

## 220. Zur Struktur des Scillicyanosids

57. Mitteilung über Herzglykoside [1]

von **Heinz Lichti, Peter Niklaus** und **Albert von Wartburg**

SANDOZ AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(5. VII. 73)

*Summary.* Based on chemical and NMR. evidence structure **1** is assigned to the cardioactive scillicyanoside isolated from white squill.

Unter den herzaktiven Steroidglykosiden vom *Scilla-Bufo*-Typ, die aus der Meerzwiebel isoliert wurden [2] [3], sind Scillicyanosid (**1**) und Scilliglucosid (**4**) strukturell eng verwandt: Beide enthalten als Zuckerkomponente 1 Mol D-Glucose und weisen in Methanol hohe spezifische Drehwerte auf ( $[\alpha]_D^{20} > +100^\circ$ ). Vergleiche der molaren Rotationsdifferenzen und die weitgehende Stabilität gegen einige  $\beta$ -glucosidase-haltige Fermentsysteme bewogen uns, für beide Verbindungen eine  $\alpha$ -glykosidische Verknüpfung der D-Glucopyranose anzunehmen [4]. Wie wir kürzlich darlegten [1], trifft diese Auffassung für Scilliglucosid nicht zu. Eingehende Untersuchungen der NMR.-Spektren ergaben für dieses Heterosid die ungewöhnliche Struktur **4** eines Bufo-3,20,22-trienolids mit einem D-Glucopyranosidrest in  $\beta$ -glykosidischer Bindung an C(5). Diese für Herzglykoside neuartige Verknüpfungsstelle der Zuckerkomponente liegt auch im Scillicyanosid vor, wie die folgenden Ableitungen zeigen.

Scillicyanosid fällt durch eine intensive, tiefblaue *Liebermann*-Reaktion auf. Das kristallisierte Glykosid besitzt die Bruttoformel  $C_{32}H_{42}O_{12}^1$ , Smp. 221–223°,  $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$  in Methanol. Es enthält eine Acetylgruppe, den für diese Stoffgruppe charakteristischen doppelt ungesättigten Lacton-Sechsring ( $UV_{max}$  bei 295 nm;  $\log \epsilon = 3,76$ ) sowie eine isolierte, im Steroidteil liegende Doppelbindung. Das Vorliegen einer Aldehydgruppe wurde zwar vermutet, konnte jedoch nicht bewiesen werden, da sich weder ein Oxim noch ein Semicarbazon in einheitlicher Form fassen liessen. Energische saure Hydrolyse zerlegte Scillicyanosid in D-Glucose und ein Gemisch von Aglykonen, aus dem das kristallisierte, acetylhaltige Monoanhydroscillicyanosidin  $C_{26}H_{30}O_6^1$  isoliert werden konnte. Diesem Genin wurde auf Grund der UV.-Maxima bei 295 nm ( $\log \epsilon = 3,76$ ) und bei 225 nm ( $\log \epsilon = 4,35$ ) die Konstitution eines  $\Delta^{3,5}$ -Bufatetraenolids **8** zugeschrieben [3].

*Diskussion der NMR.-Spektren.* Die NMR.-Spektren (Fig. 1 und Tab. 1) bestätigten zunächst das Vorliegen folgender Strukturelemente: 1 anguläre Methylgruppe an C(13) durch das Singulett bei 0,68 ppm, die Acetylgruppe auf Grund des Methylsignals bei 1,78 ppm sowie die vermutete Aldehydgruppe (an C(10)) durch das Singulett bei 9,98 ppm. Die Protonen des  $\alpha$ -Pyrans rings erscheinen bei 8,07, 7,43 und 6,13 ppm. Ein wichtiges Signal bildet das Dublett bei 4,44 ppm, das dem  $\alpha$ -ständigen

<sup>1</sup>) Die früher [3] bevorzugten, um 2 H reicheren Bruttoformeln sind unzutreffend.

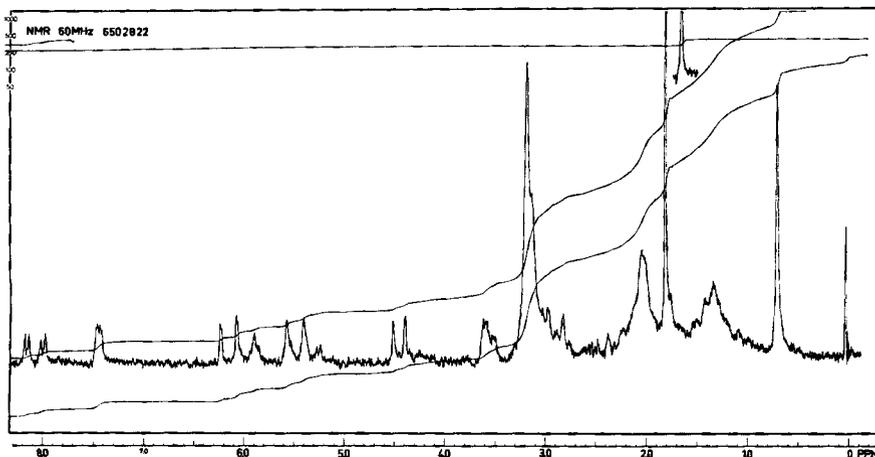


Fig. 1. NMR.-Spektrum von Scillicyanosid in  $(CD_3)_2SO + D_2O$  bei  $100^\circ$  (offset 500 Hz am oberen Bildrand)

Tabelle 1. Charakteristische NMR.-Signale von Scillicyanosid

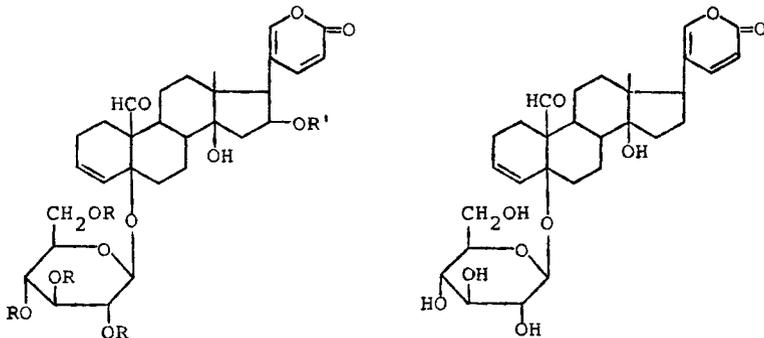
Resonanzlage in ppm		Multiplizität	Kopplungs- konstante, auf- und abgerundet ( <i>J</i> in Hz)	Integration	Substituent	Stellung
$(CD_3)_2SO$ ( $100^\circ$ )	D-Py ( $100^\circ$ )					
9,98	10,23	Singulett	–	1 H	Aldehydgruppe	C(19)
8,07	8,29	Doppeldublett	10 und 2	1 H	} $\alpha$ -Pyron- ring {	C(22)
7,43	7,45	Doppeldublett	2 und 1	1 H		C(21)
6,13	6,21	Doppeldublett	10 und 1	1 H		C(23)
4,44	4,89	Dublett	7,5	1 H	$\beta$ -Gluco- pyranosid	C(1')
1,78	1,79	Singulett	–	3 H	O-Acetylgruppe	–
0,68	0,89	Singulett	–	3 H	C-Methylgruppe	C(18)

H an C(1') des Glucopyranosids zugeordnet wird. Daraus ergibt sich für Scillicyanosid eindeutig die  $\beta$ -glykosidische Verknüpfung des Zuckerrestes.

Scillicyanosid enthält 5 Hydroxylgruppen, wie die bei 3,45 ppm ( $(CD_3)_2SO + D_2O/25^\circ$ ) erscheinende HDO-Bande anzeigt (Integration 5 H). Bei der Acetylierung, die zu einem amorphen Pentaacetat  $C_{40}H_{50}O_{16}$  (2) führt, werden lediglich 4 OH-Gruppen verestert. Im NMR.-Spektrum von 2 treten 5 O-Acetylsingulette auf, die den 4 neu eingetretenen Acetylgruppen im Zuckerteil und dem bereits im genuine Glykosid enthaltenen Acetatrest entsprechen. Beim fünften Hydroxyl handelt es sich um die übliche tertiäre OH-Gruppe an C(14).

Ein für  $\Delta^4$ -Steroide vom Scillarenin-Typ charakteristisches Signal des Olefinprotons an C(4) [1] lässt sich beim Scillicyanosid nicht nachweisen. Hingegen finden sich im Gebiet zwischen 6,0 und 5,3 ppm (Fig. 2) Resonanzen von 3 Protonen, wobei ein Proton bei 5,9 ppm als B-Teil eines AB-Systems ( $J = 10$  Hz) erscheint. Der

A-Teil (bei *ca.* 5,5 ppm) wird durch die Absorption des dritten Protons partiell überdeckt. Die Interpretation des AB-Systems als Protonen der Kerndoppelbindung ist plausibel. Berücksichtigt man die Bildung des  $\Delta^{3,5}$ -Anhydrogenins **8** bei der sauren Hydrolyse, so muss diese Doppelbindung im Ring A des Steroidgerüsts liegen, wobei die Position zwischen C(3) und C(4) am wahrscheinlichsten ist (vgl. [1]).

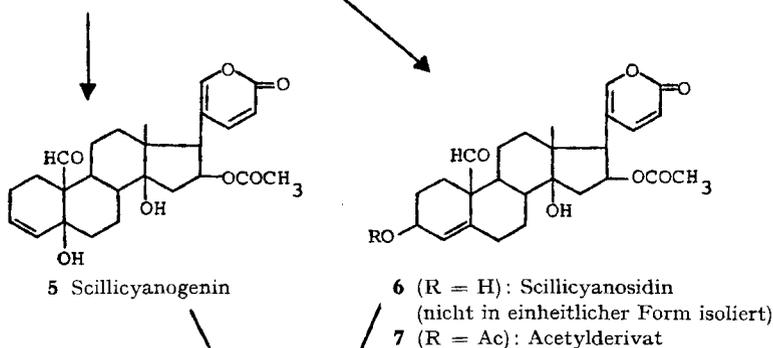


**1** (R = H, R' = Ac): Scillicyanosid

**2** (R = R' = Ac): Tetra-O-acetylscillicyanosid

**3** (R = R' = H): Desacetylscillicyanosid

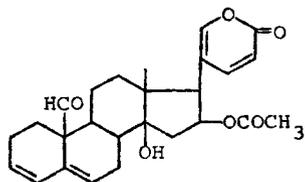
**4** Scilliglaucosid



**5** Scillicyanogenin

**6** (R = H): Scillicyanosidin  
(nicht in einheitlicher Form isoliert)

**7** (R = Ac): Acetylderivat



**8** Monoanhydroscillicyanosidin

In Analogie zum Scilliglaucosid (**4**) kann somit für Scillicyanosid die Partialstruktur **1** eines 5-( $\beta$ -D-Glucopyranosido)- $\Delta^{3,5}$ -steroids postuliert werden<sup>2)</sup>. Das dritte Proton der

<sup>2)</sup> Zusätzliche Argumente liefern die NMR.-Spektren des Desacetylscillicyanosids (**3**) und des Scillicyanogenins (**5**) sowie das chemische Verhalten von **5**.

Signalgruppe bei 5,5 ppm (*d*-ähnlich,  $J = 9$  Hz) wird als Proton der Gruppe  $>CH-OAc$  interpretiert. Im Desacetylscillicyanosid (**3**) ist dieses Signal nämlich um *ca.* 1 ppm nach höheren Feldern verlagert.

Ein weiteres auffälliges Dublett ( $J = 9$  Hz, 1 H) erscheint bei 2,87 ppm. Doppelresonanzeinstrahlung auf 2,87 ppm verändert das Signal bei 5,5 ppm; Doppelresonanzeinstrahlung auf 5,5 ppm vereinfacht das Dublett bei 2,87 zu einem Singulett, gleichzeitig schrumpft ein Doppeldublett ( $J = 9$  und 16 Hz) im Gebiet um 2,3 ppm zu einem Dublett ( $J = 16$  Hz) (Fig. 2a und 2b).

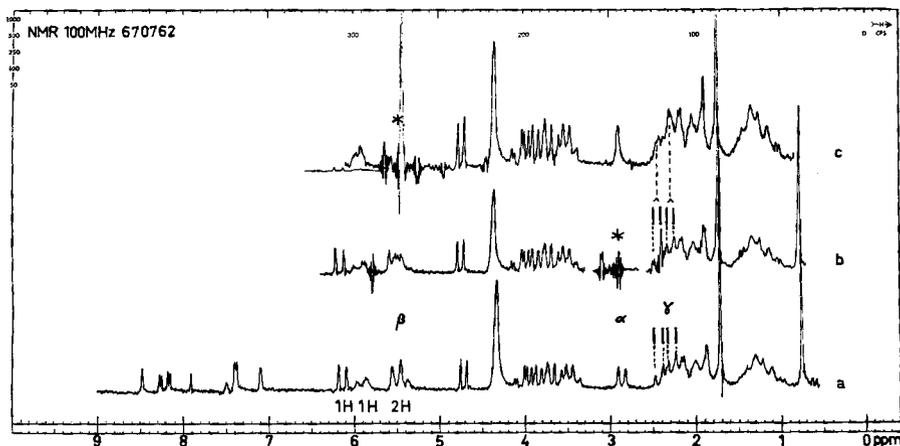


Fig. 2. Spinentkopplungen, in *D*-Pyridin +  $D_2O$ ,  $70^\circ$   
 a) nicht entkoppeltes Spektrum  
 b) und c) mit Doppelresonanzeinstrahlung bei \*

Auf Grund der so ermittelten Spinkopplungen lässt sich die Umgebung des im Scillicyanosid vorliegenden Acetylrestes auf die Gruppierung  $>CH-CH(OAc)-CH_2-$  erweitern. Die H-Atome der Methylengruppe sind offensichtlich geminal mit 16 Hz gekoppelt. Als Stellung der Acetoxygruppe ist C(16) plausibel; das Dublett bei 2,87 ppm stammt vom H-Atom an C(17).

*Enzymatische Hydrolyse von Scillicyanosid.* Im Gegensatz zu früheren Hydrolyseversuchen mit Enzympräparaten aus niederen Pilzen gelang eine fast quantitative Spaltung des Scillicyanosids mit Schneckenferment (Hepatopankreassaft der Weinbergschnecke [5]). In der Aglykonfraktion lagen im wesentlichen zwei Komponenten im Verhältnis 2:1 bis 3:1 vor. Die Hauptkomponente konnte zunächst nur durch verlustreiche Chromatographie an Kieselgel, später jedoch durch direkte Kristallisation isoliert werden und erwies sich als Scillicyanogenin (**5**),  $C_{26}H_{32}O_7$ . Die Nebenkompente, bei der es sich vermutlich um das isomere Scillicyanosidin (**6**) handelt, war zersetzlich und konnte nicht in einheitlicher Form gewonnen werden. Bei der Acetylierung des rohen Aglykongemisches blieb **5** unverändert und liess sich leicht abtrennen; das Nebenprodukt **6** ging in ein kristallisiertes Acetylderivat über, dem auf Grund der NMR.-Spektren Struktur **7** erteilt wurde. Im NMR.-Spektrum des Scillicyanogenins (**5**) (*D*-Pyridin,  $100^\circ$ ) zeigen die Signale der Aldehyd-, der

C-Methyl- und der O-Acetylgruppe sowie des Lactonrings die erwarteten Verschiebungen. Zwischen 6,1 und 5,5 ppm erscheinen die Resonanzen von 3 H-Atomen, von denen zwei den Olefinprotonen (C(3)/C(4)), das dritte der Gruppierung  $>CH-OAc$  zuzuordnen sind. Bei 3,00 ppm tritt ein Dublett mit  $J = 9$  Hz auf; es muss nach seiner Lage und Kopplungskonstanten dem Proton an C(17) zugeordnet werden.

Die Interpretation der NMR.-Spektren und der chemischen Befunde ergibt für Scillicyanosid die Formel eines 5,14-Dihydroxy-16-acetoxy-19-oxo-14 $\beta$ -bufa-3,20,22-trienolids, das am C(5)-Sauerstoffatom einen  $\beta$ -glykosidisch verknüpften D-Glucopyranosylrest trägt. Scillicyanosid (1) unterscheidet sich vom Scilliglaucosid (4) lediglich durch die zusätzliche Acetoxygruppe an C(16). Gewisse Unsicherheiten bestehen noch bezüglich der Konfiguration der Acetoxygruppe an C(16) und der O-Funktion an C(5) (Ringverknüpfung A/B). Um diese Fragen abzuklären und gleichzeitig einen unabhängigen Beweis für die postulierten Strukturen zu gewinnen, wurde mit Scillicyanosid die in der folgenden Mitteilung<sup>3)</sup> beschriebene Röntgen-Strukturanalyse durchgeführt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Es gelten die in früheren Arbeiten gemachten Angaben.

*2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl-scillicyanosid (2).* Eine Lösung von 205 mg Scillicyanosid (1) in 10 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid wurde 4 Tage bei 20° stehengelassen und dann im Vakuum eingedampft. Übliche Aufarbeitung lieferte 282 mg farblosen Schaum, der an 150 g Kieselgel chromatographiert wurde. Chloroform/Methanol 49:1 eluierte zunächst wenig Verunreinigungen, dann 268 mg einheitliches, aber nicht kristallisierbares Tetra-O-acetyl-scillicyanosid (2),  $[\alpha]_D^{25} = +89,1^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,795$  in Chloroform). NMR. (CDCl<sub>3</sub>): *s* bei 9,72 (H an C(19)); *m* bei 8,06, 7,31 und 6,22 (H an C(22), C(21) und C(23)); 6,2–4,7 (komplex: H an C(3), C(4), C(16), C(1'), C(2'), C(3') und C(4')); *ca.* 4,2 (2 H an C(6')); *ca.* 3,7 (H an C(5')); *d* bei 2,88 (H an C(17)); *s* zu je 3 H bei 2,10, 2,04, 2,03, 2,00 und 1,87 (5 O-Acetylgruppen); *s* bei 0,77 (3 H an C(18)).

C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>O<sub>16</sub> (786,84) Ber. C 61,1 H 6,4 O 32,5% Gef. C 60,7 H 6,5 O 32,3%

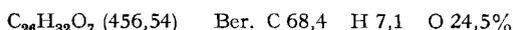
*Enzymatische Spaltung von Scillicyanosid (1).* 2,328 g Scillicyanosid wurden unter leichtem Erwärmen in 1 l Wasser gelöst, die Lösung auf 35° abgekühlt und mit Eisessig ein pH-Wert von 5 eingestellt. Nach Übersichten mit 25 ml Toluol versetzte man mit 18 ml Schneckenferment [5], liess 3 Tage bei 33° stehen, engte dann im Vakuum auf 65 ml ein und goss das Konzentrat in 400 ml Äthanol. Nach 3 Std. dekantierte man vom abgesetzten feinen Schlamm ab, filtrierte durch Celit 545 und dampfte das klare Filtrat ein. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform/Äthanol 2:1 verteilt, wobei die organische Phase (insgesamt 7 Portionen) jeweils 1 Scheidetrichter mit Wasser, 10proz. KHCO<sub>3</sub>-Lösung und erneut mit Wasser zu passieren hatte.

Die wässrige Phase lieferte durch Eindampfen 871 mg farblosen Sirup. Aus Wasser/Methanol kristallisierten nach Animpfen 391 mg D-Glucose vom Smp. 141–144°. Die organische Phase ergab beim Eindampfen 2,032 g hellbraunen Schaum. Dieser Rückstand wurde erneut zwischen Wasser und organischen Lösungsmitteln verteilt, und zwar 3mal 100 ml Benzol/Petroläther 1:1, 6mal 100 ml Chloroform und 100 ml Chloroform/Äthanol 2:1. Sämtliche organischen Phasen wurden mit 2mal 50 ml Wasser, 50 ml KHCO<sub>3</sub>-Lösung und erneut mit 50 ml Wasser gewaschen. Der Benzol/Petroläther- und der Chloroform/Äthanol-Extrakt enthielten nur geringe Mengen Material. Der Chloroform-Extrakt ergab beim Eindampfen 2,055 g farblosen Schaum. Aufnehmen in Methanol, Schütteln mit Tierkohle, Filtration, Eindampfen und Trocknen im Hochvakuum lieferte 1,643 g farblores Gemisch von Scillicyanogenin (5) und Scillicyanosidin (6).

*Scillicyanogenin (5).* 200 mg des Aglykongemisches wurden 3mal an Silicagel unter Elution mit Isopropylacetat (wasserges.)/Methanol 99:1 und Benzol/Aceton-Gemischen chromato-

<sup>3)</sup> Siehe 58. Mitt., Helv., nächstes Heft.

phiert. Aus den Spitzenfraktionen konnte in 18% Ausbeute einheitliches Scillicyanogenin isoliert werden (aus Methylenchlorid/Äther/Pentan Kristalle vom Smp. 225–260°), doch einfacher und ertragreicher verlief folgende Aufarbeitung: Eine Lösung von 543 mg rohem Aglykon-Gemisch in Methylenchlorid wurde mit Kohle geschüttelt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (536 mg) wurde in der minimalen Menge Aceton gelöst; tropfenweise Zugabe von Benzol ergab einen amorphen Niederschlag (133 mg), in dem Scillicyanosidin (**6**) angereichert vorlag. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand, 2mal aus Methylenchlorid/Äther/Pentan und einmal aus Aceton/Äther/Pentan kristallisiert, ergab 123 mg farblose Kristalle vom Smp. 238–261°. Umkristallisation aus Aceton/Petroläther lieferte einheitliches Scillicyanogenin (**5**) vom Doppel-Smp. 240–249°/256–265°.  $[\alpha]_D^{25} = +91,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,020$  in Methanol);  $[\alpha]_D^{25} = +88,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,005$  in Chloroform);  $[\alpha]_D^{25} = +98,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,440$  in Pyridin). NMR. (D-Pyridin bei 100°):  $s$  bei 10,30 (H an C(19));  $m$  bei 8,38, 7,50 und 6,25 (H an C(22), C(21) und C(23)); 6,2–5,5 (komplex, 3 H: H an C(3), C(4) und C(16));  $d$  bei 3,00 (H an C(17));  $s$  bei 1,80 (3 H: O-Acetylgruppe);  $s$  bei 0,93 (3 H an C(18)). In  $(CD_3)_2SO$  bei 100° erscheinen die Signale (in gleicher Reihenfolge) bei 9,95; 8,10; 7,46; 6,16; 6,0–5,1; 2,88; 1,77 und 0,68. In  $(CD_3)_2SO$  bei 25°:  $s$  bei 4,87 und 4,56, austauschbar (Hydroxylgruppen an C(5) und C(14)).



*Scillicyanosidin (6)*. Alle Versuche, einheitliches Scillicyanosidin aus dem bei der enzymatischen Spaltung erhaltenen Aglykongemisch zu isolieren, schlugen infolge Zersetzung fehl.

*Acetylierung des rohen Aglykon-Gemisches, Isolierung von 3-O-Acetyl-scillicyanosidin (7) und von Scillicyanogenin (5)*. Eine Lösung von 202 mg rohem Aglykongemisch aus der enzymatischen Spaltung des Scillicyanosids in 5 ml Pyridin wurde mit 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 14 Std. war Scillicyanogenin noch in gleicher Menge nachweisbar wie zu Beginn; an Stelle von Scillicyanosidin war ein neuer Stoff entstanden. Das Gemisch wurde eingedampft, erneut in je 5 ml Pyridin und Essigsäureanhydrid aufgenommen und weitere 24 Std. stehengelassen, worauf das Dünnschichtchromatogramm des Gemisches keine Veränderung zeigte. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand (255 mg) an 150 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Aceton 7:3 wurden zuerst 17 mg Vorfraktionen, nachher 45 mg 3-O-Acetyl-scillicyanosidin (**7**), anschließend 17 mg Gemisch und schliesslich 103 mg reines Scillicyanogenin (**5**) eluiert. Benzol/Aceton-Gemische höheren Acetongehalts wuschen weitere 54 mg Material aus (nicht untersucht). Das rohe 3-O-Acetyl-scillicyanosidin ergab durch Kristallisation aus Aceton/Pentan 18 mg reines **7** vom Smp. 270–271° (Sintern bei 263–266°). NMR. ( $CDCl_3$ ):  $s$  bei 9,82 (H an C(19));  $m$  bei 8,05, 7,30 und 6,24 (H an C(22), C(21) und C(23)); 5,9–4,7 (komplex, 3 H: H an C(3), C(4) und C(16));  $d$  bei 2,90 (H an C(17));  $s$  zu je 3 H bei 2,08 und 1,88 (O-Acetylgruppen an C(3) und C(16));  $s$  bei 1,71, austauschbar (Hydroxylgruppe an C(14));  $s$  bei 0,81 (3 H an C(18)).

Die Fraktionen, die reines Scillicyanogenin (**5**) enthielten, ergaben durch Kristallisation aus Aceton/Pentan 72 mg Kristalle vom Smp. 268–274°, nach 2maligem Umkristallisieren aus dem gleichem Lsm.-Gemisch 32 mg Kristalle vom Smp. 269–273°, die auf Grund von Misch-Smp., Rf-Wert, *Godin*'scher Farbreaktion und NMR.-Spektren mit dem oben beschriebenen Präparat identisch waren.

*Desacetylscillicyanosid (3)*. Eine Lösung von 652 mg Scillicyanosid in 13 ml Methanol wurde mit 13 ml 10proz. wässriger  $KHCO_3$ -Lösung versetzt, 3 Tage bei 20° stehengelassen, dann mit 625 ml Methylenchlorid/Methanol 5:1 versetzt und auf eine Chromatographiesäule gegeben, die aus 500 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Wasser 40:9:1 bereitet worden war. Elution mit Methylenchlorid/Methanol/Wasser 40:9:1 und 70:27:3 lieferte 61 mg Vorfraktion, dann 355 mg Scillicyanosid und 179 mg angereichertes Desacetylprodukt. Die Scillicyanosid-Fraktion wurde erneut mit  $KHCO_3$ -Lösung behandelt. Nach 10 Tagen wurde analog aufgearbeitet und chromatographiert, wobei neben 180 mg Scillicyanosid noch 67 mg Gemisch mit der Desacetylverbindung erhalten wurden. Die vereinigten Gemischfraktionen wurden an Kieselgel nachchromatographiert, wobei 59 mg Scillicyanosid und 87 mg Desacetylscillicyanosid (**3**) gefasst wurden. Erneute Nachchromatographie lieferte einheitliches **3** (amorph). NMR. (D-Pyridin bei 100°):  $s$  bei 10,29 (H an C(19));  $d \times d$  bei 8,17, 7,46 und 6,21 (H an C(22), C(21) und C(23));  $d$ -ähnliche Signale bei ca. 6,0 und 5,7 (H an C(3) und C(4));  $d$  bei 4,92 (H an C(1'));  $d$ -ähnliches

Signal bei *ca.* 4,65 (H an C(16)); *ca.* 4,4–3,4 (H an C(2'), C(3'), C(4'), C(5') und C(6')); *d* bei 2,75 (H an C(17)); *s* bei 0,93 (3 H an C(18)).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 56, Mitt. Helv. 56, 2083 (1973).  
 [2] A. Stoll & W. Kreis, Helv. 35, 1934 (1952).  
 [3] A. Stoll, W. Kreis & A. von Wartburg, Helv. 35, 2495 (1952).  
 [4] H. Lichti & A. von Wartburg, Helv. 43, 1666 (1960).  
 [5] H. Huber, F. Blindenbacher, K. Mohr, P. Speiser & T. Reichstein, Helv. 34, 46 (1951).

## 221. Der A<sup>2+</sup>-Mechanismus der säurekatalytischen Hydrolyse von Epoxiden und anderen cyclischen Oxa-Verbindungen

von Alfred V. Willi<sup>1)</sup>

College of Pharmaceutical Sciences, Columbia University, New York, N. Y. 10023, USA.

(28. VII. 73)

*Summary.* It is suggested that the acid catalyzed hydrolyses of isobutene oxide and propene oxide proceed via rate-determining bimolecular reaction between a carbonium ion and solvent water (A<sup>2+</sup> mechanism). The carbonium ion is formed by ring opening of the protonated epoxide, in a relatively fast preceding step. This mechanism is in agreement with all experimental facts known today. There is evidence for a similar mechanism in the acid catalyzed hydrolyses of cyclic acetals.

Für die säurekatalytischen Reaktionen, bei denen Protonierung in einem vorgelagerten Gleichgewicht stattfindet, sind bisher die Mechanismen A1 und A2 allgemein bekannt [1–2]. (Reaktionen mit langsamer und geschwindigkeitsbestimmender Protonenübertragung verlaufen dagegen nach dem A-S<sub>E</sub>2-Mechanismus [2].) Im A1-Mechanismus reagiert das protonierte Substrat in einem unimolekularen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, und im A2-Mechanismus reagiert es in einem bimolekularen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. In gewissen Sonderfällen existiert noch ein weiterer Mechanismus, der unseres Wissens bisher nicht im vollen Umfange seiner Bedeutung beachtet worden ist, und der hier als A<sup>2+</sup>-Mechanismus bezeichnet werden soll<sup>2)</sup>.

Die Geschwindigkeitskonstante  $k_H$  der säurekatalytischen Hydrolyse eines Epoxids wächst stark mit zunehmender Methyl-Substitution eines der C-Atome in der Reihenfolge Äthenoxid  $\ll$  Propenoxid  $\ll$  Isobutenoxid (Tab. 1) [3]. Der Ersatz von CH<sub>3</sub> im Propenoxid durch ClCH<sub>2</sub> erniedrigt  $k_H$  dagegen um nahezu 2 Zehner-

<sup>1)</sup> Jetzige Adresse: D-2081 Hasloh, Am Barkenkamp 8.

<sup>2)</sup> Die hier wiedergegebenen Überlegungen wurden zum ersten Mal im Rahmen eines grösseren Beitrages über «Homogeneous Catalysis of Organic Reactions» für «Comprehensive Chemical Kinetics», Vol. 8 (Elsevier, Amsterdam, in Vorbereitung) formuliert, dessen Manuskript im November 1970 bei den Herausgebern eingegangen war. Da eine beträchtliche Verzögerung im Druck des betreffenden Bandes des Sammelwerkes eingetreten ist, dürfte eine kurze Mitteilung über den A<sup>2+</sup>-Mechanismus jetzt angebracht sein.