

277. Heinz A. Staab: Transacylierungen I. *N*-Acyl-Verbindungen stickstoffhaltiger Heterocyclen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]
(Eingegangen am 5. Mai 1956)

Durch die Synthese des *N*-Acetyl-triazols und des *N*-Acetyl-tetrazols sowie weiterer *N*-Acyl-imidazole wurde die Gruppe der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen erweitert. Die Kinetik der neutralen, sauren und basischen Hydrolyse sowie der Aminolyse dieser Verbindungen wurde mit Hilfe spektroskopischer und konduktometrischer Messungen untersucht. Es wurde gefunden, daß die neutrale Hydrolyse der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen über eine monomolekulare Dissoziation in ein Carboxyl-Kation $R-CO^+$ und ein heterocyclisches Anion verläuft, während die Umsetzung mit den stärker nucleophilen Aminen und den Hydroxyl-Ionen nach dem bimolekularen S_N2 -Typ erfolgt. Die Reaktionsgeschwindigkeiten, bei den genannten Verbindungen um mehrere Zehnerpotenzen größer als bei gewöhnlichen Säureamiden, nehmen vom *N*-Acetyl-imidazol über das *N*-Acetyl-triazol zum *N*-Acetyl-tetrazol zu, wie auch auf Grund theoretischer Überlegungen zu erwarten ist. Transacylierungen innerhalb der heterocyclischen Reihe sind nur in der Richtung des „Aktivitätsgefälles“ möglich. So werden Triazol, Imidazol und Pyrrol durch *N*-Acetyl-tetrazol mit zunehmender Geschwindigkeit acetyliert, während die umgekehrten Reaktionen nicht möglich sind.

Die IR-spektroskopische Untersuchung der heterocyclischen *N*-Acetyl-Verbindungen ergab, daß die Carbonylfrequenzen mit steigender Reaktionsfähigkeit der Acetylgruppe vom *N*-Acetyl-pyrrol über *N*-Acetyl-imidazol und *N*-Acetyl-triazol zum *N*-Acetyl-tetrazol von 1732 cm^{-1} auf 1779 cm^{-1} zunehmen. Die Bedeutung dieses Befundes für die Formulierung des Reaktionsablaufs wird diskutiert.

Th. Wieland und G. Schneider¹⁾ haben 1953 darauf hingewiesen, daß außer den energiereichen Phosphatbindungen und der *S*-Acyl-Gruppierung auch den *N*-Acyl-imidazolen eine Rolle bei den synthetischen Prozessen der lebenden Zelle zufallen könnte. Die genannten Autoren konnten aus Aminoacyl-Verbindungen des Histidins durch Aminolyse mit Aminosäure-estern bei Zimmertemperatur Dipeptidester erhalten und so die Brauchbarkeit der Aminoacyl-imidazole zu Peptidsynthesen beweisen. Diese Feststellung erhielt kurze Zeit darauf erhöhte Bedeutung, als E. R. Stadtman und F. H. White jr.²⁾ zeigen konnten, daß die Bildung solcher energiereicher *N*-Acyl-imidazole und ihre synthetische Verwendung auch in der Natur unter physiologischen Bedingungen möglich ist: in Extrakten von *Clostridium kluyveri* wird aus zugesetztem Imidazol in Gegenwart von Acetylphosphat *N*-Acetyl-imidazol gebildet, das seine Acetylgruppe bei p_H 7 weiter auf Aminosäuren, Alkohole und Sulfhydryl-Verbindungen übertragen kann. Durch Fraktionierung wurde eine Imidazol-acetylase angereichert, die das Imidazol in Gegenwart von Coenzym A und Phosphortransacetylase mit Hilfe von Acetylphosphat

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 580, 159 [1953].

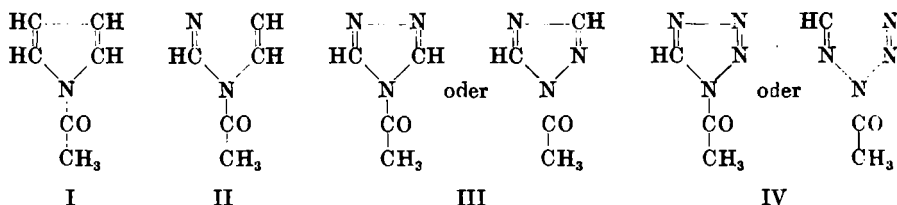
²⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 2022 [1953].

acetyliert. Da *N*-Acetyl-imidazol umgekehrt seine Acetylgruppe in nicht-enzymatischer Reaktion bis zur Einstellung einer bestimmten Gleichgewichtslage auf anorganisches Phosphat übertragen kann, muß die freie Energie seiner Hydrolyse von der gleichen Größenordnung wie die des Acetylphosphats³⁾ sein. Die *N*-Acyl-Bindung eines Imidazolkernes ist also in der Tat den biochemisch interessanten „energiereichen Bindungen“ zuzurechnen.

Eigene Untersuchungen ergaben, daß *N*-Acetyl-imidazole im überlebenden Meerschweinchen-Darm Cholin in hoher Ausbeute zu Acetylcholin acetylieren. Möglicherweise könnten daher auch im natürlichen Geschehen solche reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen z. B. des Histamins oder Histidins für biologische Acylierungen eine allgemeine Bedeutung haben. Unabhängig von dieser biochemischen Fragestellung erschien eine eingehendere chemische Untersuchung dieser Verbindungsgruppe auch im Hinblick auf ihre mögliche Verwendung bei präparativen Transacylierungen wünschenswert. In der vorliegenden Arbeit wird der Kreis der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen durch die Synthese neuer *N*-Acyl-Derivate stickstoffhaltiger Heterocyklen erweitert und die Kinetik und der Mechanismus der Acyl-Abspaltung untersucht.

Reaktionsfähige *N*-Acetyl-Verbindungen

Von den untersuchten reaktionsfähigen *N*-Acetyl-Verbindungen wurde in der Literatur bisher nur das *N*-Acetyl-imidazol (II) beschrieben, das nach früheren vergeblichen Versuchen⁴⁾ erst vor kurzem fast gleichzeitig von J. H. Boyer⁵⁾ und von Th. Wieland und G. Schneider¹⁾ dargestellt wurde. Die Gegenüberstellung der leichten Spaltbarkeit dieser Verbindung mit der sehr beträchtlichen Hydrolysebeständigkeit des *N*-Acetyl-pyrrols (I) veranlaßte uns, *N*-Acetyl-triazol (III) und *N*-Acetyl-tetrazol (IV) darzustellen, für die eine noch wesentlich stärkere Aktivierung der Acetylgruppe zu erwarten war.



Das *N*-Acetyl-1.2.4-triazol (III) konnten wir durch Umsetzung von 2 Moll. 1.2.4-Triazol mit 1 Mol. Acetylchlorid in trockenem Benzol kristallisiert erhalten. Seine hydrolytische und aminolytische Spaltbarkeit übertrifft die von II noch etwa um den Faktor 10; III ist so feuchtigkeitsempfindlich, daß es nur bei völligem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit längere Zeit unzersetzt

³⁾ E. R. Stadtman, Sympos. Mech. Enzyme Action, Contrib. **70**, 581 [1954]; C. A. **48**, 8275 [1954].

⁴⁾ B. Oddo u. F. Ingrassia, Gazz. chim. ital. **61**, 446 [1931].

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 6274 [1952].

aufbewahrt werden kann. Die sehr charakteristische, ungewöhnliche Flüchtigkeit des *N*-Acetyl-triazols verbietet seine Aufbewahrung über einem Adsorptionsmittel wie Silikagel. Einige Kristalle von III auf dem Boden einer 5-cm-Küvette reichten aus, um bei Zimmertemperatur das UV-Spektrum der Verbindung im Dampfzustand (Abbild. 1) aufzunehmen, aus dem durch Intensitätsvergleich mit dem in Tetrahydrofuran gemessenen Spektrum die Konzentration des bei Zimmertemperatur mit den Kristallen im Gleichgewicht stehenden Dampfes zu etwa 3 mg/l ermittelt wurde. Der hohe Dampfdruck und der im Vergleich zu II (Schmp. 104°) sehr niedrige Schmelzpunkt lassen von den beiden möglichen Formeln des *N*-Acetyl-triazols die symmetrische vorziehen, für die ein geringeres Dipolmoment und infolgedessen geringere Gitterkräfte anzunehmen sind.

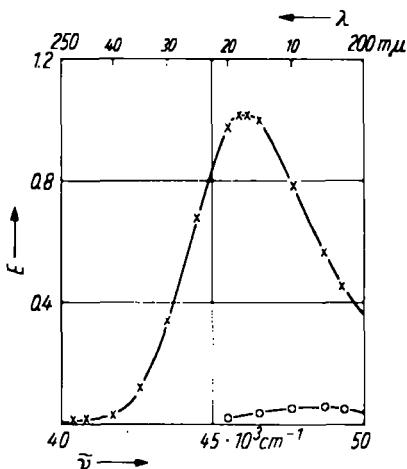
N-Acetyl-tetrazol (IV), aus Tetrazol-silber mit Acetylchlorid erhalten, bildet nach der Sublimation feine weiße Nadeln vom Schmp. 58–59°. Die Reaktionsfähigkeit der Acetylgruppe ist gegenüber III nochmals erheblich

gesteigert; IV scheint an der Spitze einer „Aktivitätsreihe“ reaktionsfähiger organischer Acetyl-Verbindungen zu stehen. Das Dampfspektrum von IV zeigt zwar wegen der geringeren Flüchtigkeit nur eine sehr niedrige Absorption (Abbild. 1), läßt jedoch die längstwellige Bande festlegen (206.5 m μ), die wegen ihrer kurzwelligen Lage in Lösungsmitteln nicht mehr beobachtet werden kann.

Methodik der kinetischen Messungen

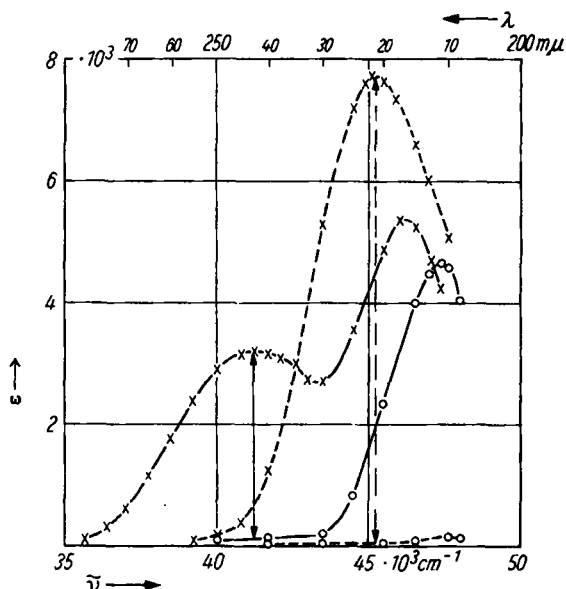
Die Spaltung von II, III und IV wurde unter verschiedenen Bedingungen der Neutralhydrolyse, der Aminolyse und der alkalischen und sauren Verseifung vergleichend untersucht. Die quantitative Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeiten (RG) wurde spektroskopisch und durch Leitfähigkeitsmessungen vorgenommen.

Die spektroskopische Methode wurde für *N*-Acetyl-imidazol (II) bereits von Th. Wieland und G. Schneider¹⁾ verwendet. Unser Spektrum von II in gereinigtem Tetrahydrofuran (Abbild. 2) weicht erheblich von dem Absorptionsverlauf ab, den diese Autoren bei Verwendung des gleichen Lösungsmittels angeben. Wir finden oberhalb von 210 m μ zwei Banden, von denen die längstwellige ihr Maximum bei 242.5 m μ hat, wo weder das Imidazol noch die übrigen Produkte der Hydrolyse und Aminolyse (Essigsäure, Acetamid usw.) absor-



Abbild. 1. Dampfspektren von *N*-Acetyl-triazol (x-x-x) und *N*-Acetyl-tetrazol (o-o-o); Zimmertemperatur, Schichtdicke 5 cm

bieren; die Extinktionsabnahme dieser Bande ist also dem Reaktionsumsatz unmittelbar proportional.



Abbild. 2. Spektren von Imidazol (o-o-o), *N*-Acetyl-imidazol (x-x-x), Triazol (o---o) und *N*-Acetyl-triazol (x---x) in Tetrahydrofuran

In Wasser liegen die Banden unverändert, aber die Extinktionen sind etwas niedriger als in Tetrahydrofuran; sie konnten wegen der raschen Hydrolyse nur durch Extrapolation aus der zeitlichen Extinktionsänderung bestimmt werden.

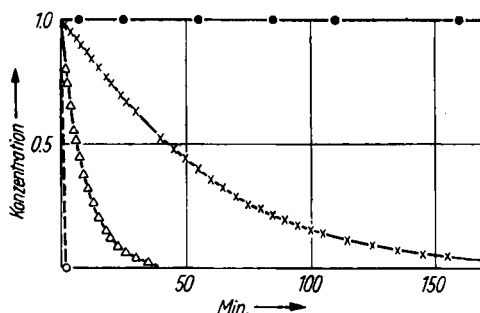
Abbild. 2 zeigt ferner die Absorptionskurven von Triazol und *N*-Acetyl-triazol (III), die gegenüber den Imidazol-Verbindungen stark hypsochrom verschoben sind. Das Maximum von III liegt bei 221.5 μ , während wir für Triazol bis zu 205 μ nur einen sehr schwachen Absorptionsanstieg fanden. Die Extinktionsmessung bei 221.5 μ ist also zur Verfolgung der Acetyl-Abspaltung geeignet. Beim Acetyl-tetrazol (IV), dessen längstwellige Absorptionsbande schon aus dem experimentell leicht zugänglichen Spektralbereich nach kurzen Wellen herausgerückt ist (Abbild. 1), konnte die hydrolytische Spaltung nur mit der Leitfähigkeitsmethode untersucht werden, die auch bei den anderen Verbindungen zur Kontrolle der spektroskopischen Messungen diene.

Die Möglichkeit der konduktometrischen Verfolgung der Acyl-Abspaltung beruht auf der Entstehung der Essigsäure und der unsubstituierten Heterocyclen, die selbst schwache Säuren oder amphotere Elektrolyte sind, aus den nicht-leitenden Ausgangssubstanzen. Der Konzentrationsabnahme der *N*-Acetyl-Verbindung geht die Zunahme der elektrischen Leitfähigkeit parallel. Störend ist, daß die Dissoziationsgleichgewichte im System der Endprodukte

und damit auch die Leitfähigkeiten selbst konzentrationsabhängig sind. Wir haben deshalb die Leitfähigkeit äquimolarer Mischungen der Endprodukte in Abhängigkeit von der Konzentration gemessen und zur Aufstellung von Eichkurven benutzt, mit deren Hilfe dann beim Reaktionsablauf die Konzentrationsänderungen ermittelt wurden.

Ergebnisse der kinetischen Messungen

Abbild. 3 zeigt den Verlauf der Hydrolyse in elektrolytfreiem Leitfähigkeitswasser*) bei Zimmertemperatur, wie er spektroskopisch und konduktometrisch ermittelt wurde**).



Abbild. 3. Hydrolyse in Leitfähigkeitswasser bei 25°. ●-●-● *N*-Acetyl-pyrrol, x-x-x *N*-Acetyl-imidazol, Δ-Δ-Δ *N*-Acetyl-triazol, --- *N*-Acetyl-tetrazol

metrisch ermittelt wurde**). Während *N*-Acetyl-pyrrol (I) selbst mehrstündiges Kochen mit Wasser unzersetzt übersteht, zerfällt II schon in Leitfähigkeitswasser bei Zimmertemperatur mit einer mittleren Halbwertszeit von 40 min. Für III fanden wir unter den gleichen Bedingungen $\tau_{1/2} = 6.5$ min, während die Hydrolyse von IV so schnell verläuft, daß bei allen Leitfähigkeitsmessungen stets nur der konstante Endwert eines äquimolaren Gemisches von Tetrazol und Essigsäure erhalten werden konnte.

Die genauere kinetische Analyse des Reaktionsablaufes zeigt, daß die Hydrolyse des *N*-Acetyl-triazols (III) sehr genau dem Reaktionsgesetz I. Ordnung

$$c = c_0 \cdot e^{-kt}$$

folgt, wobei die Geschwindigkeitskonstante k den während des ganzen Reaktionsablaufs konstanten Wert $0.108 \pm 0.008 \text{ min}^{-1}$ hat. Im Gegensatz dazu nimmt die RG bei der Hydrolyse von II während der Reaktion zu; k ist dem Reaktionsumsatz nahezu linear proportional und wächst von 0.014 min^{-1} am Anfang auf 0.021 min^{-1} gegen Ende der Reaktion an, was offenbar durch die H^+ -Ionen der entstehenden Essigsäure verursacht wird, die durch das kaum basische Imidazol nicht gebunden werden. Daß eine derartige Auto-

*) Das in dieser Arbeit verwendete „Leitfähigkeitswasser“ war mit Hilfe eines Mischbett-Ionenaustauschers („Serdolit“ der Fa. Serva, Heidelberg) hergestellt worden. Seine Leitfähigkeit betrug $0.5\text{--}1 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

**) Genauere Angaben zu den kinetischen Messungen finden sich im Versuchsteil.

katalyse bei dem noch weniger basischen III nicht beobachtet wird, beruht auf der sehr viel geringeren Beeinflussungsmöglichkeit der Spaltung von III durch H^+ -Ionen, die wir auch bei der kinetischen Untersuchung der säurekatalysierten Hydrolyse (s. unten) festgestellt haben.

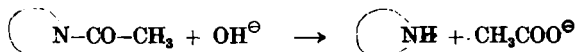
Die Erfüllung des Geschwindigkeitsgesetzes I. Ordnung sagt unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen bekanntlich nichts darüber aus, ob die Reaktion mono- oder bimolekular verläuft. Es kann also auf Grund der obigen Messungen nicht entschieden werden, ob der RG-bestimmende Schritt bei der Hydrolyse der Acetyl-Verbindungen eine bimolekulare Reaktion mit Wasser-Molekeln ist, die nur wegen des großen Wasser-Überschusses einen „pseudo-monomolekularen“ Verlauf nimmt, oder ob es sich um eine monomolekulare Dissoziation in ein intermediäres Carboxyl-Kation und ein heterocyclisches Anion handelt. Die letztere Möglichkeit ist hier umso mehr in Betracht zu ziehen, als die vom Imidazol zum Tetrazol zunehmende Acidität die energetische Stabilität der betreffenden Anionen beweist. Zur Entscheidung haben wir die Abhängigkeit der Hydrolyse-Geschwindigkeit von der Wasser-Konzentration in Tetrahydrofuran untersucht. Dabei ergab sich, daß die Reaktion in den Reaktionsansätzen mit geringer Wasser-Konzentration langsamer verläuft, als sich für eine bimolekulare Reaktion berechnen läßt. Auf die Deutung dieses Befundes kommen wir bei der Besprechung der Reaktionsmechanismen zurück.

Eine eindeutige bimolekulare Reaktion war dagegen bei der Aminolyse der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen mit organischen Aminen in trockenem Tetrahydrofuran zu erwarten, weil in diesem Medium eine monomolekulare Dissoziation in Ionen weitgehend zurückgedrängt sein muß und andererseits die bimolekulare Reaktion wegen der größeren nucleophilen Aktivität der Amine eine größere Geschwindigkeitskonstante als bei der Neutralhydrolyse erhalten sollte. Diese Erwartungen werden durch die Ergebnisse der kinetischen Messungen bestätigt. Die Geschwindigkeitskonstante beträgt bei der Umsetzung des *N*-Acetyl-imidazols mit 0.5-proz. Diäthylamin in trockenem Tetrahydrofuran $\sim 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, während für 5-proz. Diäthylamin $k = 0.010 \pm 0.002 \text{ min}^{-1}$, entsprechend einer Halbwertszeit $\tau_{1/2} = 69 \text{ min}$, gefunden wird. Die Reaktion verläuft also schon in einer 5-proz. Amin-Lösung nahezu ebenso schnell wie in reinem Wasser. Leider konnte die RG bei Umsetzungen mit höherer Amin-Konzentration spektroskopisch nicht gemessen werden, da die Amine in der Gegend von $240 \text{ m}\mu$ zu absorbieren beginnen. Die Extrapolation zeigt jedoch, daß für reines Diäthylamin eine etwa 20 mal schnellere Reaktion zu erwarten ist als bei der Reaktion in reinem Wasser. Die Aminolyse von II und III wurde auch in trockenem Tetrahydrofuran durchgeführt, das unmittelbar vor der Messung mit trockenem NH_3 -Gas gesättigt worden war. Auch hier reagiert III ($k = 0.95 \pm 0.02 \text{ min}^{-1}$) wie bei der Neutralhydrolyse wesentlich schneller als II ($k = 0.011 \pm 0.003 \text{ min}^{-1}$). Schließlich wurde gezeigt, daß sich Anilin in trockenem Benzol und in trockenem Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur mit den *N*-Acetyl-Verbindungen in nahezu quantitativer Ausbeute zu Acetanilid umsetzt. Da sich diese Re-

aktion auch auf andere Amine und andere reaktionsfähige *N*-Acyl-Verbindungen mit beliebigen Acylresten übertragen läßt, handelt es sich hier um eine allgemein anwendbare Acylierungsmethode, die bei besonders milden Bedingungen verläuft und im Gegensatz zur Acylierung mit anderen Acylierungsmitteln (Säurechloride, Säureanhydride) nicht mit dem Auftreten freier Säuren verbunden ist. Im Gegensatz zu der Aminolyse in wasserfreien Lösungsmitteln findet in den wäßrigen Lösungen der stärker basischen Amine, z. B. in wäßrigem Ammoniak, keine Aminolyse, sondern Hydrolyse durch Reaktion mit den vorhandenen Hydroxyl-Ionen statt. Diese Befunde über die Aminolyse der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen stehen im Widerspruch zu früheren Beobachtungen¹⁾, wonach *N*-Acetyl-imidazol in wasserfreien Lösungsmitteln überhaupt keine Aminolyse erleiden soll. Die früheren Bearbeiter kamen zu dieser unzutreffenden Schlußfolgerung auf Grund von Aminolyse-Versuchen, bei denen die Amin-Konzentrationen zu klein waren, um eine meßbare Reaktionsgeschwindigkeit zu ergeben.

Zu den Aminolysen sind auch die Transacetylierungen innerhalb der heterocyclischen Reihe zu rechnen, die nur in der Richtung des „Aktivitätsgefälles“ — also vom Tetrazol über Triazol und Imidazol zum Pyrrol — möglich sind. Werden z. B. *N*-Acetyl-tetrazol und Imidazol, die beide oberhalb von 220 μ keine Lichtabsorption zeigen, in trockenem Tetrahydrofuran zusammengegeben, so beginnt sofort das Absorptionsspektrum von II zu erscheinen. Wie aus der zeitlichen Extinktionszunahme der bei 242.5 μ gelegenen Bande abgeleitet wurde, wird bei der Umsetzung von 2.276 mg Imidazol mit 1.045 mg IV in 20 ccm trockenem Tetrahydrofuran die Acetylgruppe bei Zimmertemperatur innerhalb von fünf Minuten nahezu quantitativ auf das Imidazol übertragen. Eine entsprechende Transacetylierung wurde bei der Umsetzung von Triazol mit IV beobachtet, wobei allerdings die RG etwa um den Faktor 20 kleiner war. Dagegen fand keine Transacetylierung statt, wenn II oder III mit Tetrazol zusammengebracht wurden.

Entsprechend ihrer großen nucleophilen Aktivität reagieren Hydroxyl-Ionen mit II, III und IV mit unmeßbar großer Geschwindigkeit:



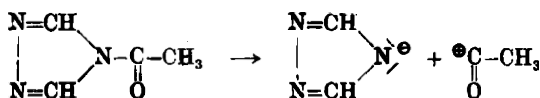
Sind die Hydroxyl-Ionen in geringerer Konzentration vorhanden, so setzt sich nur der äquimolare Anteil der *N*-Acyl-Verbindungen um, während der Rest nach dem Geschwindigkeitsgesetz der neutralen Hydrolyse zerfällt. Im Gegensatz zu den katalytisch wirkenden H^\ominus -Ionen beeinflussen daher Hydroxyl-Ionen in Konzentrationen, die sehr klein sind im Vergleich zur vorhandenen Menge der Acyl-Verbindung, den Gesamtumsatz und seine RG praktisch nicht. Die außerordentlich schnelle stöchiometrische Umsetzung der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen mit Alkali gestattet, die in Tetrahydrofuran gelösten Verbindungen dieser Gruppe bei Zimmertemperatur wie freie Carbonsäuren mit wäßriger 0.1 *n* KOH gegen Phenolphthalein quantitativ zu titrieren.

Die Untersuchung der sauren Hydrolyse von *N*-Acetyl-imidazol (II) und *N*-Acetyl-triazol (III) in Abhängigkeit von der Säure-Konzentration ergab, daß für beide Verbindungen die Hydrolyse durch H^+ -Ionen katalytisch beschleunigt wird. Sehr auffallend ist jedoch der Unterschied zwischen II und III in der quantitativen Beeinflussbarkeit der RG durch H^+ -Ionen. In saurer Lösung ist III, das unter allen sonstigen Bedingungen wesentlich schneller zerfällt, viel beständiger als II. Dieser Befund erklärt auch die autokatalytische Reaktionsbeschleunigung bei der Neutralhydrolyse von II, die bei der Hydrolyse von III nicht zu beobachten war.

Diskussion der Reaktionsmechanismen

Die zunehmende RG bei der Umsetzung der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen mit H_2O , NR_3 und OH^- weist auf das Vorliegen einer nucleophilen Substitution am Carbonyl-C-Atom hin, wie sie auch sonst bei Ester- und Amidverseifungen angenommen wird.

In neutraler, wäßriger Lösung verläuft die Hydrolyse nach dem monomolekularen Substitutionstyp ($S_N 1$), so daß der RG-bestimmende Schritt der Hydrolyse, z. B. für *N*-Acetyl-triazol folgendermaßen zu formulieren ist:



Es erfolgt also eine Dissoziation in ein Carboxyl-Kation und ein heterocyclisches Anion, die in einer schnellen Folgereaktion bis zur Einstellung ihrer Dissoziationsgleichgewichte H^+ - bzw. OH^- -Ionen aus dem Wasser entnehmen. Die Annahme eines solchen Reaktionsablaufs ist mit der gefundenen Abhängigkeit der RG von der H_2O -Konzentration in Übereinstimmung; denn eine elektrolitische Dissoziation der angegebenen Art ist nie im strengen Sinne monomolekular, sondern bedarf der Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel, das durch seine dielektrischen Eigenschaften und durch sein Solvationsvermögen die Bildung der Ionen begünstigen muß. Es ist daher verständlich, daß für einen solchen monomolekularen Reaktionstyp bei der Verdünnung mit Tetrahydrofuran eine stärkere Abnahme der RG mit abnehmender H_2O -Konzentration gefunden wird, als für eine echte bimolekulare Reaktion zu erwarten ist, an der nur eine einzelne H_2O -Molekel teilnimmt. Für die Annahme eines Reaktionsverlaufs über eine Dissoziation in Ionen spricht ferner, daß die Existenzmöglichkeit für die intermediär auftretenden Ionen experimentell erwiesen ist. So konnte F. Seel⁶⁾ zeigen, daß das Acetyl-Kation, das auch bei zahlreichen anderen organischen Reaktionen (z. B. bei der Friedel-Crafts-Reaktion) als Zwischenstufe angenommen wird, im Acetyltetrafluorborat $[CH_3CO]^+[BF_4]^-$ vorliegt. Andererseits ist die Existenz heterocyclischer Anionen von der Salzbildungstendenz des Pyrrols, Imidazols, Triazols und Tetrazols her bekannt. Die oben formulierte Dissoziation der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen entspricht völlig der Abdissoziation eines Pro-

⁶⁾ Z. anorg. allg. Chem. 250, 331 [1943].

tons von den unsubstituierten Heterocyclen, deren Acidität vom Pyrrol über Imidazol und Triazol stark anwächst und beim Tetrazol etwa die Acidität der Essigsäure erreicht. Sowohl für diese Abstufung der Aciditäten als auch für die Leichtigkeit, mit der die heterolytische Dissoziation an der C–N-Bindung der aktivierten *N*-Acyl-Verbindungen erfolgt, ist die energetische Stabilität der zu bildenden heterocyclischen Anionen maßgeblich. Diese nimmt bei fortschreitender Substitution von CH-Gruppen durch N-Atome zu, weil der elektronegravitere Stickstoff infolge seiner höheren effektiven Kernladung den „Elektronensog“ in den Ring verstärkt und die günstigeren elektrostatischen Voraussetzungen für die Übernahme der negativen Ladung im mesomeren Anion bietet. Der Unterschied zwischen den aktivierten *N*-Acyl-Verbindungen und allen übrigen Amiden sowie die Abstufung der RG vom *N*-Acetyl-pyrrol bis zum *N*-Acetyl-tetrazol (Abbild. 3) finden so für die Hydrolyse in neutraler wäßriger Lösung ihre Erklärung.

Wie dagegen die kinetische Untersuchung der Aminolyse ergeben hat, verläuft die Umsetzung mit stärker nucleophilen Agenzien nach dem bimolekularen S_N2 -Typ, der sicher auch für die basische Hydrolyse anzunehmen ist. Diese Reaktion entspricht der normalen Amidverseifung, bei der sich das nucleophile Agens dem Carbonyl-C-Atom nähert, während gleichzeitig der Stickstoff mit seinen Liganden vom Kohlenstoff anionisch abgelöst wird. Die RG sollte hier durch alle Faktoren beschleunigt werden, die am Carbonyl-C-Atom den Elektronenmangel und damit die Bereitschaft zur Addition des nucleophilen Agens erhöhen. In der Tat ist schon seit langem bekannt, daß elektronenanziehende Substituenten in der Carbonsäure-Komponente die RG der Amidhydrolyse erhöhen, elektronenabgebende sie erniedrigen⁷⁾. Nach I. Meloche und K. J. Laidler⁸⁾ reagiert *p*-Nitrobenzamid bei der alkalischen Hydrolyse rund 10 mal schneller als das unsubstituierte Benzamid. Bei unseren reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen haben wir den ganz analogen Fall einer Elektronenverarmung am Reaktionszentrum, nur wirkt hier der Elektronensog nicht von der Carbonsäure-Komponente, sondern von der Stickstoff-Seite her auf das Carbonyl-C-Atom. Die Tatsache, daß dieser Elektronensog bei den heterocyclischen *N*-Acyl-Verbindungen so besonders groß ist und innerhalb dieser Verbindungsgruppe in Richtung auf das *N*-Acetyl-tetrazol anwächst, erklärt die gegenüber den normalen Säureamiden um mehrere Zehnerpotenzen erhöhte Hydrolyse-Geschwindigkeit sowie die mit der Zahl der N-Atome noch zunehmende Reaktionsfähigkeit.

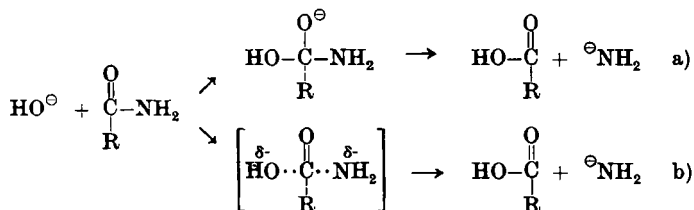
Bei der Deutung der außergewöhnlichen Reaktionsfähigkeit der untersuchten heterocyclischen *N*-Acetyl-Verbindungen kommt also dem „Elektronensog“ der heterocyclischen Ringe eine zentrale Bedeutung zu. Um seine Zunahme in der Reihe I bis IV unmittelbar an den Acetyl-Verbindungen zu beweisen, sind wir von der Überlegung ausgegangen, daß sie sich auf den Bindungszustand der Carbonylgruppen in einer experimentell nachweisbaren Weise auswirken sollte: Die „Aufrichtungstendenz“ der Carbonylgruppe, die

⁷⁾ Vergl. E. E. Reid, J. Amer. chem. Soc. **21**, 284 [1899]; **24**, 237 [1900].

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 1712 [1951].

in der Mesomerie $\text{>C=O} \leftrightarrow \text{>C}^{\oplus}\text{--O}^{\ominus}$ ihren Ausdruck findet, ist eine Folge der verschiedenen Elektronegativitäten von Kohlenstoff und Sauerstoff. Alle Substituenten, die vom Kohlenstoff Elektronen abziehen und daher seine effektive Kernladung erhöhen, sollten daher in der Carbonylgruppe den echten Doppelbindungscharakter verstärken. Damit sollte eine Erhöhung der Kraftkonstante der C=O-Bindung verbunden sein, die sich im IR-Spektrum an einer kurzwelligen Verschiebung der Carbonyl-Valenzschwingungsbande erkennen lassen müßte. Unter diesem Gesichtspunkt wurden die IR-Spektren von I, II, III und IV untersucht, wobei sich in der Tat eine eindeutige Zunahme der C=O-Schwingungsfrequenzen in der angegebenen Reihenfolge von 1732 cm^{-1} auf 1779 cm^{-1} ergab*). Insbesondere für das *N*-Acetyl-tetrazol wurde eine für *N*-Acyl-Verbindungen ganz ungewöhnlich hohe Schwingungsfrequenz erhalten. Da sich die der Carbonylgruppe benachbarten Atommassen, die Kraftkonstanten der Nachbarbindungen und die geometrische Molekelanordnung in der angegebenen Reihe praktisch nicht ändern, kann die Erhöhung der Carbonylfrequenz nur auf die erwartete Erhöhung der Kraftkonstanten $f(\text{C=O})$ infolge des zunehmenden Doppelbindungscharakters zurückzuführen sein. Berechnet man die Kraftkonstanten aus den experimentellen Frequenzwerten unter der näherungsweisen Annahme des harmonischen Kraftgesetzes nach dem Zweimassenmodell, so ergibt sich eine Zunahme von etwa $12.1 \cdot 10^5\text{ dyn/cm}$ beim *N*-Acetyl-pyrrol auf etwa $12.8 \cdot 10^5\text{ dyn/cm}$ beim *N*-Acetyl-tetrazol. Die IR-spektroskopische Untersuchung von *N*-Acyl-imidazolen mit längeren *n*-Acyl-Resten ergab, daß die für die Acetyl-Verbindung erhaltene Carbonylfrequenz durch eine Verlängerung der Acylkette nicht wesentlich verändert wird, so daß die Lage der Carbonylbande jeweils allgemein für die *N*-Acyl-Verbindungen der vier untersuchten Typen charakteristisch zu sein scheint. Für die betrachtete Verbindungsgruppe sind also die Schwingungsfrequenzen der Carbonylbanden von sonstigen Struktureinflüssen weitgehend unabhängige Meßgrößen für den Doppelbindungszustand der C=O-Gruppe, dem die beobachtete Abstufung der Reaktionsfähigkeit parallel geht.

Von C. K. Ingold⁹⁾ wurden für die bimolekulare nucleophile Spaltung der Amide zwei Reaktionsmöglichkeiten formuliert, zwischen denen keine experimentelle Entscheidung möglich war:



*) Für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren danke ich Hrn. Dr. W. Otting, der die Spektren in der nachfolgenden Arbeit noch eingehender diskutieren wird; vergl. hierzu auch die Tafel auf S. 1941.

⁹⁾ Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell Univ.-Press, Ithaca, N. Y., 1953, S. 785.

Von ihnen wird meist wie auch bei anderen Carbonylreaktionen der über eine „Aufrichtung“ der Doppelbindung verlaufende Mechanismus a) bevorzugt. Diesen Reaktionsweg halten wir jedoch auf Grund der erwähnten spektroskopischen Ergebnisse für unwahrscheinlich, weil er wegen der wachsenden Energie der „aufzurichtenden“ Doppelbindung eine in Richtung auf das *N*-Acetyl-tetrazol zunehmende Aktivierungsenergie erfordern würde, was aber dem experimentellen Befund widerspricht. Wir nehmen also an, daß der Reaktionsablauf bei der bimolekularen Hydrolyse und Aminolyse der *N*-Acyl-Verbindungen der Formulierung b) von Ingold folgt, so daß die Carbonyl-Doppelbindung während der Umsetzung im wesentlichen intakt bleibt. Wahrscheinlich müssen auch andere Carbonylreaktionen, wie z. B. die Esterverseifung in dieser Weise formuliert werden.

Bei der sauren Hydrolyse der *N*-Acyl-Verbindungen beruht die katalytische Wirkung der Wasserstoff-Ionen auf der primären Addition eines Protons an ein einsames Stickstoff-Elektronenpaar des heterocyclischen Rings. Diese Salzbildung erhöht die Elektronegativität und damit den Elektronensog in den Ring, so daß die Tendenz zur heterolytischen Dissoziation an der C-N-Bindung vergrößert wird. Beim *N*-Acetyl-imidazol kann die der Hydrolyse vorausgehende Salzbildung sehr deutlich bei der konduktometrischen Verfolgung des Reaktionsablaufs beobachtet werden. Beim Lösen von *N*-Acetyl-imidazol in verdünnter Schwefelsäure bemerkt man zunächst eine sofortige Abnahme der Leitfähigkeit, die dem Ersatz der H^+ -Ionen durch die im elektrischen Feld nur langsam wandernden Amidinium-Ionen zuzuschreiben ist. Erst in dem Maße, in dem nun die Hydrolyse abläuft, steigt dann auch die Leitfähigkeit wieder an. Beim *N*-Acetyl-triazol (III) ist dagegen kein solches initiales Absinken der Leitfähigkeit zu beobachten. Offenbar kommt es hier bei geringeren Säure-Konzentrationen wegen der geringeren Basizität des Triazol-Kerns gar nicht in nennenswertem Maße zur reaktionsbeschleunigenden Salzbildung, so daß III in verdünnten Säuren kaum schneller hydrolysiert wird als in neutraler wäßriger Lösung. Erst eine relativ hohe Säure-Konzentration kann das Gleichgewicht zugunsten des Amidinium-Salzes verschieben und so zur Reaktionsbeschleunigung in größerem Ausmaß beitragen.

Schmelzpunkte der *N*-Acyl-imidazole

Für noch im Gang befindliche Untersuchungen des sterischen Einflusses, den eine Vergrößerung des Acylrestes auf die Spaltungsgeschwindigkeit der reaktionsfähigen *N*-Acyl-Verbindungen hat, haben wir einige höhere *N*-Acyl-Derivate des Imidazols dargestellt. Wie die Tafel zeigt, fallen die Schmelzpunkte, ausgehend vom *N*-Acetyl-imidazol, bei einer Verlängerung des Acylrestes scharf ab, gehen bei den flüssigen Butyryl- und Valeryl-

Schmelzpunkte einiger *N*-Acyl-imidazole

<i>N</i> -Acetyl-	<i>N</i> -Propionyl-	<i>N</i> - <i>n</i> -Butyryl-	<i>N</i> - <i>n</i> -Valeryl-	<i>N</i> - <i>n</i> -Capronyl-
104°	38°	fl.	fl.	35°
<i>N</i> - <i>n</i> -Caprylyl-	<i>N</i> - <i>n</i> -Caprinyll-	<i>N</i> - <i>n</i> -Palmityl-imidazol		
46°	63°	85°		

Verbindungen durch ein Minimum und steigen dann mit weiterer Verlängerung des Acylrestes wieder stetig an. Ein ähnlicher Verlauf der Schmelzpunkte ist – wenn auch in

der Größe der Schmelzpunktdifferenzen nicht so ausgeprägt – auch in einigen anderen homologen Reihen bekannt, z. B. bei den 2,4-Dinitrobenzoesäure-estern¹⁰⁾.

Offenbar werden die Gitterkräfte dieser Verbindungen durch zwei verschiedene Strukturelemente bestimmt. Bei den niederen Gliedern dürfte der feste Zusammenhalt des Gitters vorwiegend durch elektrostatische Wechselwirkungen bedingt sein, die zwischen den polaren Einzelmolekeln erfolgen, während mit zunehmender Länge der Seitenkette dieser elektrostatische Anteil der Gitterkräfte dadurch abgeschwächt wird, daß hier die elektrostatisch günstigste Anordnung der Molekeln aus sterischen Gründen gestört wird. Infolgedessen kommt es zunächst zu einem Absinken der Schmelzpunkte, bis schließlich bei der weiteren Verlängerung der Kohlenstoffketten die wachsenden Dispersionskräfte, die bei der parallelen Aneinanderlagerung der Paraffinketten auftreten, wie bei anderen derartigen Kettenmolekeln zu einem stetigen Anstieg der Schmelzpunkte führen.

Hrn. Prof. Dr. R. Kuhn bin ich für die Förderung dieser Arbeit sehr dankbar. Ich danke ferner Frl. G. Seel für ihre Mithilfe an dem präparativen Teil der Arbeit und den Herren A. Ueberle und F. Leible für ihre experimentelle Hilfe bei den spektroskopischen Messungen.

Beschreibung der Versuche

N-Acyl-imidazole: Die *N*-Acyl-imidazole wurden in Analogie zu dem von O. Gerngroß¹¹⁾ sowie von Th. Wieland und G. Schneider¹⁾ benutzten Verfahren durch Umsetzung von $\frac{1}{20}$ Mol Imidazol mit $\frac{1}{40}$ Mol Acylechlorid in trockenem Benzol dargestellt. Der Reaktionsansatz wurde bei Zimmertemperatur 12 Stdn. geschüttelt. Dann wurde von dem ausgefallenen Imidazol-hydrochlorid abfiltriert und die Benzol-Lösung i. Vak. bei 40° eingeeengt, wobei sich die meisten *N*-Acyl-imidazole schon kristallisiert ausschieden. Die weitere Reinigung erfolgte unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß in der bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Weise. Ausbente 80–90% an analysenreinen Verbindungen.

N-Acetyl-imidazol: Nach mehrfacher Umkristallisation aus trockenem Benzol und anschließender Sublimation bei 70°/20 Torr wurden weiße Nadeln vom Schmp. 104° (Lit.: 101.5–102.5°), 104–105°) erhalten.

N-Propionyl-imidazol: Die nach Abdampfen des Benzols zurückbleibende Flüssigkeit wurde bei einer Luftbadtemperatur von 90° aus dem Kugelrohr i. Wasserstrahlvak. fraktioniert. Die Hauptfraktion erstarrte in der Kälte allmählich zu einer kristallinen weißen Masse, die bei der Sublimation i. Vak. an der gut gekühlten Vorlage lange weiße Prismen vom Schmp. 38° ergab.

$C_8H_9ON_2$ (124.1) Ber. C 58.07 H 6.45 N 22.58 Gef. C 58.27 H 6.48 N 22.88

N-*n*-Butyryl-imidazol: Der flüssige gelbliche Rückstand der benzolischen Reaktionslösung wurde mehrmals i. Wasserstrahlvak. aus dem Kugelrohr fraktioniert. Das bei 90–95° übergehende farblose Destillat kristallisierte auch bei mehrtägigem Stehenlassen in der Kälte nicht.

$C_7H_{10}ON_2$ (138.2) Ber. C 60.87 H 7.24 N 20.28 Gef. C 61.07 H 7.33 N 20.21

N-*n*-Valeryl-imidazol: Die nach dem Abfiltrieren des Imidazol-hydrochlorids vom Lösungsmittel befreite Flüssigkeit wurde im Kugelrohr mehrmals fraktioniert und das i. Wasserstrahlvak. um 100° übergehende farblose Destillat zur Analyse gegeben.

$C_8H_{11}ON_2$ (152.2) Ber. C 63.15 H 7.89 N 18.42 Gef. C 62.95 H 8.00 N 18.53

N-*n*-Capronyl-imidazol: Beim Abdampfen des Benzols blieb eine gelbliche Flüssigkeit zurück, die im Eisschrank auskristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Benzol und anschließend aus Essigester wurden farblose Nadeln vom Schmp. 35° erhalten.

$C_9H_{14}ON_2$ (166.2) Ber. C 65.06 H 8.43 N 16.86 Gef. C 65.31 H 8.30 N 16.97

¹⁰⁾ T. Reichstein, Helv. chim. Acta 9, 802 [1926].

¹¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 1912 [1913].

N-*n*-Caprylyl-imidazol: Der krist. Rückstand lieferte, mehrmals aus Benzol umkristallisiert, weiße Nadeln vom Schmp. 45–47°.

$C_{11}H_{18}ON_2$ (194.3) Ber. C 68.04 H 9.27 N 14.43 Gef. C 67.82 H 9.32 N 14.39

Kinetische Messungen

a) Spektroskopische Methode: Zeiß-Spektralphotometer M 4 Q; 0.2-cm-Küvetten; bei Verwendung von Tetrahydrofuran als Komponente des Reaktionsmediums entsprechende Doppelschliff-Küvetten. Temp. 25°.

Einwaage in mg auf 10 ccm Lösung	Reaktionspartner	k [min ⁻¹]	$\tau_{1/2}$ [min]
<i>N</i> -Acetyl-triazol ($\lambda = 221.5$ m μ)			
0.473	Leitfähigkeitswasser	0.105 ± 0.006	6.60 ± 0.35
0.476	Leitfähigkeitswasser	0.111 ± 0.007	6.25 ± 0.38
0.523	90% Leitfähigkeitswasser/10% Tetrahydrofuran	0.085 ± 0.007	8.15 ± 0.5
0.505	80% „ „ /20% „	0.065 ± 0.005	10.6 ± 0.9
0.418	75% „ „ /25% „	0.064 ± 0.003	10.8 ± 0.5
0.385	50% „ „ /50% „	0.028 ± 0.003	25.2 ± 2.5
0.452	10% „ „ /90% „	~ 0.0005	~ 1400
0.523	$10^{-3}n$ H ₂ SO ₄	0.150 ± 0.007	4.62 ± 0.20
0.546	$10^{-2}n$ H ₂ SO ₄	0.253 ± 0.003	2.73 ± 0.03
0.525	$10^{-1}n$ H ₂ SO ₄	0.91 ± 0.02	0.76 ± 0.02
0.431	NH ₃ -gesättigtes Tetrahydrofuran	0.95 ± 0.02	0.73 ± 0.015
0.513	$10^{-3}n$ KOH	$\rightarrow \infty$	$\rightarrow 0$
<i>N</i> -Acetyl-imidazol ($\lambda = 242.5$ m μ)			
0.952	Leitfähigkeitswasser	0–20% Umsatz 0.0145	47.5
		20–40% „ 0.0169	41.0
		40–60% „ 0.0185	37.5
		60–80% „ 0.0206	33.5
0.937	90% Leitfähigkeitswasser/10% Tetrahydrofuran	0.0076 ± 0.0005	91 ± 5
0.924	50% „ /50% „	0.0014 ± 0.0001	505 ± 5
0.865	$10^{-4}n$ H ₂ SO ₄	0–20% Umsatz 0.090	Mittelwert 9.3
		20–40% „ 0.081	
		40–60% „ 0.066	
		60–80% „ 0.061	
0.742	$10^{-3}n$ H ₂ SO ₄	> 1.5	< 0.45
0.800	5% Diäthylamin in Tetrahydrofuran	0.010 ± 0.002	69.3 ± 10
0.810	0.5% Diäthylamin in Tetrahydrofuran	~ 0.001	~ 700
0.676	NH ₃ -gesättigtes Tetrahydrofuran	0.011 ± 0.003	63 ± 12
0.830	$10^{-3}n$ KOH	$\rightarrow \infty$	$\rightarrow 0$

b) Konduktometrische Methode: Philips-Widerstandsmeßbrücke „Philoskop“; Zelle $l/q = 2.5$ cm⁻¹, Temperatur 23°. Auf 5 ccm Lösung wurde jeweils 1 mg Substanz eingewogen. Reaktionspartner: Leitfähigkeitswasser.

<i>N</i> -Acetyl-Verbindung	k [min ⁻¹]	$\tau_{1/2}$ [min]
<i>N</i> -Acetyl-imidazol	0.0132 ± 0.003	50 ± 7
<i>N</i> -Acetyl-triazol	0.126 ± 0.03	5.5 ± 1
<i>N</i> -Acetyl-tetrazol	$\rightarrow \infty$	$\rightarrow 0$

N-*n*-Caprinyl-imidazol: Die beim Einengen der Benzol-Lösung zurückbleibenden Kristalle wurden aus Essigester in farblosen Nadeln vom Schmp. 62–63° erhalten.

$C_{13}H_{22}ON_2$ (222.3) Ber. C 70.27 H 9.99 N 12.61 Gef. C 70.50 H 9.96 N 13.02

N-*n*-Palmityl-imidazol: Der krist. Rückstand ergab, aus Essigester umkristallisiert, farblose Blättchen vom Schmp. 82.5–83°.

$C_{19}H_{34}ON_2$ (306.4) Ber. C 74.50 H 11.11 N 9.15 Gef. C 74.43 H 11.11 N 9.22

N-Acetyl-1.2.4-triazol: 1.73 g ($1/_{40}$ Mol) 1.2.4-Triazol, das aus Hydrazinsulfat und Formamid dargestellt worden war¹²), wurden mit 0.98 g ($1/_{80}$ Mol) Acetylchlorid in 75 ccm trockenem Benzol 48 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die filtrierte Benzol-Lösung wurde i. Vak. bei 40° eingengt. Der Rückstand kristallisierte in der Kälte und wurde bei 25° i. Wasserstrahlvak. sublimiert: dicke, durchsichtige Rhomben vom Schmp. 40–42°. Der Dampfdruck der Kristalle ist schon bei Zimmertemperatur so groß, daß sich eine im Vakuumexsiccator über Silikagel aufbewahrte Probe innerhalb kurzer Zeit vollständig verflüchtigt.

$C_4H_5ON_3$ (111.1) Ber. C 43.24 H 4.50 N 37.83 Gef. C 43.13 H 4.59 N 37.66

N-Acetyl-tetrazol: 1.77 g ($1/_{100}$ Mol) Tetrazol-silber wurden mit 0.78 g ($1/_{100}$ Mol) Acetylchlorid in 150 ccm trockenem Benzol 16 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach der Filtration und dem Abdampfen des Benzols blieb eine gelbliche mikrokristalline Masse zurück, die bei 45–50° i. Vak. sublimiert wurde: weiße Prismen vom Schmp. 58–59°.

$C_3H_4ON_4$ (112.1) Ber. C 32.14 H 3.57 N 50.00 Gef. C 32.24 H 3.76 N 49.88

Beispiel für eine präparative Aminolyse: Eine Lösung von 1.1 g *N*-Acetyl-imidazol in 50 ccm trockenem Benzol wurde mit 2 ccm Anilin versetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Benzol bei 25° i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit 70 ccm 1*n*HCl aufgenommen und die Lösung mit 3×25 ccm kaltem Chloroform ausgeschüttelt. Das nach dem Einengen der Chloroform-Lösung erhaltene Rohprodukt lieferte, aus Benzol umkristallisiert, 1.115 g (83% d. Th.) Acetanilid. Mit gleichem Ergebnis wurde auch trockenes Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet.

278. Walter Otting: Infrarotspektren reaktionsfähiger *N*-Acyl-Verbindungen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 5. Mai 1956)

Die Infrarotspektren von *N*-Acetyl-pyrrol, *N*-Acetyl-imidazol, *N*-Acetyl-triazol und *N*-Acetyl-tetrazol zeigen in der angegebenen Reihenfolge eine Zunahme der C=O-Frequenz von 1732 cm⁻¹ auf 1779 cm⁻¹ und eine Abnahme der C–N-Frequenz um etwa 100 cm⁻¹. Dieser Frequenzgang geht der in Richtung auf das *N*-Acetyl-tetrazol zunehmenden Abspaltbarkeit des Acylrestes parallel.

In der vorstehenden Arbeit von H. A. Staab¹⁾ wurde gezeigt, daß die Reaktionsfähigkeit der *N*-Acyl-Derivate stickstoffhaltiger Heterocyclen von den *N*-Acyl-pyrrolen über die *N*-Acyl-imidazole und *N*-Acyl-triazole zu den *N*-Acyl-tetrazolen außerordentlich zunimmt. Für die Hydrolyse in neutraler

¹²⁾ H. H. Strain, J. Amer. chem. Soc. 49, 1996 [1927].

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