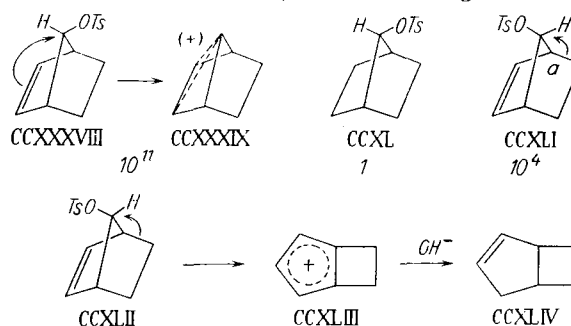


von exo- und endo-2.3-¹⁴C-Dehydro-norbornyl-brosylaten kann auf ein Dehydro-norbornonium-Ion der Art von (CCXXXVII) geschlossen werden¹⁷¹).

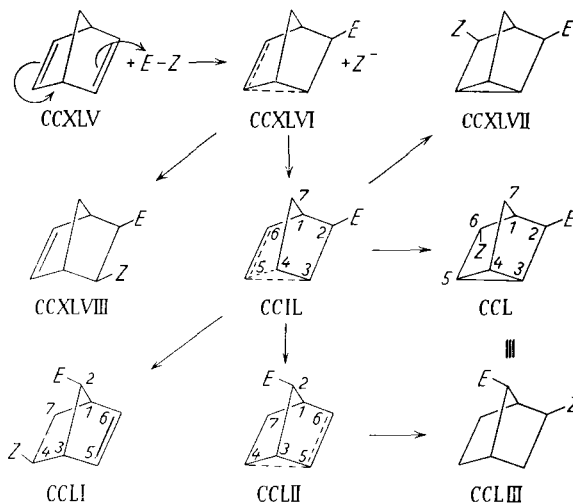


Viel günstiger sind die stereo-elektronischen Verhältnisse bei den anti-7-Derivaten des Norbornens. Das anti-7-Tosylat acetolysiert 10¹¹ mal so schnell wie die gesättigte Verbindung¹⁷²). Syn-7-Norbornenyl-tosylat acetolysiert 10⁷ mal langsamer als das anti-Isomere und liefert – offenbar durch Beteiligung der σ -Bindung α – das Produkt

(CCXLIV)¹⁷³). Anti-7-exo-5-di-Derivate¹⁷⁴) und syn- und anti-7-Chlor-norbornen^{175, 176}) lieferten analoge Resultate.



Homokonjugative Addition wurde am Bicycloheptadien beobachtet¹⁷⁷). Mit E-Z = Br-Br bilden sich so Dibromide,



deren Solvolysengeschwindigkeiten analog denen der oben besprochenen Tosylate sind.

Cyclohexadien-1.4 bildet beim Behandeln mit Jod und Silberacetat nur ein normales Produkt; Anzeichen einer Beteiligung der Doppelbindungen an der Reaktion konnten nicht gefunden werden¹⁷⁸).

Nach Nachbargruppenbeteiligung der Doppelbindung in Radikalreaktionen suchten Christol und andere bisher vergebens¹⁷⁹).

Prof. Dr. S. Winstein bin ich für die freundliche Überlassung noch nicht veröffentlichten Materials sehr zu Dank verbunden.

Eingegangen am 23. April 1958 [A 886]

¹⁶⁵) M. Simonetta u. S. Winstein, ebenda 76, 18 [1954].
¹⁶⁶) S. Winstein, Bull. Soc. chim. France, Documentat. 78, 123 C [1951].
¹⁶⁷) R. H. Davies, S. Meecham u. C. W. Shoppee, J. chem. Soc. [London] 1955, 679; C. W. Shoppee u. D. F. Williams, ebenda 1955, 686.
¹⁶⁸) E. M. Kosower u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 78, 4346 [1956].
¹⁶⁹) E. M. Kosower u. S. Winstein, ebenda 78, 4354 [1956].
¹⁷⁰) J. D. Roberts, W. Bennet u. R. Armstrong, ebenda 72, 3329 [1950]; J. D. Roberts u. W. Bennet, ebenda 76, 4623 [1954].
¹⁷¹) J. D. Roberts, C. C. Lee u. W. H. Saunders, ebenda 77, 3034 [1955].

¹⁷²) S. Winstein, M. Shatavsky, C. Norton u. R. B. Woodward, ebenda 77, 4183 [1955].
¹⁷³) S. Winstein u. E. T. Stafford, ebenda 79, 505 [1957].
¹⁷⁴) S. Winstein u. M. Shatavsky, ebenda 78, 592 [1956].
¹⁷⁵) J. D. Roberts, F. O. Johnson u. R. A. Carboni, ebenda 76, 5692 [1954].
¹⁷⁶) W. G. Woods, R. A. Carboni u. J. D. Roberts, ebenda 78, 5653 [1956].
¹⁷⁷) S. Winstein u. M. Shatavsky, Chem. and Ind. 1956, 56.
¹⁷⁸) E. E. van Tamelen, J. Amer. chem. Soc. 77, 1704 [1955].
¹⁷⁹) S. J. Cristol, G. D. Brindell u. J. A. Reeder, ebenda 80, 635 [1958], dort weitere Literatur.