

Übersicht über die magnetischen Messungen

		$\text{Na}_2[\text{Mn}(\text{C}_2\text{H})_4]$	$\text{K}_2[\text{Mn}(\text{C}_2\text{CH}_3)_4]$	$\text{Ba}[\text{Mn}(\text{C}_2\text{C}_6\text{H}_5)_4]$
$\chi_{\text{Mol}} \cdot 10^6$	295° K	12100	14250	12650
	195° K	18100	21150	17560
	90° K	32700	44150	30740
	Θ	-40	-7.5	-33
	μ (BM)	5.89 ± 0.14	5.89 ± 0.09	5.88 ± 0.12

HEINZ A. STAAB

Transacylierungen, III¹⁾

ÜBER DIE REAKTIONSFÄHIGKEIT DER N-ACYL-DERIVATE IN DER REIHE INDOL/BENZIMIDAZOL/BENZTRIAZOL

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

(Eingegangen am 27. März 1957)

Zur Ergänzung früherer Arbeiten^{1,2)} über reaktionsfähige Säureamide stickstoffhaltiger ungesättigter Fünfringe wurde die Hydrolyse der *N*-Acetyl-Derivate von Indol, Benzimidazol und Benztriazol kinetisch untersucht. Wie in der monocyclischen Reihe nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit der Neutralhydrolyse auch bei den benzolhomologen Verbindungen mit der Zahl der Ring-Stickstoffatome zu; sie ist jedoch jeweils geringer als bei den entsprechenden monocyclischen Verbindungen mit gleicher Zahl von Ring-Stickstoffatomen. Diese Befunde stimmen mit theoretischen Überlegungen überein. Die früher aufgefundene Beziehung zwischen der Reaktionsfähigkeit der Acylgruppen bei nucleophilen Reaktionen an der Carbonylgruppe und der Lage der Carbonyl-Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum gilt auch für die hier untersuchte Verbindungsreihe.

Die kinetische Untersuchung der Hydrolyse und Aminolyse der *N*-Acyl-Derivate von Pyrrol, Imidazol, 1,2,4-Triazol und Tetrazol ergab, daß die Reaktionsfähigkeit mit der Zahl der Ring-Stickstoffatome zunimmt²⁾. Während *N*-Acetyl-pyrrol selbst bei mehrstündigem Erhitzen in wäßriger Lösung keine nachweisbare Zersetzung erfährt, wird *N*-Acetyl-imidazol schon bei Zimmertemperatur durch Leitfähigkeitswasser mit einer Halbwertszeit von 40 Min. gespalten. Unter den gleichen Bedingungen ist die Halbwertszeit des *N*-Acetyl-triazols 6.5 Min. und die des *N*-Acetyl-tetrazols < 5 Sek. Diese ungewöhnliche Reaktionsfähigkeit der heterocyclischen *N*-Acyl-Derivate und die beobachtete Reaktivitätsabstufung wurde darauf zurückgeführt, daß mit wachsender Zahl der Ring-Stickstoffatome das einsame Elektronenpaar am Amid-Stickstoff durch die cyclische Konjugation im ungesättigten heterocyclischen

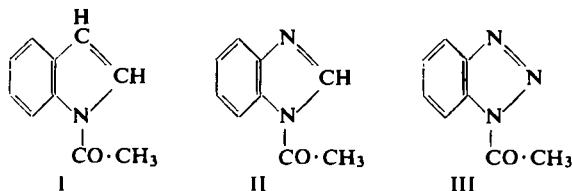
¹⁾ II. Mittell.: H. A. STAAB, Chem. Ber. **89**, 2089 [1956].

²⁾ H. A. STAAB, Chem. Ber. **89**, 1927 [1956].

Fünfring zunehmend beansprucht wird. Dadurch wird die Elektronendichte am Amid-Stickstoff vermindert, so daß auf das Carbonyl-C-Atom ein Elektronensog ausgeübt wird, der von den *N*-Acyl-pyrrolen zu den *N*-Acyl-tetrazolen zunimmt. Er erleichtert sowohl die als bimolekulare S_N2 -Reaktion verlaufende Aminolyse als auch die monomolekulare heterolytische Dissoziation in ein Acyl-Kation und ein heterocyclisches Anion, wie sie bei der Neutralhydrolyse der reaktionsfähigen heterocyclischen Säureamide als geschwindigkeitsbestimmender Schritt anzunehmen ist^{1,2)}.

In der vorliegenden Arbeit wird nun die Frage untersucht, wie sich die Reaktionsfähigkeit der *N*-Acylgruppen ändert, wenn der heterocyclische Fünfring mit einem Benzolring kondensiert wird. Quantenmechanische Berechnungen der Elektronendichte, die auf der Grundlage des Molecular-orbital-Verfahrens von C. A. COULSON und H. C. LONGUET-HIGGINS³⁾ für das Pyrrol und Indol durchgeführt wurden, ergaben, daß das einsame Elektronenpaar beim Indol in etwas stärkerem Maße am N-Atom lokalisiert ist als beim Pyrrol, und zwar wurde für die π -Elektronendichte am N-Atom des Indols 1.742e erhalten gegenüber 1.692e beim Pyrrol. Dieses Ergebnis läßt sich qualitativ auch auf die Heterocyclen-Paare mit zwei und drei N-Atomen übertragen, für die solche quantitativen Berechnungen der Ladungsverteilung bisher nicht vorliegen. Man hat also wegen der geringeren Positivierung des Amid-Stickstoffs bei den *N*-Acyl-Derivaten der benzolhomologen Reihe jeweils eine etwas geringere Reaktionsfähigkeit bei Transacylierungen zu erwarten als bei den monocyclischen Verbindungen mit gleicher Zahl von Ring-Stickstoffatomen. Innerhalb der benzolhomologen Reihe sollte natürlich die Reaktionsfähigkeit ebenso wie in der monocyclischen Reihe mit wachsender Zahl der Ring-Stickstoffatome — parallel zu der auch experimentell ermittelten Aciditätssteigerung der unsubstituierten Heterocyclen⁴⁾ — zunehmen.

Die Bestimmung der Hydrolysegeschwindigkeit wurde für *N*-Acetyl-indol (I), *N*-Acetyl-benzimidazol (II) und *N*-Acetyl-benztriazol (III) in entsprechender Weise wie bei den kinetischen Untersuchungen in der monocyclischen Reihe^{1,2)} durch Messung der zeitlichen Absorptionsänderung im UV durchgeführt. In Abbild. 1



sind die Spektren des Benzimidazols und des *N*-Acetyl-benzimidazols und in Abbild. 2 die Spektren des Benztriazols und des *N*-Acetyl-benztriazols in Leitfähigkeitswasser angegeben. Die Spektren des Benzimidazols und Benztriazols stimmen mit den in der Literatur angegebenen Absorptionsdaten gut überein⁵⁾. Für *N*-Acetyl-benztriazol

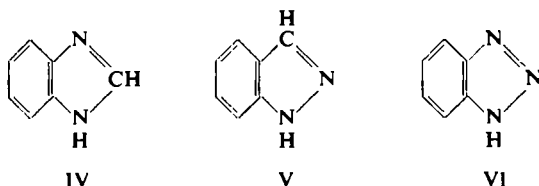
³⁾ Trans. Faraday Soc. 43, 87 [1947]; s. a. G. BERTHIER und B. PULLMAN, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 226, 1725 [1948].

⁴⁾ H. LEY und H. SPECKER, Ber. deutsch. chem. Ges. 72, 192 [1939].

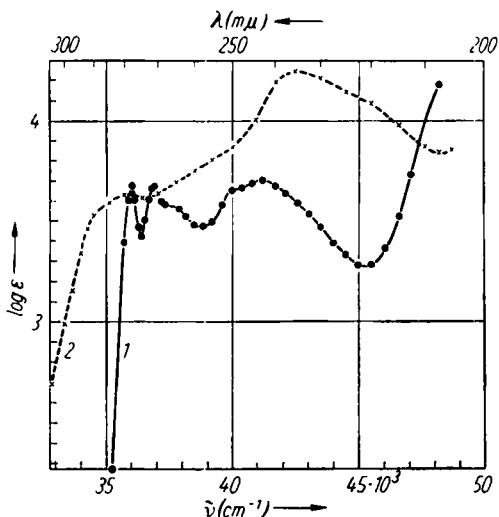
⁵⁾ Vgl. hierzu LANDOLT-BÖRNSTEIN, Zahlenwerte und Funktionen, 6. Aufl., Band II/3, Springer Verlag, Berlin 1951.

konnte wegen des schnellen hydrolytischen Zerfalls der Absorptionsverlauf in Wasser nur aus der zeitlichen Änderung der Absorption extrapoliert werden. Die so erhaltene Absorptionskurve stimmt jedoch weitgehend mit dem in gereinigtem Tetrahydrofuran gemessenen Spektrum überein.

Die Absorptionsspektren des Benzimidazols (IV) und des Benztriazols (VI) unterscheiden sich in sehr charakteristischer Weise. Die erste Bande des Benzimidazols hat genau wie die entsprechenden Banden des Indols und des Indens⁵⁾ eine deutliche Schwingungsstruktur. Dagegen ist die entsprechende Bande des Benztriazols völlig unstrukturiert, obwohl für diese Verbindung ebenfalls eine starre und ebene Molekülstruktur anzunehmen ist, so daß nach E. MERKEL und C. WIEGAND⁶⁾ das Auftreten von Schwingungsstruktur zu erwarten wäre. Da das Indazol (V) ein Absorptionsspektrum hat, das hinsichtlich der Schwingungsstruktur



dem des Benzimidazols sehr ähnlich ist⁷⁾, muß für das Verschwinden der Schwingungsstruktur beim Benztriazol die Azo-Gruppierung $-\bar{N}=\bar{N}-$ verantwortlich sein. Den gleichen strukturlöschenden Effekt hat die Einführung dieser Gruppe auch beim Übergang vom Stilben zum Azobenzol: während *trans*-Stilben in Äthanol eine deutliche Strukturierung der längstwelligsten Bande zeigt⁸⁾, hat *trans*-Azobenzol in demselben Lösungsmittel breite, un-



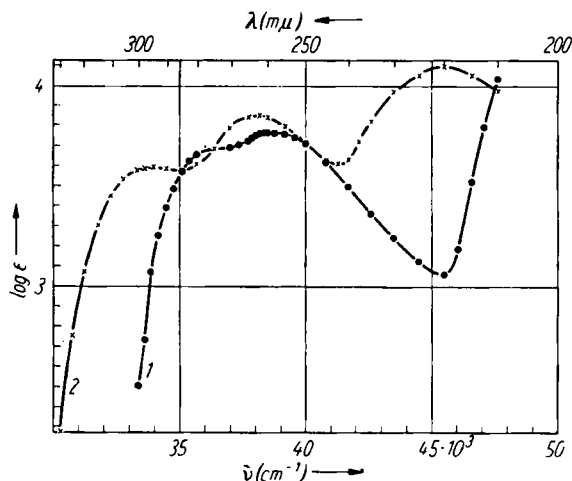
Abbild. 1. UV-Spektren von Benzimidazol (1) und *N*-Acetyl-benzimidazol (2) in Wasser

6) Z. Naturforsch. 3b, 93 [1948].

7) I. M. BARCLAY, N. CAMPBELL und G. DODDS, J. chem. Soc. [London] 1941, 113.

8) K. W. HAUSSE, R. KUHN und A. SMAKULA, Z. physik. Chem., Abt. B 29, 384 [1935.]

strukturierte Banden⁹⁾. Der strukturlöschende Einfluß der Azogruppe ist mit den bisherigen Ansichten, die den Verlust der Schwingungsstruktur auf einen sogen. „loose-bolt“-Effekt durch Prädissoziationen oder Torsionsschwingungen zurückführen¹⁰⁾, nur schwierig zu erklären.



Abbild. 2. UV-Spektren von Benztriazol (1) und *N*-Acetyl-benztriazol (2) in Wasser

Während *N*-Acetyl-indol in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur beständig ist, so daß bei mehrtägiger Beobachtung keine Änderung des Absorptionsspektrums erfolgt, werden *N*-Acetyl-benzimidazol und *N*-Acetyl-benztriazol unter diesen Bedingungen schnell hydrolysiert. Die Geschwindigkeit der Hydrolyse wurde aus der Extinktionsabnahme der charakteristischen Banden bei 235 mμ bzw. 220 mμ bestimmt, wobei die Extinktionen der während des Reaktionsablaufs entstehenden unsubstituierten Heterocyclen berücksichtigt wurden. Die Hydrolyse folgt bei beiden Verbindungen innerhalb sehr enger Grenzen dem Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung. Die Halbwertszeiten bei 22° betragen beim *N*-Acetyl-benzimidazol 1260 Min. und beim *N*-Acetyl-benztriazol 115 Min., die Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung $(5.5 \pm 0.5) \cdot 10^{-4} \text{ Min.}^{-1}$ bzw. $(6.0 \pm 0.8) \cdot 10^{-3} \text{ Min.}^{-1}$.

In Tab. 1 sind die Halbwertszeiten der *N*-Acetyl-Verbindungen der benzolhomologen Reihe den Daten für die entsprechenden monocyclischen Derivate gegenübergestellt. Wenn auch die Vergleichbarkeit beider Reihen dadurch etwas eingeschränkt wird, daß in der monocyclischen Reihe nur das Acetyl-Derivat des 1.2.4-Triazols zur

Tab. 1. Halbwertszeiten für die Neutralhydrolyse bei 22°

	$\tau_{1/2}$ [Min.]		$\tau_{1/2}$ [Min.]
<i>N</i> -Acetyl-pyrrol	$\rightarrow \infty$	<i>N</i> -Acetyl-indol	$\rightarrow \infty$
<i>N</i> -Acetyl-imidazol	40	<i>N</i> -Acetyl-benzimidazol	1260
<i>N</i> -Acetyl-1.2.4-triazol	6.5	<i>N</i> -Acetyl-benztriazol	115
<i>N</i> -Acetyl-tetrazol	< 0.1		

⁹⁾ A. WINKEL und H. SIEBERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 670 [1941].

¹⁰⁾ Vgl. G. N. LEWIS und M. CALVIN, Chem. Reviews 25, 273 [1939]; G. KORTÜM und G. DRESEN, Chem. Ber. 84, 182 [1951].

Verfügung stand, so ist doch ersichtlich, daß die experimentellen Ergebnisse mit den oben angegebenen Erwartungen qualitativ sehr gut übereinstimmen. Es wird nicht nur in der benzolhomologen Reihe eine beachtliche Zunahme der Reaktionsfähigkeit mit der Zahl der Ring-Stickstoffatome beobachtet, sondern man findet auch, daß die Hydrolyse-Geschwindigkeiten in der benzolhomologen Reihe 20–30 mal kleiner sind als bei den monocyclischen Verbindungen mit gleicher N-Zahl.

Tab. 2. Wellenzahlen der CO-Banden

<i>N</i> -Acetyl-indol	<i>N</i> -Acetyl-benzimidazol	<i>N</i> -Acetyl-benztriazol
1711 cm ⁻¹	1729 cm ⁻¹	1735 cm ⁻¹

Tab. 2 enthält die Wellenzahlen der Carbonyl-Valenzschwingungsbanden für *N*-Acetyl-indol, *N*-Acetyl-benzimidazol und *N*-Acetyl-benztriazol^{*)}. Auch in dieser Verbindungsreihe findet man die früher^{2,11)} ausführlich diskutierte kurzwellige Verschiebung der CO-Bande mit zunehmender Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe bei nucleophilen Reaktionen.

Herrn Prof. Dr. R. KUHN danke ich herzlich für die Förderung dieser Arbeit. Fräulein G. SEEL bin ich für experimentelle Mitarbeit dankbar.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Acetyl-indol (I): Die Umsetzung von 2 Moll. Indol mit 1 Mol. Acetylchlorid nach dem früher benutzten Verfahren^{1,2)} führte zu β -Acetyl-indol. Zur Darstellung der *N*-Acetyl-Verbindung wurde nach den Angaben von R. MAJIMA und T. SHIGEMATSU¹²⁾ *N*-Indolyl-magnesiumjodid hergestellt und mit *Essigester* umgesetzt. Für die Versuche wurde die bei 100°/10⁻³ Torr übergehende Fraktion verwendet.

C₁₀H₉ON (159.2) Ber. C 75.47 H 5.66 N 8.81 Gef. C 75.68 H 5.50 N 8.86

N-Acetyl-benzimidazol (II): 2.4 g (~ 2/100 Mol) fein verriebenes *Benzimidazol* wurden mit 0.7 ccm (~ 1/100 Mol) frisch dest. *Acetylchlorid* in 100 ccm trockenem Benzol 24 Stdn. geschüttelt. Vom ausgeschiedenen *Benzimidazol*-hydrochlorid wurde abfiltriert; das i. Vak. eingeeengte Filtrat wurde dann im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Die um 120° als farbloses Öl übergegangene Fraktion erstarrte beim Abkühlen zu einer weißen krist. Masse. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Benzin (Sdp. 70–80°) farblose Nadeln, Schmp. 113° (Lit.¹³⁾: 113–114°).

C₉H₈ON₂ (160.2) Ber. C 67.50 H 5.00 N 17.50 Gef. C 67.52 H 5.22 N 17.80

N-Acetyl-benztriazol (III): Die Umsetzung von 2.4 g *Benztriazol* mit 0.7 ccm *Acetylchlorid* in 100 ccm trockenem Benzol und die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurden analog durchgeführt wie beim *N*-Acetyl-benzimidazol: farblose Prismen, Schmp. 51°.

C₈H₇ON₃ (161.2) Ber. C 59.63 H 4.34 N 26.09 Gef. C 59.56 H 4.44 N 26.37

*) Herrn Dr. W. OTTING wird für die Aufnahme der IR-Spektren gedankt.

¹¹⁾ Vgl. auch W. OTTING, Chem. Ber. 89, 1940 [1956]; ferner H. A. STAAB, Angew. Chem. 68, 616, 754 [1956].

¹²⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 57, 1449 [1924].

¹³⁾ O. GERNGROSS, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 1908 [1913].

Kinetische Messungen

Die Messungen wurden mit dem Zeiß-Spektralphotometer M 4 Q durchgeführt. Als Lösungsmittel und Reaktionspartner diente „Leitfähigkeitswasser“, das mit Hilfe eines Mischbett-Ionenaustauschers („Serdolit“ der Fa. SERVA, Heidelberg) hergestellt worden war. Seine spezif. Leitfähigkeit betrug $0.5 - 1.0 \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$. Die Konzentration der untersuchten Lösungen der Acetyl-Verbindungen lag im Bereich von $2.5 - 5.0 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/l}$.

N-Acetyl-benzimidazol: Die Hydrolyse-Geschwindigkeit wurde durch Ermittlung der Extinktionsabnahme bei $\lambda = 235 \text{ m}\mu$ bestimmt. Bei dieser Wellenlänge beträgt der molare Extinktionskoeffizient des *N*-Acetyl-benzimidazols $\epsilon = 16.85 \cdot 10^3$, der des Benzimidazols $\epsilon = 3.38 \cdot 10^3$. Diese beiden Werte entsprechen in erster Näherung 0 bzw. 100% Zerfall der Acetyl-Verbindung, so daß nach einfachem graphischem Verfahren aus der gemessenen Gesamttextinktion über den „molaren Extinktionskoeffizienten“ ϵ' der Lösung auf den prozentualen Reaktionsumsatz geschlossen werden kann.

Beispiel für eine Meßreihe: $c = 3.39 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/l}$

Zeit (Min.)	$E = \log I_0/I$	ϵ'	Umsatz (%)
9	0.569	$16.72 \cdot 10^3$	1
60	0.555	16.38	3.5
75	0.552	16.29	4
262	0.506	14.91	14
440	0.468	13.80	22
1320	0.336	9.92	51.5
1740	0.296	8.72	60.5
2790	0.238	7.03	73

Mittlere Geschwindigkeitskonstante (aus 5 Messungen):

$$k' = (5.5 \pm 0.5) \cdot 10^{-4} \text{ Min.}^{-1}$$

N-Acetyl-benztriazol: Die Extinktionsabnahme wurde bei $\lambda = 220 \text{ m}\mu$ bestimmt. Bei dieser Wellenlänge beträgt der molare Extinktionskoeffizient des *N*-Acetyl-benztriazols $\epsilon = 13.45 \cdot 10^3$ (extrapoliert), der des Benztriazols $\epsilon = 1.13 \cdot 10^3$.

Beispiel für eine Meßreihe: $c = 3.83 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/l}$

Zeit (Min.)	$E = \log I_0/I$	ϵ'	Umsatz (%)
10	0.489	$12.8 \cdot 10^3$	5
15	0.476	12.5	7.5
20	0.465	12.2	10
30	0.435	11.4	16.5
40	0.415	10.8	21.5
50	0.386	10.1	27
60	0.372	9.75	30
85	0.327	8.55	39.5
115	0.278	7.28	50
180	0.199	5.21	66.5
240	0.141	3.70	79
280	0.122	3.20	83
330	0.097	2.54	88.5

Mittlere Geschwindigkeitskonstante (aus 5 Messungen):

$$k' = (6.0 \pm 0.8) \cdot 10^{-3} \text{ Min.}^{-1}$$