

triert vom ungelösten Natriumchlorid ab und versetzt die Lösung zur Vervollständigung der Veresterung und zur Entfernung der überschüss. Salzsäure bei -70° mit einer äther. Diazomethan-Lösung bis zur eben bleibenden Gelbfärbung. Der nach dem Abdampfen verbleibende krist. Rückstand wird aus Essigester fraktioniert umkristallisiert.

Die leichter lösliche Fraktion (0.43 g) schmilzt bei 117° ; $[\alpha]_D^{25}$: $-136.8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1.9$, in Methanol). Sie erweist sich durch den Vergleich mit authent. Material (Misch-Schmp., Drehwert, IR-Spektrum) als mit Shikimisäure-methylester identisch.

Die schwerer lösliche Fraktion (0.53 g) stellt den 5-*epi*-Shikimisäure-methylester dar; er schmilzt bei 133° ; $[\alpha]_D^{25}$: -13.2° (in Methanol).

$C_9H_{12}O_6$ (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 51.13 H 6.52

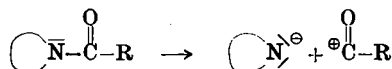
Reduktion IX: Der bei der oben beschriebenen Darstellung der 5-Dehydro-chinasäure erhaltene Nachlauf (etwa 100 ccm Filtrat) scheidet aus saurer Silbernitratlösung in der Kälte kräftig Silber aus. Auch Jod wird in saurer Lösung reduziert. Die quantitative Bestimmung des verbrauchten Jods¹²⁾ ergibt, daß der Nachlauf insgesamt etwa 1 g Redukton enthält. Die Lösung ist aber nicht einheitlich; in ihr befinden sich neben dem Redukton noch wechselnde Mengen 5-Dehydro-chinasäure und Spuren bisher nicht identifizierter Nebenprodukte, jedoch keine Protocatechusäure und keine Gallussäure. Wenn man eine Probe der Lösung mit $2n$ HCl erhitzt, anschließend auf dem Papier chromatographiert (*n*-Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5) und mit Eisen(III)-chlorid besprüht, so erkennt man Gallussäure (grauer Fleck, R_F 0.59) und Protocatechusäure (blaugrüner Fleck, R_F 0.78).

296. Heinz A. Staab: Transacylierungen II. Über die sterische Beeinflussung der hydrolytischen und aminolytischen Spaltung reaktionsfähiger *N*-Acyl-Verbindungen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]
(Eingegangen am 8. Juni 1956)

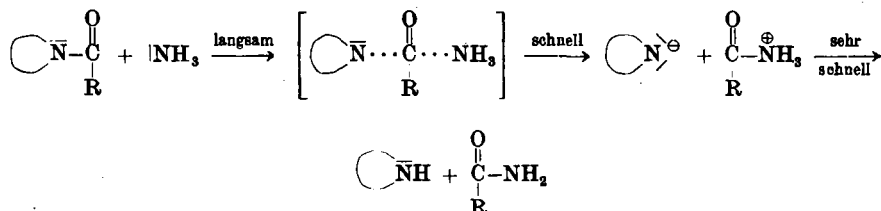
Bei den *N*-Acyl-imidazolen nimmt die Geschwindigkeit der Aminolyse in der Reihenfolge *N*-Acetyl-, *N*-Propionyl-, *N*-Isobutyryl-, *N*-Trimethylacetyl-imidazol stark ab, wie es für eine bimolekulare S_N2 -Reaktion zu erwarten ist. Dagegen steigt die Geschwindigkeit der Neutralhydrolyse in der gleichen Reihenfolge ebenso wie bei den entsprechenden Triazol-Derivaten mit zunehmender Methylsubstitution erheblich an. Diese „sterische Beschleunigung“ bestätigt den für die Neutralhydrolyse der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen angenommenen monomolekularen Reaktionsmechanismus.

Vor kurzem¹⁾ wurde über die Synthese des *N*-Acetyl-tetrazols, des *N*-Acetyl-triazols und mehrerer *N*-Acyl-imidazole berichtet, die sich durch eine ungewöhnliche Reaktionsfähigkeit ihrer Acylgruppen auszeichnen. Die hydrolytische und aminolytische Acyl-Abspaltung, deren Geschwindigkeit bei diesen Verbindungen um mehrere Zehnerpotenzen größer ist als bei gewöhnlichen Säureamiden, wurde kinetisch untersucht. Dabei zeigte sich, daß für die Neutralhydrolyse, die bereits bei Zimmertemperatur in Leitfähigkeitswasser innerhalb weniger Minuten verläuft, eine monomolekulare Dissoziation in ein Acyl-Kation und ein heterocyclisches Anion geschwindigkeitsbestimmend ist:



¹⁾ H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 [1956].

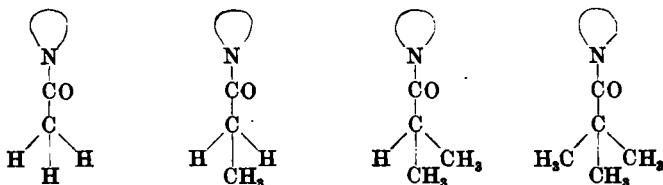
Dagegen erfolgt die Aminolyse und die basische Hydrolyse der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen nach einem bimolekularen Mechanismus, für den auf Grund IR-spektroskopischer Untersuchungen über den Bindungszustand der Carbonylgruppe die folgende S_N2 -Formulierung angenommen wurde:



Die Ursachen für diese außerordentliche Reaktionsfähigkeit der heterocyclischen *N*-Acyl-Verbindungen bei beiden Reaktionsarten sowie für die Abstufung der Reaktivität vom *N*-Acetyl-tetrazol über *N*-Acetyl-triazol und *N*-Acetyl-imidazol zum *N*-Acetyl-pyrrol wurden in der vorigen Arbeit ausführlich diskutiert.

Zur weiteren Prüfung unserer Vorstellungen über die Reaktionsmechanismen der Acyl-Abspaltung sind wir davon ausgegangen, daß sich der monomolekulare und der bimolekulare Reaktionstyp durch ihre verschiedene Beeinflußbarkeit durch sterische Effekte unterscheiden lassen müßten. Für bimolekulare Reaktionen wurde seit den Untersuchungen V. Meyers²⁾ über die Verseifung ortho-substituierter Benzoesäure-ester in zahlreichen Fällen eine „sterische Verzögerung“ der Reaktion aufgefunden, wenn die Annäherung des Reaktionspartners an das Reaktionszentrum und die Ausbildung des Übergangszustandes durch benachbarte Gruppen mit großer Raumerfüllung erschwert ist³⁾. Dagegen ist eine solche sterische Hemmung bei einer monomolekularen Dissoziation, wie sie von uns für die Neutralhydrolyse angenommen wurde, verständlicherweise nicht zu erwarten.

Eine Verbindungsreihe mit einer geeignet abgestuften sterischen Abschirmung des Reaktionszentrums erhielten wir durch die Synthese der *N*-Propionyl-, *N*-Isobutyryl- und *N*-Trimethylacetyl-Verbindungen des Triazols und Imidazols, die nach dem früher für die Acetyl-Verbindungen angegebenen Verfahren dargestellt wurden:



²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 182, 2773, 3197 [1895], und frühere Arbeiten.

³⁾ Zur Theorie der sterischen Hinderung bimolekularer Reaktionen vergl. I. Dostrovsky, E. D. Hughes u. C. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] 1946, 173; vergl. auch C. K. Ingold, XIV. Kongreß f. reine u. angew. Chemie, Experientia Suppl. II, Basel 1955, S. 69.

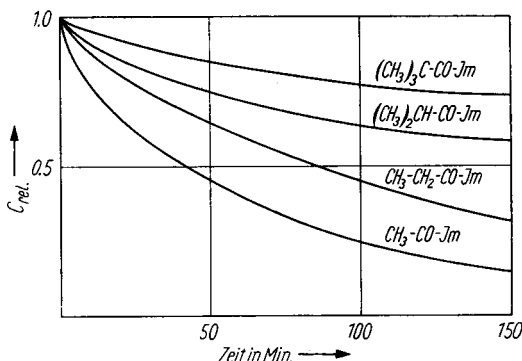
Als raumerfüllende Substituenten wurden Methylgruppen gewählt, weil durch sie der Bindungszustand der Carbonylgruppe weniger als durch andere Substituenten mit Heteroatomen gestört wird. Allerdings ergab die Aufnahme der IR-Spektren *) mit zunehmender Methylsubstitution eine langwellige Verschiebung der Carbonylbande von 5.705μ beim *N*-Acetyl-imidazol auf 5.792μ beim *N*-Trimethylacetyl-imidazol, und entsprechend von 5.665μ beim *N*-Acetyl-triazol auf 5.760μ beim *N*-Trimethylacetyl-triazol, während — wie bereits früher mitgeteilt wurde¹⁾ — eine geradkettige Verlängerung der Acylgruppen ohne wesentlichen Einfluß auf die Carbonylbande ist. Eine ganz analoge langwellige Verschiebung bei zunehmender Alkylsubstitution am α -C-Atom ist auch bei anderen Carbonyl-Verbindungen, z. B. in der Reihe Essigsäure - Propionsäure - Isobuttersäure - Trimethylessigsäure⁴⁾, beobachtet worden. Im Gegensatz zu der in der vorigen Arbeit durchgeführten Diskussion der IR-Spektren der *N*-Acetyl-Heterocyclen ist bei der hier behandelten Verbindungsreihe wegen der unterschiedlichen Massenverhältnisse kein einfacher Zusammenhang zwischen dem durch die C=O-Kraftkonstante charakterisierten Bindungszustand der Carbonylgruppe und der Lage der C=O-Bande zu erwarten. Ist also auch die Beeinflussung der Carbonylgruppe durch die Methylsubstituenten am α -C-Atom sicher geringer als aus der Bandenverschiebung hervorzugehen scheint, so darf sie doch bei der Diskussion des sterischen Effektes nicht ganz übergangen werden.

Die Methylgruppe hat in sehr geringem Maße den Charakter eines +I-Substituenten, der — im Gegensatz zu den „elektronegativen“ -I-Substituenten Cl, Br, NO₂ usw. — Elektronen an die Nachbaratome abzugeben vermag. Ein solcher „Elektronendruck“ der Methylgruppen, der z. B. auch an der Abnahme der Acidität von der Essigsäure zur Trimethylessigsäure zu erkennen ist, vermindert die für die Reaktionsfähigkeit wichtige Elektronenverarmung am Carbonyl-C-Atom, so daß schon ohne jedes Wirken eines sterischen Effektes die Tendenz zur Addition eines elektrophilen Agens, die der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der bimolekularen Reaktion ist, herabgesetzt sein würde. Leider läßt sich dieser induktive Effekt der Methylgruppen von ihrer sterischen Wirkung nicht experimentell abtrennen; wir glauben aber, daß er nicht ausreichen kann, um die beobachtete Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit der bimolekularen Aminolyse vom *N*-Acetyl-imidazol zum *N*-Trimethylacetyl-imidazol zu erklären.

Abbild. 1 zeigt den Verlauf der Aminolyse von etwa $8 \cdot 10^{-4}$ molaren Lösungen der *N*-Acyl-imidazole in einer Mischung von 5 Gew.-Tln. Diäthylamin und 95 Gew.-Tln. wasserfreiem Tetrahydrofuran. Zur Verfolgung des Reaktionsablaufs diente die früher für das *N*-Acetyl-imidazol beschriebene spektroskopische Methode, bei der die Extinktionsabnahme im Maximum der längstwelligsten Bande gemessen wird. Diese Bande verschiebt sich mit zunehmender Methylsubstitution am α -C-Atom von $242.5 m\mu$ beim *N*-Acetyl-

*) Für die Aufnahme der IR-Spektren danke in Herrn Dr. W. Otting.

4) K. W. F. Kohlrausch, F. Köppl u. A. Pongratz, Z. physik. Chem., Abt. B 21, 242 [1933].



Abbild. 1. Aminolyse der *N*-Acyl-imidazole
($8 \cdot 10^{-4}$ m Lösungen in 5% Diäthylamin/95% wasserfreiem Tetrahydrofuran; 22°)

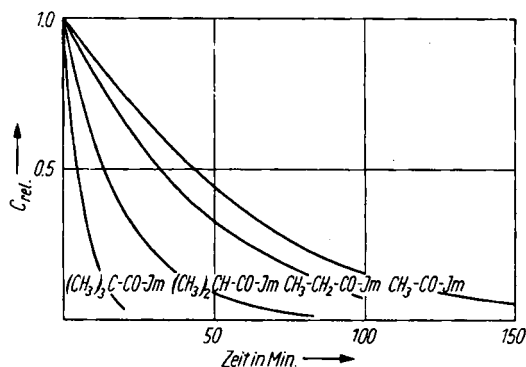
imidazol nach 246 μ beim *N*-Trimethylacetyl-imidazol; im übrigen stimmen aber die UV-Spektren der homologen Verbindungen weitgehend überein. Die Tafel enthält die auf die Aminolyse-Geschwindigkeit des *N*-Acetyl-imidazols ($k' = 1$) bezogenen relativen Geschwindigkeitskonstanten.

Relative Geschwindigkeitskonstanten für die Aminolyse und die Neutralhydrolyse von *N*-Acyl-imidazolen

	k' (5% Diäthylamin in Tetrahydrofuran)	k'' (Leitfähigkeitswasser)
Im-CO-CH ₃	1	1
Im-CO-CH ₂ -CH ₃	0.55	1.4
Im-CO-CH(CH ₃) ₂	0.22	4.2
Im-CO-C(CH ₃) ₃	0.16	11.2

Während also bei der Aminolyse die infolge des sterischen und des induktiven Effektes der Methylgruppen für eine bimolekulare Reaktion zu erwartende Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit vom *N*-Acetyl-imidazol über *N*-Propionyl- und *N*-Isobutyryl-imidazol zum *N*-Trimethylacetyl-imidazol beobachtet wird, finden wir für die Geschwindigkeit der Neutralhydrolyse der gleichen Verbindungen genau die umgekehrte Reihenfolge, nämlich eine erhebliche Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmendem Alkyl-Substitutionsgrad (Abbild. 2). (Eine autokatalytische Reaktionsbeschleunigung durch die Erhöhung der Säure-Konzentration während der Reaktion könnte wegen der von der Essigsäure zur Trimethylelessigsäure etwas abnehmenden Acidität nur eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit vom *N*-Acetyl-imidazol zum *N*-Trimethylacetyl-imidazol bewirken. Tatsächlich ist aber bei den hier angewandten Konzentrationen die Erhöhung der Wasserstoffionen-Konzentration infolge der Pufferwirkung des Imidazols so gering, daß für die vier Verbindungen praktisch keine Unterschiede in der autokatalytischen Beeinflussung der Reaktion gefunden werden.) Die auch hier auf die Reaktionsgeschwindigkeit

des *N*-Acetyl-imidazols bezogenen relativen Geschwindigkeitskonstanten k'' (Tafel) lassen erkennen, daß bei der Trimethylacetyl-Verbindung die Hydrolyse mit Leitfähigkeitswasser bei Zimmertemperatur mit einer Halbwertszeit von nur 4.5 min verläuft und also um den Faktor 11.2 schneller ist als



Abbild. 2. Neutralhydrolyse der *N*-Acyl-imidazole ($8 \cdot 10^{-4}$ m Lösungen in Leitfähigkeitswasser; 22°)

beim *N*-Acetyl-imidazol. Diese außerordentliche Begünstigung der Reaktion mit zunehmendem sterischem Effekt schließt das Vorliegen einer bimolekularen Reaktion aus. Zu ihrer Erklärung nehmen wir an, daß die Aktivierungsenergie für die monomolekulare Dissoziation in das Carboxylkation und das heterocyclische Anion mit zunehmender Methylsubstitution durch eine Erhöhung des Energieinhaltes der undissoziierten Molekel vermindert wird. Dies könnte z. B. dadurch geschehen, daß die dem heterocyclischen Ring koplanare Anordnung der Carbonylgruppe, die aus Mesomeriegründen energetisch am günstigsten ist, zunehmend erschwert wird.

Ähnliche „sterische Beschleunigungen“ monomolekularer Dissoziationen sind in Einzelfällen schon länger bekannt; sie wurden jedoch erst kürzlich unter theoretischen Gesichtspunkten behandelt und den „sterischen Verzögerungen“ der bimolekularen Reaktionen gegenübergestellt⁵⁾. Unsere kinetischen Untersuchungen über die Spaltung der *N*-Acyl-imidazole sind hierzu insofern von Bedeutung, als sie die Beobachtung beider Effekte an der gleichen Verbindungsreihe unter besonders günstigen experimentellen Bedingungen ermöglichen.

Die Reaktionsbeschleunigung mit zunehmendem sterischem Effekt fanden wir auch bei der Neutralhydrolyse der entsprechenden *N*-Acyl-triazole, für die wir wegen der kürzerwelligen Lage ihrer Absorptionsbanden die bimolekulare Umsetzung mit Diäthylamin nicht spektroskopisch untersuchen konnten.

Herrn Prof. Dr. R. Kuhn bin ich für die Förderung dieser Arbeit sehr dankbar. Ferner danke ich Fräulein G. Seel für ihre Mithilfe an dem präparativen Teil der Arbeit sowie Herrn F. Leible für die experimentelle Unterstützung bei den optischen Messungen.

⁵⁾ F. Brown, T. D. Davies, I. Dostrovsky, O. J. Evans u. E. D. Hughes, *Nature* [London] **167**, 987 [1951]; vergl. auch C. K. Ingold, l. c³⁾.

Beschreibung der Versuche

Die Darstellung der *N*-Acyl-imidazole und -triazole erfolgte durch Umsetzung von $\frac{1}{20}$ Mol Imidazol bzw. Triazol mit $\frac{1}{40}$ Mol des betreffenden Säurechlorids in wasserfreiem Benzol nach dem in der vorigen Arbeit¹⁾ mitgeteilten Verfahren. Die Synthesen von *N*-Acetyl-imidazol, *N*-Propionyl-imidazol und *N*-Acetyl-triazol wurden dort bereits beschrieben.

N-Isobutyryl-imidazol: Nach fraktionierter Destillation farblose Flüssigkeit; Sdp.₁₈ 90–92°.

$C_7H_{10}ON_2$ (138.1) Ber. C 60.87 H 7.24 N 20.29 Gef. C 60.92 H 7.29 N 20.56

N-Trimethylacetyl-imidazol: Nach mehrmaliger Sublimation i. Vak. weiße Nadeln, Schmp. 55–56°.

$C_8H_{12}ON_2$ (152.2) Ber. C 63.15 H 7.89 N 18.42 Gef. C 62.84 H 7.80 N 80.57

N-Propionyl-triazol: Nach fraktionierter Destillation aus dem Kugelrohr bei 40 bis 50°/18 Torr farblose Flüssigkeit; n_D^{20} 1.4735.

$C_5H_7ON_3$ (125.1) Ber. C 48.00 H 5.60 N 33.60 Gef. C 47.94 H 5.85 N 33.75

N-Isobutyryl-triazol: Nach fraktionierter Destillation farblose Flüssigkeit; Sdp.₁₈ 74–75°.

N-Trimethylacetyl-triazol: Nach fraktionierter Destillation aus dem Kugelrohr bei 50°/18 Torr farblose Flüssigkeit; n_D^{20} 1.4611.

$C_7H_{11}ON_3$ (153.2) Ber. C 54.90 H 7.19 N 27.45 Gef. C 54.72 H 7.20 N 27.17

Kinetische Messungen: Die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeiten erfolgte nach dem früher¹⁾ ausführlich beschriebenen spektroskopischen Verfahren.

297. Hans-G. Boit und Horst Ehmke: Alkaloide von *Nerine Bowdenii*, *Crinum Powellii*, *Amaryllis Belladonna* und *Pancreatium maritimum* (XII. Mitteil. über Amaryllidaceen-Alkaloide¹⁾)

[Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin]

(Eingegangen am 13. Juni 1956)

Nerine Bowdenii enthält an kristallisierten Alkaloiden Ambellin, Undulatin, Crinidin, Lycorin und Crinamidin. Aus *Amaryllis Belladonna* wird neben den früher aufgefundenen Basen ein neues Alkaloid Amaryllidin isoliert, aus *Crinum Powellii* das ebenfalls noch nicht beschriebene Crivellin. Für Hippeastrin wird die Strukturformel II vorgeschlagen.

A. *Nerine Bowdenii*

Die beträchtlichen Unterschiede, die im Alkaloidgehalt der bisher geprüften Arten der *Amaryllidaceae*-Gattung *Nerine* festgestellt worden sind^{1–3)}, haben uns veranlaßt, als weiteren Vertreter die mit der kürzlich analysierten *N. undulata* (L.) Herb.¹⁾ nahe verwandte, ebenfalls rosablühende *N. Bowdenii* W. Watson zu untersuchen. Zwiebeln dieser Pflanze, die im November in Holland ausgegraben worden waren und 2 Monate gelagert hatten, enthielten 0.2% Alkaloide⁴⁾, von denen fünf, die indes nur 37% der Gesamtbasen aus-

¹⁾ XI. Mitteil.: H.-G. Boit, Chem. Ber. 89, 1129 [1956].

²⁾ H.-G. Boit, Chem. Ber. 87, 1704 [1954].

³⁾ W. C. Wildman u. C. J. Kaufman, J. Amer. chem. Soc. 77, 4807 [1955].

⁴⁾ Die Ausbeute-Angaben beziehen sich auf frisches Pflanzenmaterial.